

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 12/11/2026.

Ana Letícia Pires dos Santos

**Do Cerrado à Mata Atlântica, investigação de orbitídeos e ciclotídeos da
biodiversidade brasileira**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara, para obtenção do título de Doutora em Química.

Área de Concentração: Química Orgânica

Orientadora: Profa. Dra. Vanderlan da Silva Bolzani

Coorientadora: Dra. Meri Emili Ferreira Pinto

Araraquara

2024

S237c Santos, Ana Letícia Pires dos
Do Cerrado à Mata Atlântica, investigação de orbitídeos e
ciclotídeos da biodiversidade brasileira / Ana Letícia Pires dos
Santos. -- Araraquara, 2024
179 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Instituto de Química, Araraquara
Orientadora: Vanderlan da Silva Bolzani
Coorientadora: Meri Emili Ferreira Pinto Pinto

1. Ciclotídeos. 2. Peptídeos cíclicos. 3. Violaceae. 4.
Anonacea. 5. Euforbiácea. I. Título.

IMPACTO POTENCIAL DA PESQUISA:

Os peptídeos cíclicos são uma classe de metabólitos secundários que possuem propriedades únicas que os tornam promissores em várias aplicações, áreas da saúde até agricultura e biotecnologia. Trabalhos desenvolvidos com esses produtos naturais impactam positivamente diversas áreas que estão correlacionadas com os ODS-2030. Do desenvolvimento de novos medicamentos lançados nas últimas décadas para o tratamento de doenças infecciosas, câncer e doenças autoimunes, contribuindo para a saúde e o bem-estar da população (ODS-3). Estudos publicados em revistas científicas de alto impacto mostram que os peptídeos cíclicos também podem ser utilizados como biopesticidas naturais, reduzindo a dependência de produtos químicos nocivos e promovendo práticas agrícolas mais sustentáveis (ODS-2), além de favorecer a inovação industrial (ODS-9), dentre inúmeras outras aplicações. Estes conhecimentos proporcionam desenvolvimento mais sustentável com potencial significativo que contribui com o avanço nas pesquisas dessa classe de compostos químicos promissores e das espécies vegetais estudadas neste trabalho.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH:

Cyclic peptides are a class of secondary metabolites with unique properties that make them promising for various applications, ranging from healthcare to agriculture and biotechnology. Research on these molecules has the potential to positively impact multiple areas aligned with the UN Sustainable Development Goals (SDGs), such as developing new drugs that can be used to treat infectious diseases, cancer, and autoimmune disorders, thereby contributing to population health and well-being (SDG-3). Studies published in high-impact scientific journals indicate that cyclic peptides may also serve as natural biopesticides, reducing reliance on harmful chemicals and promoting more sustainable agricultural practices (SDG-2), while also fostering industrial innovation (SDG-9), among numerous other applications. This knowledge fosters more sustainable development, with significant potential to advance research into this promising class of chemical compounds and the plant species studied in this work.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: "Do Cerrado à Mata Atlântica, investigação de orbitóides e ciclotóides da biodiversidade brasileira"

AUTORA: ANA LETÍCIA PIRES DOS SANTOS
ORIENTADORA: VANDERLAN DA SILVA BOLZANI
COORDENADOR: GUILHERME JULIANO ZOCCO
COORDENADORA: MERI EMILI PINTO NASCIMENTO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Química, pela Comissão Examinadora:



Prof.^a Dr.^a VANDERLAN DA SILVA BOLZANI (Participação Virtual)
Departamento de Bioquímica e Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Profa. Dra. MARILIA VALLI (Participação Virtual)
Departamento de Ciências Farmacêuticas / Universidade de São Paulo

Profa. Dra. DEBORA CRISTINA BALDOQUI (Participação Virtual)
Departamento de Química / Universidade Estadual de Maringá - UEM - Maringá

Dr. JOÃO LUIZ BRONZEL JÚNIOR (Participação Virtual)
Departamento de Bioquímica e Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Prof.^a Dr.^a ISABELE RODRIGUES NASCIMENTO (Participação Virtual)
Departamento de Bioquímica e Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Araraquara, 12 de novembro de 2024

DADOS CURRICULARES

Nome: Ana Letícia Pires dos Santos

Nome em citações bibliográficas:

SANTOS, A. L. P.; DOS SANTOS, Ana L.P; DOS SANTOS, ANA L.P.; Pires dos Santos, Ana Letícia.

Data de nascimento: 02/10/1994

Naturalidade: Ceará- Brasil

E-mail: alp.santos@unesp.br

Endereço profissional: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Instituto de Química de Araraquara. Departamento de Bioquímica e Química Orgânica (NuBBE). Rua Prof. Francisco Degni, 55. CEP: 14800-060. Araraquara/SP-Brasil.

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7992492778371702>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8035-1692>

FORMAÇÃO ACADÊMICA:

Doutorado em Química: UNESP- Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara/SP. Período: agosto 2019- 2024. Título da tese: Orientadora: Prof^a. Dra Vanderlan da Silva Bolzani. Coorientadora: Dra. Meri Emili Ferreira Pinto. Bolsa: CAPES (Processo 88887.373581/2019-00).

Mestrado em Química: UNICAMP- Universidade Estadual de Campinas, Campinas/SP. Período: agosto de 2017- julho de 2019. Título da dissertação: Explorando a oxidação de compostos furânicos: Síntese da Cheliensisina A, Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli. Bolsa: CAPES (Processo 88882.329155/2019-1).

Graduação em Química: UFC- Universidade Federal do Ceará; Fortaleza/Ce. Período: janeiro de 2013- julho de 2017. Título do trabalho de conclusão de curso: Determinação de compostos fenólicos no pedúnculo de caju. Orientador: Edy Sousa de Brito.

PRODUÇÃO

Artigos completos publicados em periódicos

MANNOCHIO-RUSSO, HELENA; **PIRES DOS SANTOS, ANA LETÍCIA**; BUENO, PAULA CAROLINA PIRES; VIEIRA, RAFAEL; FERREIRA PINTO, MERI EMILI; SILVA QUEIROZ, SUZANA APARECIDA; DUTRA, LUIZ ANTONIO; GASPARETO FELIPPE, LIDIANE; NASTRI DE LUCA BATISTA, ANDREA; DE SOUZA-MOREIRA, TATIANA MARIA; VALLI, MARILIA; PREVIATE MEDINA, REBECA; ARAUJO, ANGELA REGINA; PILON, ALAN CESAR; CASTRO-GAMBOA, IAN; CAVALHEIRO, ALBERTO JOSÉ; SILVA, DULCE HELENA SIQUEIRA; FURLAN, MAYSA; DA SILVA BOLZANI, VANDERLAN. Twenty-five years of natural products research in NuBBE. *Frontiers in Natural Products*, v. 2, p. 1252092, 2023.

DO ROSÁRIO, MARCELINO; MANNOCHIO-RUSSO, HELENA; **DOS SANTOS, ANA**; PINHEIRO, AGLAETE; VASCONCELOS, LUNA; SANTOS, ANA PAULA; DE OLIVEIRA, LILA; MARTINS, MONIQUE; DE ANDRADE, MARCELO; NASCIMENTO, MARIA; BOLZANI, VANDERLAN; LIMA, JOSÉLIA; DA ROCHA, CLÁUDIA. Chemical Characterization and Evaluation of the Anti-Cancer Potential of Flowers from *Fridericia platyphylla* (Bignoniaceae). *JOURNAL OF THE BRAZILIAN CHEMICAL SOCIETY*. v.36, p.-20240132, 2025.

QUEIROZ, SUZANA A.S.; **DOS SANTOS, ANA LETÍCIA P.**; BOBEY, ANTONIO F.; CABRAL, VINICIUS A.; VERLI, HUGO; DOS SANTOS MAGALHÃES, TATIANA B.; GUIMARÃES, ELISALVA T.; SOARES, MILENA B.P.; AGUIAR, ANNA CAROLINE C.; GUIDO, RAFAEL V.C.; TROVÓ, MARCELO; CILLI, EDUARDO M; PINTO, MERI EMILI F; BOLZANI, VANDERLAN S. [1-7-NaC]-Crocaorb A1 and A2, orbitides from the latex of *Croton campanulatus*. *FITOTERAPIA*, v. 178, p. 106183, 2024.

Trabalhos recentes publicados em anais de eventos científicos

TANAKA, J. M.; **SANTOS, A. L. P.**; BOLZANI, V. S. New methodologies for extracting orbitides from seeds of *Annona* species. 2024 (Apresentação de trabalho/ Congresso: V- LAMPS: LATIN AMERICAN METABOLIC PROFILING SOCIETY MEETING).

MAGALHÃES, C.G; ROSÁRIO, M.S.; **SANTOS, A. L. P.**; BOLZANI, V. S. Chemical profile of species from Fabaceae Family: Untargeted Analysis by mass spectrometry and molecular networking. 2024 (Apresentação de trabalho/ Congresso: V-LAMPS: LATIN AMERICAN METABOLIC PROFILING SOCIETY MEETING).

TANAKA, J. M.; **SANTOS, A. L. P.**; BOLZANI, V. S. Busca por compostos bioativos na espécie *Humiria balsamifera*. 2024 (Apresentação de trabalho/ Congresso: SBQ: Sociedade Brasileira de Química)

SANTOS, A. L. P.; PINTO, M. E.; QUEIROZ, S. A. S.; SOUZA, J. P.; REZENDE, P.; LOTUFO, L.V.; BOLZANI, V.S. Circular miniproteins from *Pombalia atropurpurea* with cytotoxicity activity. 2024 (Apresentação de trabalho/Congresso: SIBEAQO-V: Fifth Iberoamerican Symposium on Organic Chemistry).

SANTOS, A. L. P.; MOURA, L. H. S.; PILON, A. C.; SILVA, D. H. S.; CASTRO-GAMBOA, I.; FURLAN, M.; BOLZANI, V. B. Natural Products Research In Nubbe: Nucleus of Bioassays, Biosynthesis, and Ecophysiology of Natural Products (NuBBE) 2024 (Apresentação de trabalho/ Congresso: SIBEAQO-V: Fifth Iberoamerican Symposium on Organic Chemistry)

TANAKA, J. M.; **SANTOS, A. L. P.**; REZENDE, P.; COSTA-LOTUFO, L. V.; FILHO, A. J. C.; BOLZANI, V. S. Bioactive compounds from *Humiria balsamifera* with cytotoxic potential. 2024 (Apresentação de trabalho/ Congresso: CIC- Congresso de Iniciação Científica - UNESP)

SANTOS, A. L. P.; PINTO, M. E.; QUEIROZ, S. A. S.; SOUZA, J. P.; REZENDE, P.; LOTUFO, L.V.; BOLZANI, V.S. Cytotoxic circular miniproteins from *Pombalia atropurpurea* for the search for potential hits to identify new drug prototypes. 2023 (Apresentação de trabalho/Congresso: 9th BCNP: Brazilian Conference on Natural Products).

QUEIROZ, S. A. S.; PINTO, M. E. F.; **SANTOS, A. L. P.**; BOBEY, A. F.; CABRAL, V. A.; VERLI, H.; MAGALHÃES, T. B.S.; GUIMARÃES, E. T.; SOARES, M. B. P.; OLIVEIRA, M. T. L.; CILLI, E. M.; BOLZANI, V. S. Two new [1–7-NaC]-Crocaorb A1 and A2, orbitides from the latex of *Croton campanulatus*. 2023 (Apresentação de trabalho/ Congresso: 9th BCNP: Brazilian Conference on Natural Products).

SANTOS, A. L. P.; PINTO, M. E.; QUEIROZ, S. A. S.; SOUZA, J. P.; ALBERNAZ, L. C.; ESPINDOLA, L. S.; BOLZANI, V. S. Peptídeos cíclicos de *Pombalia atropurpurea* com potencial larvicida. 2023. (Apresentação de Trabalho/Congresso: SCIBIOSUS: II International Congress on Science, Biodiversity and Sustainability).

ROSARIO, M. S.; MANNOCHIO-RUSSO, H.; **SANTOS, A. L. P.**; PINHEIRO, A. A.; BOLZANI, V. S.; ROCHA, C. Q. Análise metabolômica para a investigação de metabólitos secundários em *Arrabidaea brachypoda*. 2023. (Apresentação de Trabalho/Congresso: SCIBIOSUS: II International Congress on Science, Biodiversity and Sustainability).

MOURA, L. H. S.; **SANTOS, A. L. P.**; SILVA, D. H. S. ; BOLZANI, V. S. . Cyclic peptides from *Psychotria stenocalyx* species: extraction methods. 2023. (Apresentação de Trabalho/Congresso: SCIBIOSUS: II International Congress on Science, Biodiversity and Sustainability).

SANTOS, A. L. P.; PINTO, M. E.; QUEIROZ, S. A. S. ; SOUZA, J. P. ; BOLZANI, V. S. . Circular miniproteins from *Pombalia atropurpurea*. 2022. (Apresentação de Trabalho/Congresso: SBQ: Sociedade Brasileira de Química).

MOURA, L. H. S.; **SANTOS, A. L. P.** ; DIAS, E. J. S. ; SILVA, G. S. ; HONORIO, A. E. ; SILVA, D. H. S. . Secondary metabolites from the endophytic fungus *Hypomontagnella monticulosa* using factorial design and GNPS molecular networking. 2022. (Apresentação de Trabalho/Congresso: SBQ: Sociedade Brasileira de Química).

DIAS, E. J. S.; HONORIO, A. E. ; SILVA, G. S. ; **SANTOS, A. L. P.** ; MOURA, L. H. S. ; SILVA, D. H. S. . Chemical study of *Fusarium solani*, an endophyte fungal strain isolated from the red marine alga *Dichotomaria marginata*. 2022. (Apresentação de Trabalho/Congresso: SBQ: Sociedade Brasileira de Química).

PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS

Workshop INCT-BioNat- Reunião de Avaliação do Programa INCT-BioNat. 2024. (Workshop).

X Simpósio e Reunião de Avaliação do Programa Biota/ Fapesp. 2023. (Simpósio)

9th Brazilian Conference on Natural Products (BCNP) XXXV Meeting on Micromolecular Evolution, Systematics and Ecology (RESEM). 2023. (Congresso).

Asteraceae dos Campos Gerais do PR: fonte de metabólitos especializados com potencial farmacológico. 2023. (Seminário).

II International Congress on Science, Biodiversity and Sustainability. Peptídeos cíclicos de *Pombalia atropurpurea* com potencial larvicida. 2023. (Congresso).

45 Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Circular Miniproteins from *Pombalia atropurpurea*. 2022. (Congresso).

Ciência, Tecnologia e inovação pilares para o desenvolvimento nacional sustentável. 2022. (Seminário).

Desafios E Caminhos Para Levar Pesquisas Acadêmicas Até As Indústrias e a Sociedade. 2022. (Seminário).

8th Brazilian Conference on Natural Products (BCNP) and XXXIV Meeting on Micromolecular Evolution, Systematics and Ecology (RESEM). 2021. (Congresso).

Outros

Docência no ensino superior: fundamentos e práticas pedagógicas, carga horária: 30 horas.

Fundamentos e Aplicações da Metabolômica, promovido pelo grupo de Pesquisa em Bioanalítica e Metabolômica Clínica do IQ-UFBA, carga horária: 36 horas.

Fundamentos de cromatografia líquida para a indústria farmacêutica, carga horária: 8h:30min.

Organização 5ª edição do International Union of Pure and Applied Chemistry Global Women's Breakfast: Breaking Barriers in Science Carga horária: 4 horas. 2023. (Workshop).

Organização 6ª edição do International Union of Pure and Applied Chemistry Global Women's Breakfast: Catalyzing Diversity in Science. Carga horária: 4 horas. 2024. (Workshop).

Organização 1ª edição First School of Integrated Metabolomics (FSIM). 2023. (Curso).

Workshop INCT-BioNat- Reunião de Avaliação do Programa INCT-BioNat. 2024. (Workshop).

ORIENTAÇÕES E SUPERVISÕES:

Julia Miho Tanaka. Busca por peptídeos bioativos em sementes de *Annonas*. Início: 2024. Trabalho de conclusão de curso (Graduando em Química) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Julia Miho Tanaka. Bioprospecção para identificação de protótipos de produtos naturais bioativos: Estudo com a espécie *Humiria balsamifera*. Início: 2023. Iniciação científica (Graduanda em Química) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Érica Timm Ortiz Machado. Uso de Metodologias Verdes para Extração, Fracionamento e Isolamento de Peptídeos Cíclicos Bioativos de Sementes de Espécies de *Annonas* (Annonaceae). Período: 50 dias. Programa Aristides Pacheco Leão de Estímulo a Vocações Científicas- 2024

AGRADECIMENTOS:

À Deus que me deu forças para continuar, paciência para não surtar e persistência para não desistir.

À minha família, meus pais Ana Cláudia e Paulino e minha irmã Ana Paula por me ajudarem quando precisei.

À professora Vanderlan, por ter aceitado me orientar, por todos os conselhos recebidos durante todo o doutorado, por me apresentar essa linha de pesquisa maravilhosa e por ser uma inspiração para as mulheres na ciência.

À Dra. Meri Emili por toda a paciência, todos os ensinamentos e dedicação e por aceitar ser minha coorientadora.

Aos funcionários que fizeram parte dessa etapa da minha vida, em especial Vilma, João Bronzel, Ju Rodrigues, Nivaldo, Lidi e Ueniffer.

Aos meus colegas de laboratório, em especial, Marcelino, Lucas Henrique, Yves, Karol, Suzana, Natasha e Cássia.

À Julia, por fazer parte da minha trajetória do doutorado e por aceitar ser minha IC.

Aos meus amigos, que mesmo distantes fizeram e fazem parte da minha história, em especial: Katarina, Camila, Aglaete, Ana Karina, Claudiane, Cíntia, Diego, Lucas Amorim, Kheslley, Gabi e Karina.

Aos professores do IQ, em especial aos professores do NuBBE, prof. Dr. Ian Castro-Gamboa, prof^a. Dra. Dulce Helena, prof^a. Dra. Maysa Furlan, prof^a. Dra. Ângela e ao prof. Dr. Alan Pilon.

À prof^a. Dra Juliana de Paula Souza, prof^a Dra. Inês Cordeiro e a prof^a. Dra. Adriana Lobão pelas contribuições nesse trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil (CAPES)- Código de Financiamento 001

A todos que contribuíram de forma direta ou indireta para a realização dessa pesquisa.

*“Sempre que vocês começarem a duvidar de si mesmas,
sempre que sentirem medo, lembrem-se: a coragem é a
raiz da mudança, e somos quimicamente programados
para mudar”.*

Bonnie Garmus

*“Imagine uma enxaqueca em cima de uma ressaca,
enquanto você está numa sala de jardim de infância
com trinta crianças abrindo um berreiro, as quais, por
sua vez, se revezam para golpear seu olho com um
furador de gelo. Isso vezes seis.”*

John Scalzi

RESUMO

O Brasil, com seu território vasto e diverso é reconhecido como um dos países mais importantes em biodiversidade do mundo, porém poucos peptídeos derivados de plantas têm sido estudados nos diferentes biomas. Nesta pesquisa é descrita a investigação de 8 espécies vegetais em busca de orbitídeos e ciclotídeos. Para a busca de orbitídeos presentes em espécies vegetais de biomas como Mata Atlântica e Cerrado, foram analisadas 5 espécies da família Euphorbiaceae, do gênero *Croton* (*C. adamantinus*, *C. alchorneicarpus*, *C. fuscescens*, *C. lundianus* e *C. organensis*) e 2 espécies da família Annonaceae, do gênero *Annona* (*A. squamosa* e *A. cacans*). Com o objetivo de encontrar ciclotídeos, a espécie escolhida para ser investigada foi *Pombalia atropurpurea*, da família Violaceae. Para o estudo químico destas espécies, os extratos obtidos de caules, folhas e sementes foram submetidos a uma pré-purificação em cartuchos com octadecilsilano, (C₁₈), como fase estacionária, permitindo a obtenção das frações peptídicas. Essas frações foram analisadas por meio de LC-ESI-IT-MS confirmando a presença de peptídeos na faixa de massa de 500-1,0 kDa e 2,8-3,7 kDa para orbitídeos e ciclotídeos, respectivamente. Das espécies analisadas, apenas *A. squamosa* e *A. cacans* e *P. atropurpurea* apresentaram perfis com massas moleculares referentes a peptídeos cíclicos em suas frações. Dessa maneira, desenvolveu-se uma metodologia eficaz para a extração de orbitídeos presentes nas sementes das *Annonas*, utilizando etanol como solvente extrator. A análise das frações de *P. atropurpurea* permitiu a anotação de 30 potenciais ciclotídeos presentes nas folhas e no caule da espécie. Isolou-se, através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, cinco substâncias do caule (C40_P1-4 e C60_P1). O sequenciamento de aminoácidos dessa substância isolada C40_P1 foi realizado por digestão enzimática com endoproteinase Glu-C, tripsina e quimiotripsina, seguido por análise de MALDI-TOF/TOF-MS. Os espectros foram examinados e as sequências foram propostas, com base na presença das séries de íons *b* e *y* (fragmentos N e C-terminais). Foi possível caracterizar o composto C40_P1 como sendo CyO4. As atividades citotóxicas e larvicida foram avaliadas tanto para as frações enriquecidas em peptídeos quanto para os ciclotídeos isolados. Apenas as frações do caule apresentaram citotoxicidade frente as linhagens de carcinoma de colorretal humano (HCT116) com 91,36% de inibição frente a 33,31% de citotoxicidade das frações das folhas. Os isolados do caule foram testados e apresentaram citotoxicidade frente a HCT116 com 95,57% para CyO4, 95,14% para C40_P2, 91,66% para C40_P3, 94,95% para C40_P4 e 98,91% para C60_P1. As amostras são consideradas ativas quando a porcentagem de inibição das células de câncer for superior a 75%. Com relação a atividade larvicida, apenas as frações do caule apresentaram mortalidade acima de 50%, frente as larvas de *Aedes aegypti*, com 90% de mortalidade em 72 h. Os isolados também foram testados, os compostos C40_P2 e C60_P1 apresentaram uma boa atividade frente as larvas no período de 48 e 72 horas. O isolado CyO4 (**38**) apresentou atividade moderada nas primeiras 48 horas e os demais isolados apresentaram baixa atividade larvicida frente as larvas de *A. aegypti*.

Palavras-chave: Ciclotídeos, *Pombalia*, Orbitídeos, *Croton*, *Annona*

ABSTRACT

Brazil, with its vast and diverse territory, is recognized as one of the world's most important countries in biodiversity. Still, few plant-derived peptides have been studied in the different biomes. This research describes the investigation of 8 plant species in search of orbitides and cyclotides. To search for orbitides present in plant species from biomes such as the Atlantic Forest and Cerrado, 5 species of the Euphorbiaceae family, of the *Croton* genus (*C. adamantinus*, *C. alchorneicarpus*, *C. fuscescens*, *C. lundianus* and *C. organensis*) and 2 species of the Annonaceae family, of the *Annona* genus (*A. squamosa* and *A. cacans*) were analyzed. Intending to find cyclotides, the species chosen to be investigated was *Pombalia atropurpurea*, of the Violaceae family. For the chemical study of these species, the extracts obtained from stems, leaves and seeds were subjected to pre-purification in cartridges with octadecylsilane (C18) as stationary phase, allowing the obtaining of peptide fractions. LC-ESI-IT-MS analyzed these fractions, confirming the presence of peptides in the mass range of 500-1.0 kDa and 2.8-3.7 kDa for orbitides and cyclotides, respectively. Of the species analyzed, only *A. squamosa* and *A. cacans* and *P. atropurpurea* presented profiles with molecular masses related to cyclic peptides in their fractions. Thus, an effective methodology was developed for extracting orbitides present in the seeds of *Annonas*, using ethanol as the extracting solvent. The analysis of the fractions of *P. atropurpurea* allowed the annotation of 30 potential cyclotides present in the leaves and stem of the species. Five compounds (C40_P1-4 and C60_P1) were isolated from the stem by high-performance liquid chromatography. Amino acid sequencing of the isolated compound C40_P1 was performed by enzymatic digestion with endoproteinase Glu-C, trypsin and chymotrypsin, followed by MALDI-TOF/TOF-MS analysis. The spectra were examined and the sequences were proposed based on the presence of the b and y ion series (N- and C-terminal fragments). The compound C40_P1 could be characterized as CyO4. The cytotoxic and larvicidal activities were evaluated for both the peptide-enriched fractions and the isolated cyclotides. Only the stem fractions showed cytotoxicity against human colorectal carcinoma cell lines (HCT116) with 91.36% inhibition compared to 33.31% cytotoxicity of the leaf fractions. The stem isolates were tested and showed cytotoxicity against HCT116 with 95.57% for CyO4, 95.14% for C40_P2, 91.66% for C40_P3, 94.95% for C40_P4 and 98.91% for C60_P1. The samples are considered active when the percentage of inhibition of cancer cells is greater than 75%. Regarding larvicidal activity, only the stem fractions showed mortality above 50%, against *Aedes aegypti* larvae, with 90% mortality in 72 h. The isolates were also tested, the compounds C40_P2 and C60_P1 showed good activity against larvae in the period of 48 and 72 hours. The isolate CyO4 (38) showed moderate activity in the first 48 hours and the other isolates showed low larvicidal activity against *A. aegypti* larvae.

Keywords: Cyclotides, *Pombalia*, Orbitides, *Croton*, *Annona*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Produtos naturais utilizados como medicamentos identificados no século XX	24
Figura 2 Principais destaques na história dos peptídeos.....	26
Figura 3 Tipos de ciclização peptídicas	27
Figura 4 Exemplos de peptídeos cíclicos ribossomais de plantas	30
Figura 5 Estrutura evolidina (17).....	34
Figura 6 Estrutura dos peptídeos isolados de plantas do gênero <i>Croton</i> , crotogossamida (18), crotosparsamida (19), [1–9-NaC]-crouorb A1 (20), [1–7-NaC]-crocaorb A1(21) e A2 (22), acetato de aurretiamida (23) e N-benzoilfenilalaninil-N-benzoilfenil-alaninato (24).....	42
Figura 7 Estrutura dos orbitídeos isolados da espécie <i>A. squamosa</i>	50
Figura 8 Extração em fase sólida das amostras em diferentes concentrações de solventes.....	58
Figura 9 Perfis cromatográficos da fração 80% das folhas e dos caules das cinco espécies de <i>Croton</i> estudadas nos comprimentos de onda de 220 nm (azul) e 280 nm (rosa).	64
Figura 10 Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) de ions totais de todas as frações 80% das espécies de <i>Croton</i>	70
Figura 11 Perfis cromatográficos da fração 80% das sementes de <i>A. squamosa</i> estudadas nos comprimentos de onda de 220 nm (rosa) e 280 nm (azul).....	73
Figura 12 Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% com a metodologia de Chuang <i>et al.</i> , na faixa <i>m/z</i> 400-2000.....	76
Figura 13 Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% com a metodologia modificada de Chuang <i>et al.</i> , na faixa <i>m/z</i> 400-2000.	75
Figura 14 Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% com a metodologia de Fisher <i>et al.</i> , na faixa <i>m/z</i> 400-2000.	76
Figura 15 Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% com a metodologia modificada de Fisher <i>et al.</i> , na faixa <i>m/z</i> 400-2000.	77
Figura 16 Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% com a metodologia de Yang <i>et al.</i> , na faixa <i>m/z</i> 400-2000.	77
Figura 17 Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% com a metodologia modificada de Yang <i>et al.</i> , na faixa <i>m/z</i> 400-2000.....	78
Figura 18 Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% da espécie <i>A. cicans</i> . na faixa <i>m/z</i> 400-2000.....	80
Figura 19 Estrutura do ciclótideo kalata B1(15). Em negrito estão destacados os seis resíduos de cisteínas. Os loops correspondem as regiões entre dois resíduos de cisteína adjacentes.	83
Figura 20 Distribuição das espécies de <i>Pombalia</i> pelo território brasileiro.....	87
Figura 21 Sequence Diversity Wheel: Diversidade dos resíduos de aminoácidos encontrados em ciclótídeos dos gêneros <i>Hybanthus</i> e <i>Pombalia</i>	88
Figura 22 Ramo florido da <i>Pombalia atropurpurea</i>	90
Figura 23 Extração em fase sólida dos ciclótídeos em diferentes concentrações de solventes.....	93
Figura 24 Perfil cromatográfico das frações 80% de I) caule e II) folhas da <i>P. atropurpurea</i> , nos comprimentos de onda 220 nm (rosa) e 280 nm (azul).....	101

Figura 25 Perfil cromatográfico das frações 80% obtidas pela metodologia de Claeson e colaboradores, I) caule e II) folhas da <i>P. atropurpurea</i> , nos comprimentos de onda 220 nm (rosa) e 280 nm (azul).....	104
Figura 26 Perfil cromatográfico das frações 80% obtidas pela metodologia de Ioset e colaboradores, I) caule e II) folhas da <i>P. atropurpurea</i> , nos comprimentos de onda 220 nm (rosa) e 280 nm (azul).....	105
Figura 27 Pré purificação dos extratos de <i>P. atropurpurea</i> , aumentando o número de frações coletadas.	106
Figura 28 Perfil cromatográfico das frações obtidas pela metodologia utilizando C18, I) 20%; II) 40%; III) 60%; IV) 80%; V) 100% da <i>P. atropurpurea</i> , nos comprimentos de onda 220 nm (rosa) e 280 nm (azul).	109
Figura 29 Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 40% oriunda do caule.	110
Figura 30 Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 60% oriunda do caule	110
Figura 31 Perfil cromatográfico da fração 40% obtida em larga escala.	111
Figura 32 Perfil cromatográfico da fração 60% obtida em larga escala.	112
Figura 33 Cromatograma da amostra C40_P1.....	114
Figura 34 Espectro de massas do composto C40_P1 reduzido e acetoamidado.	114
Figura 35 Espectro de massas do composto C40_P1 digerido com a enzima EndoGluC.	115
Figura 36 Espectro MS/MS do íon 3533 do composto C40_P1, oriundo da digestão com a EndoGluC. Expansão da região entre 3533 e 1695.....	116
Figura 37 Espectro MS/MS do íon 3533 do composto C40_P1, oriundo da digestão com a EndoGluC. Expansão da região entre 1942 e 749.	117
Figura 38 Espectro MS/MS do íon 3533 do composto C40_P1, oriundo da digestão com a EndoGluC. Expansão da região entre 1226 e 84.	117
Figura 39 Espectro MS/MS do íon 2734 do composto C40_P1, oriundo da digestão com tripsina.....	118
Figura 41 Espectro MS/MS do íon 2492 do composto C40_P1, oriundo da digestão com quimiotripsina.	119
Figura 42 Espectro MS/MS do íon 2492 do composto C40_P1, oriundo da digestão com quimiotripsina. Expansão da região entre 994 e 175.	120
Figura 43 Estrutura do ciclovilacina A (38) desenhada no site Cybase.	121

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Orbitídeos isolados da flora brasileira.....	31
Tabela 2 Ciclotídeos isolados da flora brasileira.	32
Tabela 3 Orbitídeos isolados de espécies da família Euphorbiaceae. Dados obtidos na literatura atualizado pelas bases de dados <i>Sci-finder</i> , <i>Scopus</i> e <i>Web of Science</i>	38
Tabela 4: Orbitídeos isolados de espécies da família Annonaceae. Dados obtidos na literatura utilizando as bases de dados <i>Sci-finder</i> , <i>Scopus</i> e <i>Web of Science</i>	45
Tabela 5 Relação das massas de material vegetal obtidas após a pulverização e os volumes de EtOH/H ₂ O utilizados em cada extração	54
Tabela 6 Metodologias encontradas na literatura e as modificações realizadas nas metodologias originais.	56
Tabela 7 Orbitídeos anotados anteriormente na espécie <i>A. squamosa</i>	79
Tabela 8 Massas de material vegetal utilizadas na pequena escala e o volume utilizado na proporção 60:40 de MeOH/H ₂ O.	91
Tabela 9 Possíveis ciclotídeos anotados por LC-ESI-IT-MS no caule e nas folhas da espécie <i>P. atropurpurea</i>	102
Tabela 10 Sequência dos aminoácidos identificados por MALDI-TOF-MS/MS do composto C40_P1.	120
Tabela 11 Atividade inibitória das amostras testadas frente a linhagem HCT116 nas concentrações de 50 µg/mL e 5 µg/mL.	121
Tabela 12 Atividade inibitória das amostras testadas frente a linhagem MCF7 nas concentrações de 50 µg/mL e 5 µg/mL.	122
Tabela 13 Atividade de inibição nas concentrações de 50 µg/mL e 5 µg/mL das frações 40% e 60% e dos compostos isolados frente as células HCT116.	122
Tabela 14 Atividade de inibição nas concentrações de 50 µg/mL e 5 µg/mL das frações 40% e 60% e dos compostos isolados frente as células MCF7.	122
Tabela 15 Valores de IC ₅₀ do composto C60_P1, frente as linhagens HCT116 e MCF7	123
Tabela 16 Valores de IC ₅₀ dos compostos isolados frente a linhagem RPE1	124
Tabela 17 Atividade larvicida das frações testadas frente as larvas e as pupas do mosquito <i>A. aegypti</i> nas concentrações de 125 µg/mL.	125
Tabela 18 Atividade larvicida nas concentrações de 125 µg/mL e 50 µg/mL das frações 40% e 60% e dos compostos isolados, respectivamente, frente as larvas de <i>A. aegypti</i>	125

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Publicações entre 1922-2024 com a palavra-chave: <i>cyclic peptides</i>	29
Gráfico 2 Porcentagem de publicações por países de 1922-2024	29
Gráfico 3 Quantidade de orbitídeos encontrados em cada família	35
Gráfico 4 Gráficos de IC ₅₀ do composto C60_P1 frente as linhagens HCT116 e MCF7.	124
Gráfico 5 Gráficos de IC ₅₀ dos isolados frente a linhagem RPE.	125

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1	Extração do material vegetal das espécies de <i>Croton</i>	55
Fluxograma 2	Fluxograma geral das extrações das sementes de <i>A. squamosa</i>	57
Fluxograma 3	Extração do material vegetal para ciclotídeos	92
Fluxograma 4	Isolamento dos compostos a partir do fracionamento do caule.....	113

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E FÓRMULAS:

[M+H] ⁺	Molécula protonada
[M+Na] ⁺	Molécula cationizada com sódio
a.a	Aminoácidos
ACN	Acetonitrila
AF	Ácido fórmico
C ₁₈	Octadecilsilano
CCK	Nó de cistina cíclico (<i>Cyclic cystine knot</i>)
HPLC-DAD	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada ao detector de arranjo de diodos (<i>High Performance Liquid Chromatography With diode-array detection</i>)
DCM	Diclorometano
DTT	Ditiotreitol
EndoGlu-C	Endoproteinase de ácido glutâmico
ESI	Ionização por <i>eletrospray</i> (<i>Electrospray ionization</i>)
EtOH	Etanol
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IC ₅₀	Concentração inibitória mínima (<i>Half maximal inhibitory concentration</i>)
INCT-Biota	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Biodiversidade e Produtos Naturais
IT	<i>Ion trap</i>
kDa	Kilodalton
LC-MS	Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria e Massas (<i>Liquid chromatography–mass spectrometry</i>)
<i>m/z</i>	Relação massa/carga
MALDI	Ionização e dessorção a laser assistida por matriz (<i>Matrix-assisted laser desorption/ionization</i>)
MIC	Concentração inibitória mínima (<i>Minimum inhibitory concentration</i>)
MS	<i>Espectrometria de massas</i> (<i>Mass spectrometry</i>)
NuBBE	Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais
PDPs	(Petídeos derivados de Paw-S) <i>PawS-derived peptides</i>
RIPPs	Peptídeo sintetizado ribossomalmente e modificado pós-traducionalmente (<i>Ribosomally Synthesized and Post-translationally Modified Peptides</i>)
rpm	Rotação por minuto
SPE	Extração em fase sólida (<i>Solid phase extraction</i>)
TFA	Ácido Trifluoracético
TOF	Tempo de voo (<i>Time of flight</i>)
t _R	Tempo de retenção
UNESP	Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
UV	Ultravioleta

Sumário

1	INTRODUÇÃO GERAL	23
1.1	Peptídeos cíclicos de plantas	29
2	OBJETIVOS GERAIS	33
Capítulo 1: Orbitídeos		34
1	INTRODUÇÃO	34
1.1	Orbitídeos	34
1.2	Orbitídeos isolados da família Euphorbiaceae	37
1.3	O gênero <i>Croton</i> e as espécies alvo da pesquisa	39
1.4	Orbitídeos isolados da família Annonaceae	44
1.5	O gênero <i>Annona</i> e as espécies alvo da pesquisa	47
2	OBJETIVOS	52
3	MATERIAIS E MÉTODOS	53
3.1	Obtenção dos extratos	53
3.1.1	Espécies de <i>Croton</i>	53
3.1.2	Espécies de <i>Annona</i>	55
3.2	Pré-purificação dos extratos em cartucho de fase sólida C ₁₈	57
3.3	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC)	58
3.4	Identificação preliminar dos orbitídeos: LC-DAD-ESI-IT-MS	59
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	60
4.1	<i>Croton</i>	60
4.1.1	Obtenção das frações ricas em orbitídeos	60
4.1.2	Perfil cromatográfico das amostras de <i>Croton</i>	60
4.1.3	Análise de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à espectrometria de massa de baixa resolução (LC-MS)	66
4.2	<i>Annona</i>	70
4.2.1	Obtenção das frações ricas em orbitídeos	70
4.2.2	Perfil Cromatográfico dos extratos de <i>A. squamosa</i>	71
4.2.3	Análise de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à espectrometria de massa de baixa resolução (LC-MS)	74
4	CONCLUSÃO	81
Capítulo 2: Ciclotídeos		82
1	INTRODUÇÃO	82
1.1	Ciclotídeos	82
1.2	Família Violaceae	85
1.3	Ciclotídeos do gênero <i>Pombalia</i> e a espécie alvo da pesquisa	86

2	OBJETIVOS	90
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	91
3.1	Obtenção dos extratos.....	91
3.2	Pré-purificação dos extratos em cartucho de fase sólida C ₁₈	93
3.3	Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).....	93
3.3.1	Escala analítica	93
3.3.2	Escala preparativa	94
3.4	Extração em fase sólida com poliamida	94
3.5	Identificação preliminar dos ciclotídeos: LC-DAD-ESI-IT-MS.....	95
3.6	Caracterização Estrutural	96
3.6.1	Redução e Alquilação.....	96
3.6.2	Digestão Enzimática.....	96
3.6.3	Espectrometria de massas: MALDI-TOF	96
3.6.4	Alinhamento das sequências.....	97
3.7	Ensaio biológico.....	97
3.7.1	Avaliação da atividade citotóxica	97
3.7.2	Avaliação da atividade larvívica	98
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	99
4.1	Obtenção das frações ricas em ciclotídeos.....	99
4.2	Perfil cromatográfico das amostras de <i>Pombalia</i>	99
4.3	Identificação de possíveis ciclotídeos por LC-DAD-ESI-IT-MS	102
4.4	Extração em fase sólida com poliamida	103
4.5	Fracionamento com C ₁₈	106
4.6	Identificação preliminar dos ciclotídeos	109
4.7	Isolamento dos ciclotídeos.....	111
4.8	Sequenciamento das substâncias isoladas	113
4.8.1	Sequenciamento da substância C40_P1.....	114
4.9	Atividades biológicas	121
4.9.1	Atividade citotóxica.....	121
4.9.2	Atividade larvívica.....	125
5	CONCLUSÃO.....	127
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	128
4-	REFERÊNCIAS.....	129

APÊNDICE A – Atividades dos orbitídeos isolados de espécies da família Euphorbiaceae. Dados obtidos na literatura atualizando as bases de dados *Sci-finder*, *Scopus* e *Web of Science*. .. 158

APÊNDICE B – Atividades dos orbitóides isolados de espécies da família Annonaceae. Dados obtidos na literatura atualizando as bases de dados <i>Sci-finder</i> , <i>Scopus</i> e <i>Web of Science</i> . ..	159
APÊNDICE C – Fluxograma 1. Metodologia utilizada no processo de obtenção das frações ricas em peptídeos cíclicos.	161
APÊNDICE D- Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% da espécie <i>C. adamantinus</i>	162
APÊNDICE E- Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% da espécie <i>C alchorneicarpus</i> (caule).....	163
APÊNDICE F- Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% da espécie <i>C alchorneicarpus</i> (folhas).....	164
APÊNDICE G- Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% da espécie <i>C fuscescens</i> (caule)	165
APÊNDICE H- Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% da espécie <i>C fuscescens</i> (folhas)	166
APÊNDICE I- Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% da espécie <i>C lundianus</i> (caule)	167
APÊNDICE J- Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% da espécie <i>C lundianus</i> (folhas)	168
APÊNDICE K- Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% da espécie <i>C organensis</i> (caule).....	169
APÊNDICE L- Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% da espécie <i>C organensis</i> (folhas)	170
APÊNDICE M- Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% com a metodologia Chuang <i>et al.</i> , na faixa <i>m/z</i> 400-2000.....	171
Apêndice N- Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% com a metodologia modificada Chuang <i>et al.</i> , na faixa <i>m/z</i> 400-2000.....	171
Apêndice O- Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% com a metodologia de Fisher <i>et al.</i> , na faixa <i>m/z</i> 400-2000.	172
Apêndice P- Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% com a metodologia modificada de Fisher <i>et al.</i> , na faixa <i>m/z</i> 400-2000.	173
Apêndice Q- Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% com a metodologia de Yang <i>et al.</i> , na faixa <i>m/z</i> 400-2000.	174
Apêndice R- Espectros de massas LC-ESI-IT-MS-(+) dos compostos da fração 80% com a metodologia modificada de Yang <i>et al.</i> , na faixa <i>m/z</i> 400-2000.	175
APÊNDICE S- Espectro de massa LC-ESI-IT-MS-(+) do composto C40_P1.	176
APÊNDICE T- Espectro de massas MALDI-TOF-MS do composto C40_P1, após as reações de redução e acetamidação.	177
Anexos	178
ANEXO A- Lista de abreviaturas dos resíduos de aminoácidos	178

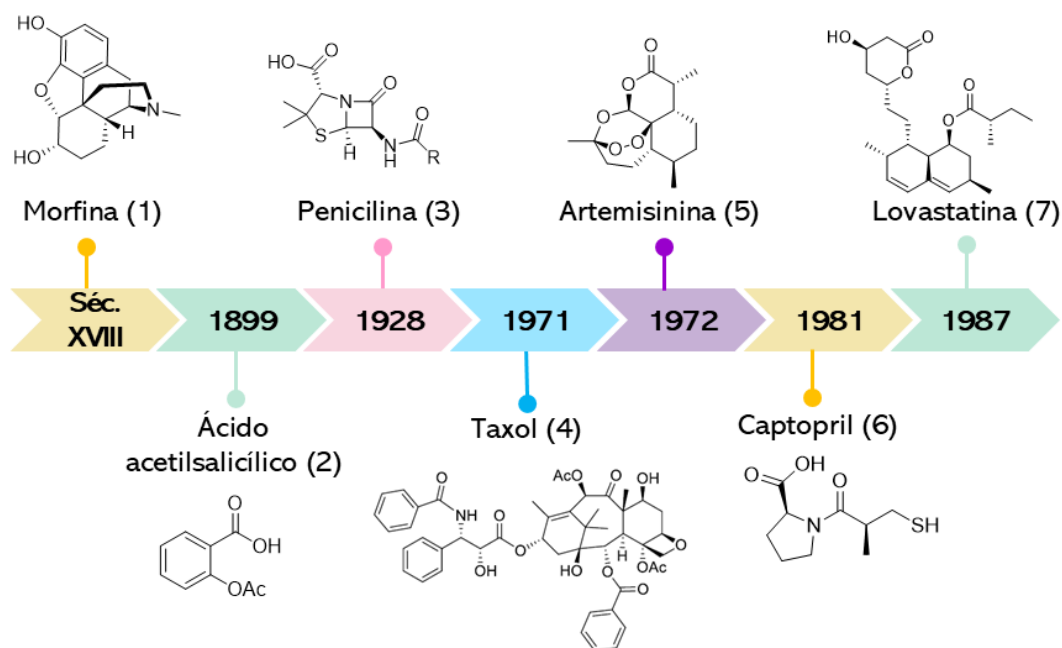
1 INTRODUÇÃO GERAL

A história dos produtos naturais (PN) inicia-se nos tempos imemoráveis desempenhando um papel crítico no progresso da civilização humana e da sociedade tal como a conhecemos hoje. Ao longo da história, princípios ativos oriundos de diversos organismos têm sido utilizados para o tratamento de diversas doenças (Newman; Cragg, 2020).

No final do século XVIII e no início do século XIX ocorreu a primeira elucidação estrutural documentada de um produto natural, sendo a morfina (1) o primeiro alcaloide extraído e isolado do ópio (Devereaux; Mercer; Cunningham, 2018; Valli; Bolzani, 2019). Desde então, diversos medicamentos oriundos de produtos naturais ou derivados sintéticos foram lançados. Ainda no século XIX, tem-se o isolamento da salicina a partir da casca do salgueiro, que por sua vez, era utilizada na forma de chá desde os anos 430, para aliviar dores e diminuir febres. A partir da salicina foi possível obter o ácido acetilsalicílico (2), por volta de 1897 (Bayer, 2024). No século XX, aconteceu a descoberta da penicilina (3) por Alexander Fleming em 1928 enquanto estudava a bactéria *Staphylococcus aureus* (ACS, 2024). Ainda no século XX tem-se a descoberta do taxol (4) na década de 60, encontrado na casca do *Taxus bacata* (Gallego-Jara *et al.*, 2020). Em 1967 obteve-se o isolamento da artemisinina (5) da planta *Artemisia annua*, utilizado no tratamento da malária, rendendo um prêmio Nobel de medicina e fisiologia para sua pesquisadora Youyou Tu em 2015 (Krungkrai; Krungkrai, 2016; Lu *et al.*, 2019).

Na década de 1960, o cientista Sérgio Henrique Ferreira isolou um princípio ativo do veneno da jararaca brasileira (*Bothrops jararaca*), com potencial de inibir o aumento da pressão arterial. Anos depois o composto foi patenteado e atualmente é utilizado como medicamento conhecido como Captopril (6) (Tonussi, 2016). A lovastatina (7), utilizada como redutor do colesterol, foi isolada do caldo de fermentação do *Aspergillus terreus*, em 1978 e foi aprovada para uso em 1987 pela FDA (Tobert, 2003)

Durante o século XX também começaram os estudos envolvendo peptídeos, surgindo assim uma nova área na química de PN.



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 1 Produtos naturais utilizados como medicamentos identificados no século XX

A história dos peptídeos começa na década de 1920, mais especificamente em 1921 com o isolamento da insulina (8), considerado o grande marco na história dos peptídeos, que desde então vem sendo utilizada no tratamento de diabetes e cuja descoberta foi laureada com o prêmio Nobel de medicina e fisiologia de 1923 entregue a Banting e Macleod (Banting, 1929). As primeiras amostras da insulina, durante a década de 20 e 30, eram extraídas de animais e utilizadas no tratamento de diabetes, porém, existia uma preocupação por parte da indústria farmacêutica em prolongar o tempo de ação, visto que eram utilizadas de 3 a 4 aplicações por dia para que o medicamento tivesse o efeito desejado. Assim começaram as buscas por alternativas tão eficientes quanto a insulina (8) e com um tempo de ação maior (Muttenthaler *et al.*, 2021).

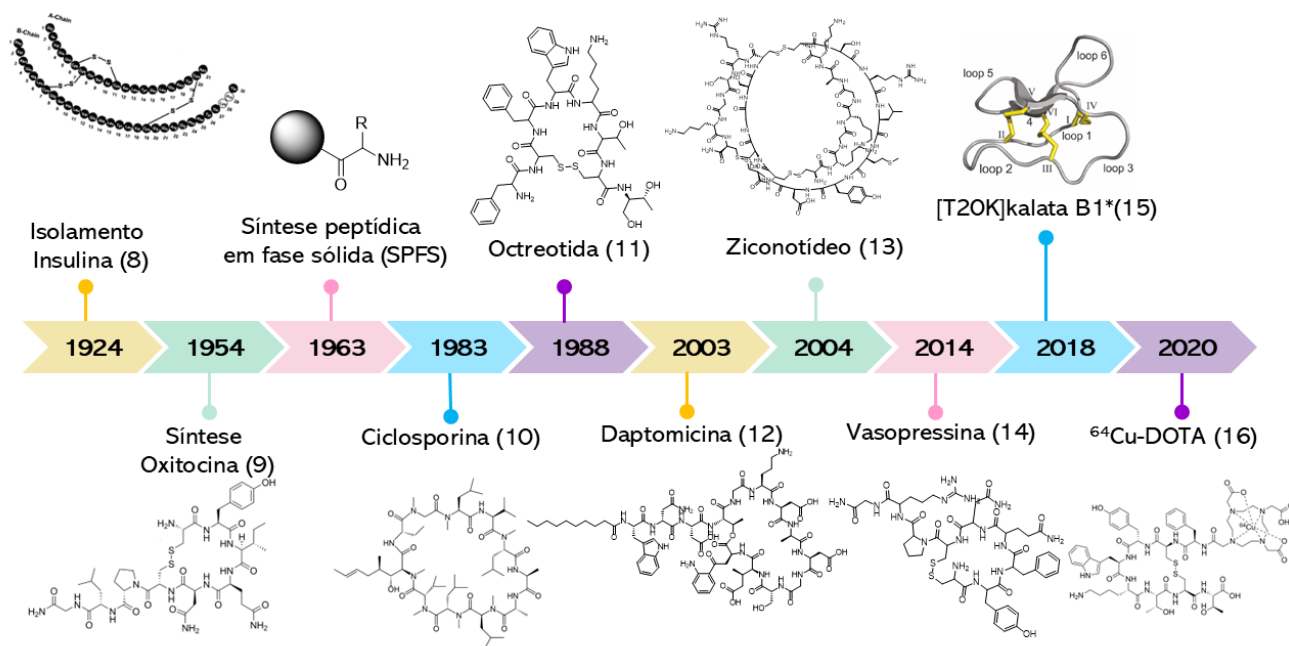
Diversas pesquisas começaram a ser realizadas em busca de uma alternativa para a insulina (8), o que resultou em 1954 na síntese da ocitocina (9), um hormônio que atua nas contrações musculares uterinas e estimula a liberação de leite materno. A síntese rendeu um prêmio Nobel de química para o pesquisador Vincent Du Vigneaud em 1955 (Vigneaud *et al.*, 1953; Muttenthaler *et al.*, 2021).

Na década seguinte, em 1963, o pesquisador Merrifield desenvolveu um método simples, porém bastante engenhoso para obtenção de peptídeos, o qual consistia na ligação do primeiro aminoácido da cadeia peptídica a um polímero e após cada etapa de síntese, realizava-se a lavagem e a filtração do polímero para remover os subprodutos da reação. Após a síntese ser concluída, o peptídeo deve ser removido do polímero (Merrifield, 1963; Muttenthaler *et al.*, 2021). Essa descoberta trouxe uma revolução na química de peptídeos e rendeu um prêmio Nobel de química para Merrifield em 1984. Após o surgimento dessa técnica, os estudos envolvendo a síntese de peptídeos cresceram consideravelmente e, como consequência, influenciaram a quantidade de compostos aprovados pela *Food and Drugs Administration* (FDA), ao longo dos anos (Muttenthaler *et al.*, 2021).

Na década de 80 com a aprovação da oxitocina (**9**) em 1980, em 1983 ocorreu a aprovação da ciclosporina (**10**), um peptídeo com atividade imunossupressora, isolado do fungo *Beauveria nivea*, anteriormente conhecido como *Tolypocladium inflatum*. Em 1988 foi aprovado o uso da octreotida (**11**), um peptídeo análogo da somatostatina, totalmente sintético utilizado no tratamento da acromegalia, uma doença que resulta na produção em excesso do hormônio do crescimento (Muttenthaler *et al.*, 2021).

Entre as décadas de 2000-2010, tem-se a aprovação, em 2003, da daptomicina (**12**), isolado da bactéria *Streptomyces roseosporus*, utilizada no tratamento de infecções fatais causadas por bactérias gram-positivas. Em 2004 obteve-se a aprovação do ziconotídeo (**13**), isolado do caracol marinho *Conus magus*, utilizado no tratamento de dores crônicas, sendo 1000 vezes mais potente que a morfina (Muttenthaler *et al.*, 2021).

Entre as décadas de 2010-2020 ocorreu a aprovação da vasopressina (**14**), empregada no tratamento renal, cuja administração aumenta a retenção de água no organismo (Muttenthaler *et al.*, 2021). Em 2018 o composto derivado do peptídeo cíclico isolado de planta kalata B1, [T20K]kalata B1 (**15**), encontra-se na fase 1 dos testes para tornar-se um fármaco (Cyxone, 2024). Em 2020 obteve-se a aprovação do Cu-DOTA (**16**), utilizado nas tomografias para auxiliar na localização de tumores endócrinos (Muttenthaler *et al.*, 2021).



Fonte: Elaborada pela autora.

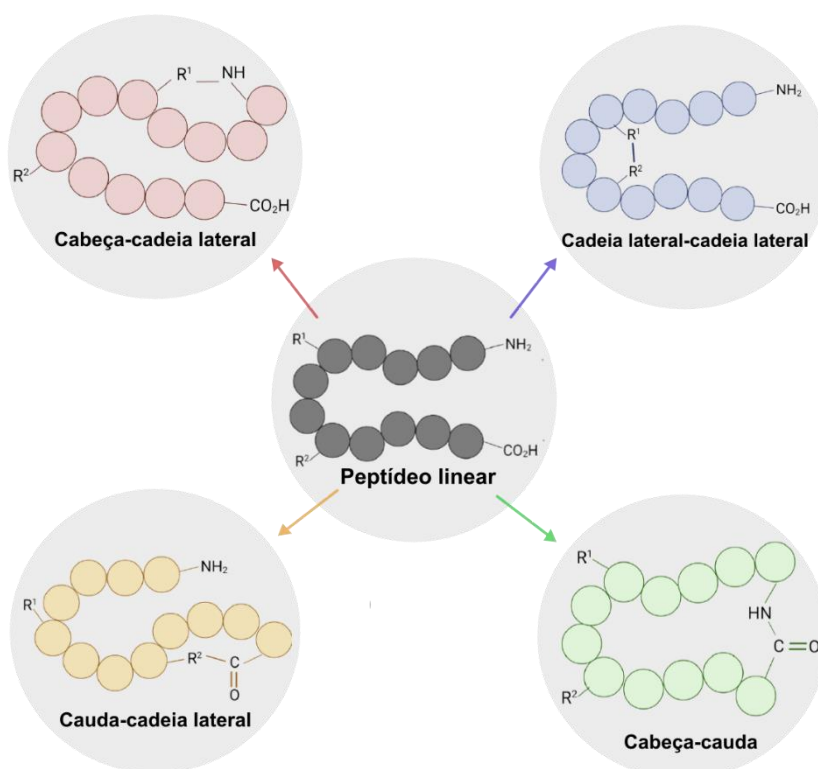
Figura 2 Principais destaques na história dos peptídeos

Ao longo dos anos, um número crescente de peptídeos derivados de bactérias, fungos, plantas e animais tem sido caracterizado, apresentando frequentemente propriedades terapêuticas superiores aos dos compostos já conhecidos (Muttenthaler *et al.*, 2021). Estudos apontam que peptídeos de natureza cíclica desempenham papéis essenciais em diversas funções nos organismos hospedeiros, como defesa em plantas, fungos e bactérias, ou sinalização hormonal em animais (Ji; Nielsen; Heinis, 2024).

A utilização de peptídeos cíclicos como ligantes para funções biológicas relevantes não é surpreendente, considerando suas inúmeras vantagens, entre elas, forte capacidade de ligação, alta estabilidade, flexibilidade evolutiva e, em

alguns casos, permeabilidade de membrana (Ji; Nielsen; Heinis, 2024; Muttenthaler *et al.*, 2021). Características como afinidade de ligação, especificidade e resistência às proteases resultam, em grande parte, da estrutura circular desses peptídeos, e para alguns deles, a ciclização também contribui para uma melhor permeabilidade de membrana (Ji; Nielsen; Heinis, 2024).

A formação desses peptídeos cíclicos, encontrados na natureza, geralmente envolve reações de dois grupos reativos via lactamização, lactonização, tiolactonização ou formação de pontes dissulfeto (Chow *et al.*, 2019; White; Yudin, 2011; Davies, 2003). Com base no local dos dois grupos reativos dentro de um peptídeo, a ciclização peptídica pode ser geralmente categorizada em quatro tipos: cabeça-cadeia lateral, cadeia lateral-cadeia lateral, cauda-cadeia lateral e cabeça-cauda. Os quatro tipos de ciclização estão demonstrados na **Figura 3** (Chow *et al.*, 2019; Chia *et al.*, 2023).



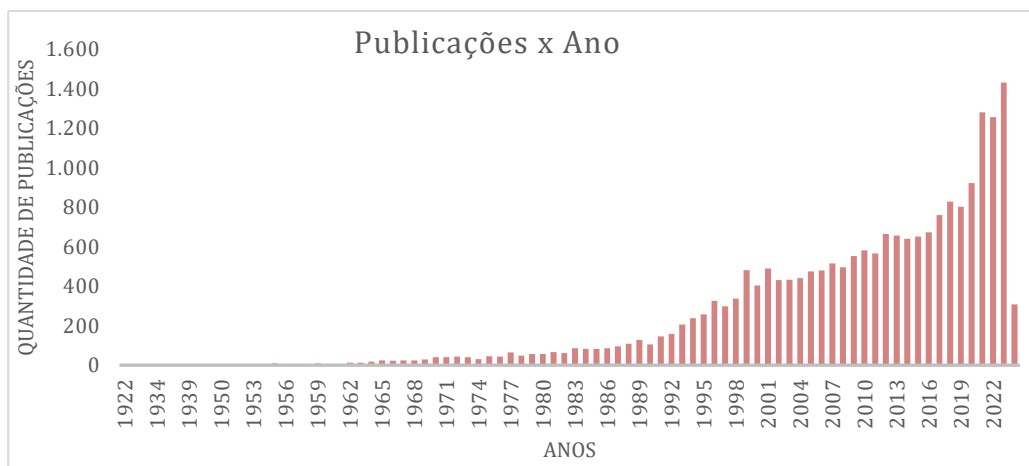
Fonte: Adaptado de Chia *et al.*, 2023

Figura 3 Tipos de ciclização peptídicas

Na ciclização do tipo cabeça-cauda, o grupo carboxila terminal do peptídeo reage por meio de uma reação de condensação com o grupo amino terminal do próprio peptídeo formando uma ligação amidica (ligação peptídica). Com relação a ciclização cadeia lateral-cadeia lateral, geralmente os grupos sulfidrila de resíduos de cisteína podem se unir formando ligações dissulfeto. Outra possibilidade é a reação das cadeias laterais de aminoácidos básicos e ácidos por meio de uma ligação amida, formando o composto cíclico. As ciclizações do tipo cabeça-cadeia lateral e cauda-cadeia lateral ocorrem como um misto entre as duas reações descritas anteriormente. No entanto, mais de uma destas reações podem ocorrer ao mesmo tempo, como no caso dos ciclotídeos e PDPs (*PawS-derived peptides*), para os quais tanto a ciclização cabeça-cauda quanto as ligações dissulfeto são encontradas nas estruturas (Chia *et al.*, 2023).

O avanço científico relacionado ao desenvolvimento de métodos analíticos e espectrométricos permitiu nos últimos anos identificar e caracterizar peptídeos naturais bioativos, até então inéditos, em diversas plantas, microrganismos e animais. Acrescido às melhorias nos protocolos utilizados na síntese de peptídeos em fase sólida (SPFS) tornou-se possível obter uma gama de novos peptídeos.

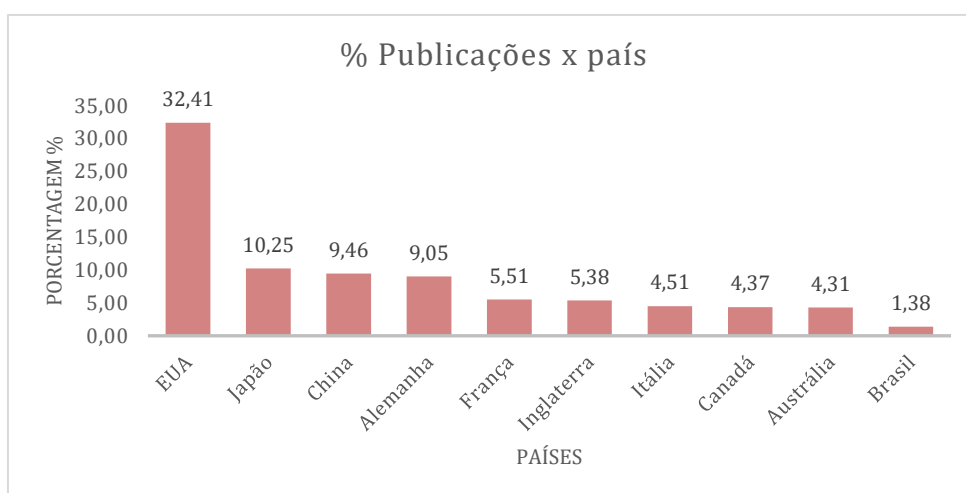
Investigando o panorama de publicações nos bancos de dados utilizando as ferramentas de pesquisa *Sci-Finder*, *Scopus* e *Web of Science*, verificou-se que, até o primeiro semestre de 2024, existem cerca de 60.871 artigos publicados desde 1922, utilizando nos campos de busca, a palavra-chave *Cyclic peptide*.



Fonte: *Sci-Finder*, *Scopus* e *Web of Science*

Gráfico 1 Publicações entre 1922-2024 com a palavra-chave: *cyclic peptides*

De acordo com o **Gráfico 2** pode-se perceber que os países que mais publicam artigos contendo as palavras *cyclic peptides* são: Estados Unidos com 32,4% de todas as publicações, seguido do Japão com 10,25% das publicações e China com 9,5% das publicações. O Brasil aparece com 1,38% de todos os artigos publicados até o primeiro semestre de 2024.



Fonte: Sci-Finder, Scopus e Web of Science

Gráfico 2 Porcentagem de publicações por países de 1922-2024

O Brasil, com seu território vasto e diversificado, reconhecido como um dos países mais importantes do mundo, foco de biodiversidade, abrangendo cerca de 20% do total de espécies do planeta, com uma notável variedade de fauna e flora (MMA, 2024), apresenta um ambiente propício para a descoberta de peptídeos de plantas, porém ainda são poucos os estudos que descrevem o isolamento dessa classe em espécies brasileiras.

1.1 Peptídeos cíclicos de plantas

Os peptídeos isolados de plantas têm atraído o interesse da academia e da indústria farmacêutica devido às suas propriedades que os tornam potenciais modelos para o desenvolvimento de fármacos (Rosengren; Mcmanus; Craik, 2005; Ji; Nielsen; Heinis, 2024). A natureza cíclica desses peptídeos confere uma característica fundamental para atividade biológica (interação ligante-receptor), reduzindo a flexibilidade e aumentando a afinidade com receptores (Rosengren; Mcmanus; Craik, 2005).

Diante da variedade de esqueletos estruturais dessas moléculas, em 2013, um grupo de 66 pesquisadores de diversas partes do mundo publicaram a

Observou-se que as plantas produzem peptídeos exclusivamente através da via ribossômica (Chekan *et al.*, 2024), sendo possível classificar os peptídeos cíclicos vegetais, sintetizados ribossomicamente, em três principais classes:

- i. Orbitídeos - Possuem entre 5 e 16 resíduos de aminoácidos, sem ligação dissulfeto, encontrados nas famílias Annonaceae, Caryophyllaceae, Euphorbiaceae, Lamiaceae, Linaceae, Phytolaccaceae e Rutaceae (Ramalho *et al.*, 2018; Fisher *et al.*, 2019), **Figura 4**;
- ii. PDPs (*PawS-derived peptides*) - Encontrados no gênero *Helianthus* (Asteraceae), possuem de 12-14 resíduos de aminoácidos com uma única ligação dissulfeto (Luckett *et al.*, 1999; Mylne *et al.*, 2011), **Figura 4**;
- iii. Ciclotídeos - Possuem entre 28 e 37 resíduos de aminoácidos, com três ligações de dissulfeto, encontrados nas famílias Violaceae, Rubiaceae, Cucurbitaceae, Fabaceae e Solanaceae. (Craik *et al.*, 2018), **Figura 4**.

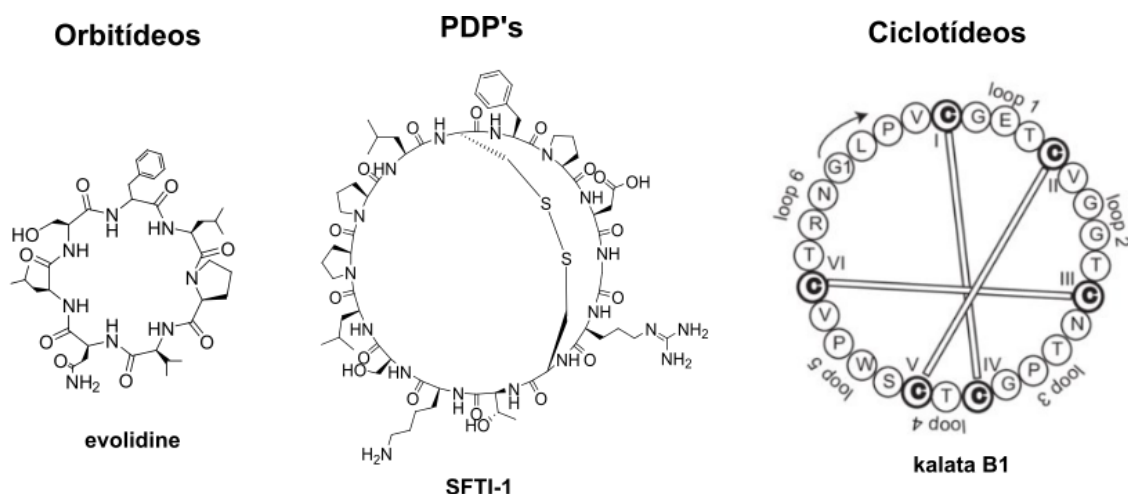


Figura 4 Exemplos de peptídeos cíclicos ribossomais de plantas

No Brasil, os primeiros trabalhos com peptídeos cíclicos começaram a ser desenvolvidos recentemente, sendo o Instituto de Química da UNESP de Araraquara (IQ-UNESP-Ar) responsável por parte significativa das pesquisas.

As **Tabelas 1** e **2** apresentam os orbitídeos e os ciclotídeos isolados da flora brasileira, respectivamente. Com exceção dos orbitídeos polianinas A-C, ciclozanthoxilano A, [1-9NaC] crourob, [1-8NaC] - zanriorb A1 e jatromollistina e dos ciclotídeos psyleio A, cyO2 e pg-br1, todos os outros compostos foram identificados e isolados no IQ-UNESP-Ar.

Tabela 1 Orbitídeos isolados da flora brasileira

Espécie	Orbitídeo	Sequência CIP	Referências
Euphorbiaceae			
<i>J. pohliana</i>	polianina A	[1-7-NaC]-PLGVLLY	Auvin-Guette <i>et al.</i> , 1999
<i>J. pohliana</i>	polianina B	[1-7-NaC]-PLGLLLY	Auvin-Guette <i>et al.</i> , 1999
<i>J. pohliana</i>	polianina C	[1-8-NaC]-TIIFGFGG	Auvin-Guett'et <i>al.</i> , 1999
<i>J. curcas</i>	jatrofidina I	[1-8-NaC]-PGLLNLLWG	Altei <i>et al.</i> , 2014
<i>J. ribifolia</i>	ribifolina	[1-8-NaC]-SGLIGLII	Pinto <i>et al.</i> , 2015
<i>J. mollissima</i>	jatromollistatina	[1-7-NaC]-PLGVLLT	Jucá <i>et al.</i> , 2022
<i>C. urucurana</i>	[1-9-NaC]-crourob	[1-9-NaC]-SLGAFGNLG	Cândido-Bacani <i>et al.</i> , 2015
<i>C. campanulatus</i>	[1-7-NaC]-crocaorb A1	[1-7-NaC]-PWSMILV	Queiroz <i>et al.</i> , 2024
<i>C. campanulatus</i>	[1-7-NaC]-crocaorb A2	[1-7-NaC]-PWSM[O]ILV	Queiroz <i>et al.</i> , 2024
Rutaceae			
<i>Z. rigidum</i>	ciclozanthoxilano A	[1-5-NaC]-FGALA	Ribeiro <i>et al.</i> , 2012
<i>Z. riedelianum</i>	[1-8-NaC] -zanriorb A1	[1-8-NaC]-PPFFGGFG	Beirigo <i>et al.</i> , 2016

Legenda: J.: *Jatropha*; C.: *Croton*, Z.: *Zanthoxylum*

Tabela 2 Ciclotídeos isolados da flora brasileira.

Família	Espécie	Ciclotídeo	Sequência	a.a	Referências
Rubiaceae	<i>Palicourea rigida</i>	pg-br1	GGSVPCGESCVFIPCI-TSLAGCSCKNKVCYYD	32	Pinto <i>et al.</i> , 2016
	<i>Psychotria leiocarpa</i>	psyleio_A	-GLPICGETCFTGTGN---TPGCSCCTYPICTRD	29	Matsuura <i>et al.</i> , 2016
	<i>Palicourea sessilis</i>	pase_A	-GLPVCGETCVGGTCN---TPGCVC SWPVCTRN	29	Pinto <i>et al.</i> , 2021
		pase_B	-GLPVCGETCVGGTCN---TPGCVC SWPICTRN	29	
		pase_C	-GLPTCGETCVGGTCN---TPGCVC SWPICTRN	29	
		pase_D	-GLPVCGETCVGGTCN---TPGCVC AWPICTRN	29	
		pase_E	-GLPVCGETCVTGSCY---TPGCSC SWPVCKRN	31	
Violaceae	<i>Noisettia orchidiflora</i>	vhr 1	--GIPCAESC VWIPCTVTALLGCSCSNKVCYN-	30	Najas, 2014 Bobey <i>et al.</i> , 2018 Bobey, 2020
		nor A	-GVIPCGESC VFIPCI-STLIGCSCKNKVCYRN	30	
		nor B	----CGESC VWXPCTX-SAXGCSCKNKVCYRNGXP--	30	
		nor C	----CGESC VFIPCI-STLIGCSCKNKVCYRNGVIP-	31	
		nor D	----CGESC VWXPCTX-SAAIGCSCKNKVCYRNGVXP-	31	
		nor E	GSLPCGESCVFLPCI-SSLAGCSCKNKVCYIN----	31	
		nor F	-GXPCGESCVFXPCI-SSVLGCSCSNKVCYRN-----	30	
		nor G	-GXPCAESC VYXPCTX-TAXXGCSCRSKVCYN	30	
	<i>Viola odorata</i>	cyO2	--GIPCGESC VWIPCI-SSAIGCSCSKKVCYRN	30	Fensterseifer <i>et al.</i> , 2015
	<i>Pombalia calceolaria</i>	poca A	--GLPCAESC VFIPCTITAILGCSCRDRV CYD-	30	Pinto <i>et al.</i> , 2018
		poca B	--GIPCAESC VFIPCV-TAILGCSCKDRV CYN-	29	
	<i>Anchietea pyrifolia</i>	anpy B	--SIPCGESC VWIPCTVTALAGCSCKNKVCYKN	31	Bobey, 2020
		ster 15	--GIPCGESC VWIPCTVTALLGCSCSKKVCYKN-----	31	
		cyO4	--GIPCGESC VWIPCI-SSAIGCSCKNKVCYRN	30	
		cyO17	--GIPCGESC VWIPCI-SSAIGCSCKNKVCYRN	30	
		apy A	-GSVPCGESCVWIPCI-SGILGCSCSNKVCYYN	30	

Os excelentes resultados alcançados pelo NuBBE em estudos anteriores com peptídeos cíclicos dos gêneros *Croton* e *Jatropha* (Euphorbiaceae), *Anchietea*, *Noisettia* e *Pombalia* (Violaceae) e *Palicourea* (Rubiaceae) pertencentes ao projeto temático “*Conservation and Sustainable Use of the Diversity from Cerrado and Atlantic Forest: Chemical Diversity and Prospecting for Potential Drugs*” – Programa INCT- Biotá- Fapesp. motivou a busca de novas moléculas dessa classe em outras famílias e em outros gêneros (Valli; Bolzani, 2019; Silva *et al.*, 2022).

Portanto neste trabalho, deu-se continuidade ao estudo e isolamento de peptídeos cíclicos com a finalidade de explorar o potencial biológico de diferentes espécies vegetais como fonte de compostos bioativos. Nesse sentido, para a obtenção de ciclótídeos a espécie *Pombalia atropurpurea* foi escolhida neste trabalho para a obtenção de ciclótídeos. As espécies que fizeram parte da triagem de orbitídeos foram: *Croton adamantinus*, *Croton alchorneicarpus*, *Croton fuscescens*, *Croton lundianus*, *Croton organensis* (Euphorbiaceae) e *Annona cacans* e *Annona squamosa* (Annonaceae). De todas as espécies escolhidas, apenas *A. squamosa* apresenta relatos na literatura de estudos direcionados a esta classe de peptídeos cíclicos.

5 CONCLUSÃO

Frente aos inúmeros de estudos direcionados a busca por peptídeos cíclicos no gênero *Hybanthus/ Pombalia*, a pesquisa desenvolvida permitiu obter maior conhecimento sobre a presença dessa classe de compostos na espécie escolhida.

Realizou-se uma triagem em diferentes tecidos vegetais (folhas e caules) e foi possível identificar, de forma preliminar, a presença de um total de 30 possíveis ciclotídeos.

Realizou-se o fracionamento dos extratos obtidos, além da realização de testes para retiradas de interferentes nas amostras. Tornando-se possível o isolamento de 5 compostos, sendo capaz de determinar a sequência de aminoácidos do composto C40_P1 como sendo o ciclotídeo CyO4 (**38**). Os demais compostos isolados serão analisados o mais breve possível.

Foram realizadas atividades citotóxicas frente as linhagens celulares de câncer de colorretal humano (HCT116) e câncer de mama (MCF7), o que demonstrou que todos os compostos isolados apresentaram um valor de inibição de crescimento celular acima de 75% apenas para a linhagem HCT116, na concentração de 50 µg/mL. Para a linhagem MCF7, quatro compostos isolados apresentaram atividade de inibição na concentração de 50 µg/mL. Os isolados não demonstraram ser seletivos quando testados em células não tumorais de RPE1(epitélio pigmentar da retina).

Foram realizadas atividades larvicidas frente as larvas e pupas do mosquito *Aedes aegypti*. Os isolados C40_P2 e C60_P1 apresentaram uma boa atividade frente as larvas no período de 48 e 72 horas. O isolado C40_P4 (**38**) e a fração 40% apresentaram atividade moderada nas primeiras 72 horas e os demais isolados apresentaram baixa atividade larvicida frente as larvas de *A. aegypti*.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos com peptídeos no Brasil vêm ganhando cada vez mais importância, em grande parte impulsionados pelos resultados alcançados pelo NuBBE. Esses resultados motivaram a busca por novas moléculas bioativas, o que resultou no desenvolvimento deste trabalho de doutorado.

Nesta pesquisa, observou-se que, no gênero *Croton*, os orbitídeos não foram encontrados nas folhas e nos caules das espécies analisadas, levantando a hipótese de que, caso presentes, essa classe de moléculas possa estar concentrada no látex, como indicam estudos prévios. Essa hipótese abre novas possibilidades para futuras investigações sobre a localização desses compostos no gênero.

Com relação ao gênero *Annona*, a pesquisa nessa área ainda é bem iniciante no Brasil, diferentemente de estudos mais avançados realizados fora do país. No entanto, este trabalho conseguiu determinar um método eficiente de extração para orbitídeos oriundos de sementes, utilizando uma modificação da metodologia Fisher e colaboradores. Além disso, foi possível anotar cinco possíveis peptídeos na *A. cacans*, um estudo inédito com essa espécie.

Com relação aos ciclotídeos, a pesquisa com a espécie *P. atropurpurea* levou ao isolamento de cinco ciclotídeos distintos, sendo um deles caracterizado como CyO4 (**38**). Foram realizados testes que avaliaram suas atividades citotóxicas e larvicidas, abrindo novas possibilidades para o uso dessas moléculas em outras atividades.

Este trabalho contribuiu de forma significativa para o avanço dos estudos com peptídeos no Brasil, especialmente nas áreas pouco exploradas do gênero *Annona* e *Croton*. Além de introduzir novos métodos de extração, também revelou peptídeos inéditos em espécies brasileiras. Esses resultados ampliam o conhecimento sobre a biodiversidade brasileira e destacam a importância de aprofundar as pesquisas com peptídeos bioativos, o que pode trazer benefícios substanciais para a ciência de modo geral.

4- REFERÊNCIAS

ALTEI, W. F.; PICCHI, D. G.; ABISSI, B. M.; GIESEL, G. M.; FLAUSINO, O.; REBOUD-RAVAUX, M.; VERLI, H.; CRUSCA, E.; SILVEIRA, E. R.; CILLI, E. M.; BOLZANI, V. S. Jatrophin I, a cyclic peptide from Brazilian *Jatropha curcas* L.: Isolation, characterization, conformational studies and biological activity. **Phytochemistry**, v. 107, p. 91–96, 2014.

American Chemical Society International Historic Chemical Landmarks. Discovery and Development of Penicillin. Disponível em: <http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/flemingpenicillin.html>. Acesso em 08 de abril de 2024.

ANAYA-ESPARZA, L. M.; GARCÍA-MAGAÑA, M. DE L.; ABRAHAM DOMÍNGUEZ-ÁVILA, J.; YAHIA, E. M.; SALAZAR-LÓPEZ, N. J.; GONZÁLEZ-AGUILAR, G. A.; MONTALVO-GONZÁLEZ, E. Annonas: Underutilized species as a potential source of bioactive compounds. **Food Research International**, v. 138, p. 109775, 2020.

ARNISON, P. G.; BIBB, M. J.; BIERBAUM, G.; BOWERS, A. A.; BUGNI, T. S.; BULAJ, G.; CAMARERO, J. A.; CAMPOPIANO, D. J.; CHALLIS, G. L.; CLARDY, J.; COTTER, P. D.; CRAIK, D. J.; DAWSON, M.; DITTMANN, E.; DONADIO, S.; DORRESTEIN, P. C.; ENTIAN, K. D.; FISCHBACH, M. A.; GARAVELLI, J. S.; GÖRANSSON, U.; GRUBER, C. W.; HAFT, D. H.; HEMSCHEIDT, T. K.; HERTWECK, C.; HILL, C.; HORSWILL, A. R.; JASPARS, M.; KELLY, W. L.; KLINMAN, J. P.; KUIPERS, O. P.; LINK, A. J.; LIU, W.; MARAHIEL, M. A.; MITCHELL, D. A.; MOLL, G. N.; MOORE, B. S.; MÜLLER, R.; NAIR, S. K.; NES, I. F.; NORRIS, G. E.; OLIVERA, B. M.; ONAKA, H.; PATCHETT, M. L.; PIEL, J.; REANEY, M. J. T.; REBUFFAT, S.; ROSS, R. P.; SAHL, H. G.; SCHMIDT, E. W.; SELSTED, M. E.; et al. Ribosomally synthesized and post-translationally modified peptide natural products: Overview and

recommendations for a universal nomenclature. **Natural Product Reports**, v. 30, n.1, p. 108- 160, 2013.

ATTANAYAKE, P.; RUPASINGHE, D.; GAMAGE, A.; MADHUJITH, T.; MERAH, O. Chemopreventive Potential of Oils Extracted from Seeds of Three *Annona* Species. **Seeds**, v. 3, n. 1, p. 105-122, 2024.

AUVIN-GUETTE, C.; BARAGUEY, C.; BLOND, A.; POUSSET, J. L.; BODO, B. Cyclogossine B, a cyclic octapeptide from *Jatropha gossypifolia*. **Journal of Natural Products**, v. 60, n. 11, p. 1155–1157, 1997.

AUVIN-GUETTE', C.; BARAGUEY, C.; BLOND, A.; XAVIER, H. S.; POUSSET, J.-L.; BODO, B. Pohfianins A, B and C, Cycfic Peptides from the Latex of *Jatropha pohliana* ssp. *molissima*. **Tetrahedron**, v. 55, n. 38, p. 11495-11510, 1999.

BALLARD H.E; DE PAULA-SOUZA J; WAHLERT G.A (2014) *Violaceae*. In: Kubitzki K (ed) *The families and genera of vascular plants, volume XI flowering plants. Eudicots. Malphiales*. Springer-Verlag, Berlin, pp 303–322

BANTING, F. G. The history of insulin. **Edinburgh Medical Journal**, v. 36, n. 1, p. 1, 1929.

BARAGUEY C, AUVIN-GUETTE C, BLOND A, CAVELIER F, LEZENVEN F, POUSSET JL, BODO B. Isolation, structure and synthesis of chevalierins A, B and C, cyclic peptides from the latex of *Jatropha chevalieri*. **Journal of Chemical Society**. P. 3033–3039, 1998

BARAGUEY, C.; BLOND, A.; CORREIA, I.; POUSSET, J.-L.; BODO, B.; AUVIN-GUETTE, C. Mahafacyclin A, a cyclic heptapeptide from *Jatropha mahafalensis* exhibiting β -bulge conformation. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 3, p. 325-329, 2000.

BARBOSA, S. C.; CILLI, E. M.; DIAS, L. G.; STABELI, R. G.; CIANCAGLINI, P. Labaditin, a cyclic peptide with rich biotechnological potential: preliminary toxicological studies and structural changes in water and lipid membrane environment. **Amino Acids**, v. 40, p. 135-144, 2011.

BARBOSA, S. C.; NOBRE, T. M.; VOLPATI, D.; CIANCAGLINI, P.; CILLI, E. M.; LORENZÓN, E. N.; OLIVEIRA JR, O. N. The importance of cyclic structure for Labaditin on its antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 148, p. 453-459, 2016.

Bayer: Celebrating The Anniversary Of The Active Ingredient In Aspirin
<https://www.bayer.com/en/news-stories/125-years-of-acetylsalicylic-acid>
(Acesso em 08/04/2024)

BEHL, S.; INBANATHAN, A.; SUNDARAM, M. K.; HUSSAIN, A. Plants of the genus *Annona*: Source of potential anti-cancer therapeutics. **Functional Foods and Nutraceuticals in Metabolic and Non-communicable Diseases**, p. 741–753, 2022.

BENJAMAA, R.; MOUJANNI, A.; KAUSHIK, N.; CHOI, E. H.; ESSAMADI, A. K.; KAUSHIK, N. K. Euphorbia species latex: A comprehensive review on phytochemistry and biological activities. **Frontiers in Plant Science**, v. 13, p. 1008881, 2022.

BEIRIGO, P. J. S.; TORQUATO, H. F. V.; DOS SANTOS, C. H. C.; DE CARVALHO, M. G.; CASTRO, R. N.; PAREDES-GAMERO, E. J.; DE SOUSA, P. T.; JACINTO, M. J.; DA SILVA, V. C. [1-8-NalC]-Zanriorb A1, a Proapoptotic Orbitide from Leaves of *Zanthoxylum riedelianum*. **Journal of Natural Products**, v. 79, n. 5, p. 1454–1458, 2016.

BHARDWAJ, R.; PAREEK, S.; SAGAR, N. A.; VYAS, N. Bioactive Compounds of *Annona*. **Phytochemistry**, p. 37–62, 2020.

BOBEY, A. F. **Ciclotídeos de *Noisettia orchidiflora* e *Anchietea pyrifolia*: Isolamento, caracterização e avaliação de atividades biológicas**. Tese (Doutorado em Química), Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara-SP, 2020.

BOBEY, A. F.; PINTO, M. E. F.; CILLI, E. M.; LOPES, N. P.; BOLZANI, V. D. S. A Cyclotide Isolated from *Noisettia orchidiflora* (Violaceae). **Planta Medica**, v. 84, n. 12–13, p. 947–952, 2018.

BROUSSALIS, A. M.; GÖRANSSON, U., COUSSIO, J. D., FERRARO, G., MARTINO, V.; CLAESON, P. First cyclotide from *Hybanthus* (Violaceae). **Phytochemistry**, v. 58, n. 1, p. 47-51, 2001.

BURMAN, R.; YESHAK, M. Y.; LARSSON, S.; CRAIK, D. J.; ROSENGREN, K. J.; GÖRANSSON, U. Distribution of circular proteins in plants: Large-scale mapping of cyclotides in the Violaceae. **Frontiers in Plant Science**, v. 6, p. 148396, 2015.

CÂNDIDO-BACANI, P. D. M.; FIGUEIREDO, P. D. O.; MATOS, M. D. F. C.; GARCEZ, F. R.; GARCEZ, W. S. Cytotoxic Orbitide from the Latex of *Croton urucurana*. **Journal of Natural Products**, v. 78, n. 11, p. 2754–2760, 2015.

CANTÚ, M. D.; CARRILHO, E.; WULFF, N. A.; PALMA, M. S. Seqüenciamento de peptídeos usando espectrometria de massas: um guia prático. **Química Nova**, v. 31, p. 669-675, 2008.

CARUZO, M.B.R.; SECCO, R.S.; MEDEIROS, D.; RIINA, R.; TORRES, D.S.C.; SANTOS, R.F.D.; PEREIRA, A.P.N.; ROSSINE, Y.; LIMA, L.R.; MUNIZ FILHO, E.; VALDUGA, E. *Croton in Flora e Funga do Brasil*. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB17498>>. Acesso em: 29 abr. 2024a.

CARUZO, M.B.R.; SECCO, R.S.; MEDEIROS, D.; RIINA, R.; TORRES, D.S.C.; SANTOS, R.F.D.; PEREIRA, A.P.N.; ROSSINE, Y.; LIMA, L.R.; MUNIZ FILHO, E.; VALDUGA, E. *Croton in Flora e Funga do Brasil*. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB35760>>. Acesso em: 29 abr. 2024b.

CARUZO, M.B.R.; SECCO, R.S.; MEDEIROS, D.; RIINA, R.; TORRES, D.S.C.; SANTOS, R.F.D.; PEREIRA, A.P.N.; ROSSINE, Y.; LIMA, L.R.; MUNIZ FILHO, E.; VALDUGA, E. *Croton in Flora e Funga do Brasil*. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB35828>>. Acesso em: 29 abr. 2024c.

CARUZO, M.B.R.; SECCO, R.S.; MEDEIROS, D.; RIINA, R.; TORRES, D.S.C.; SANTOS, R.F.D.; PEREIRA, A.P.N.; ROSSINE, Y.; LIMA, L.R.; MUNIZ FILHO, E.; VALDUGA, E. *Croton in Flora e Funga do Brasil*. Jardim Botânico do Rio

de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB17523>>. Acesso em: 29 abr. 2024d.

CARUZO, M.B.R.; SECCO, R.S.; MEDEIROS, D.; RIINA, R.; TORRES, D.S.C.; SANTOS, R.F.D.; PEREIRA, A.P.N.; ROSSINE, Y.; LIMA, L.R.; MUNIZ FILHO, E.; VALDUGA, E. *Croton in Flora e Funga do Brasil*. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB35886>>. Acesso em: 29 abr. 2024e.

CASCAES, M. M.; CARNEIRO, O. D. S.; DO NASCIMENTO, L. D.; DE MORAES, Â. A. B.; DE OLIVEIRA, M. S.; CRUZ, J. N.; GUILHON, G. M. S. P.; ANDRADE, E. H. DE A. Essential oils from annonaceae species from brazil: A systematic review of their phytochemistry, and biological activities. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 22, p. 12140, 2021.

CHAO-MING, L.; NING-HUA, T.; HUI-LAN, Z.; QING, M.; XIAO-JIANG, H.; YI-NENG, H.; JUN, Z. Cyclopeptide from the Seeds of *Annona muricata*. **Phytochemistry**, v.48, n. 3, p. 555-556, 1998a.

CHAO-MING, L.; NING-HUA, T.; QING, M.; HUI-LAN?, Z.; XIAO-JIANG, H.; LIANG, H.-L.; JUN, Z. CC" Cyclopeptides from the seeds of *Annona glabra*. **Phytochemistry**, v. 48, n. 3, p. 555-556, 1998b.

CHAO-MING, L.; NING-HUA, T.; QING, M.; HUI-LAN, Z.; XIAO-JIANG, H.; YU, W.; JUN, Z. Cyclopeptide from the seeds of *Annona squamosa*. **Phytochemistry**, v. 45, n. 3, p. 521-523, 1997.

CHEKAN, J. R.; MYDY, L. S.; PASQUALE, M. A.; KERSTEN, R. D. Plant peptides-redefining an area of ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides. **Natural Product Reports**, 2024.

CHIA, L. Y.; KUMAR, P. V.; MAKI, M. A. A.; RAVICHANDRAN, G.; THILAGAR, S. A Review: The Antiviral Activity of Cyclic Peptides. **International Journal of Peptide Research and Therapeutics**, v. 29, n. 1, p. 7, 2023.

CHOW, H. Y.; ZHANG, Y.; MATHESON, E.; LI, X. Ligation Technologies for the Synthesis of Cyclic Peptides. **Chemical Reviews**, v. 119, n. 17, p. 9971-10001, 2019.

CHUANG, P. H.; HSIEH, P. W.; YANG, Y. L.; HUA, K. F.; CHANG, F. R.; SHIEA, J.; WU, S. H.; WU, Y. C. Cyclopeptides with anti-inflammatory activity from seeds of *Annona montana*. **Journal of Natural Products**, v. 71, n. 8, p. 1365–1370, 2008.

CLAESON, P.; GÖRANSSON, U.; JOHANSSON, S.; LUIJENDIJK, T.; BOHLIN, L. Fractionation Protocol for the isolation of polypeptides from plant biomass. **Journal of Natural Products**, v. 61, n. 1, p. 77-81, 1988.

COLGRAVE, M. L.; KOTZE, A. C.; IRELAND, D. C.; WANG, C. K.; CRAIK, D. J. The Anthelmintic Activity of the Cyclotides: Natural Variants with Enhanced Activity. **Chembiochem**, v. 9, n. 12, p. 1939–1945, 2008.

CORIA-TÉLLEZ, A. V.; MONTALVO-GÓNZALEZ, E.; YAHIA, E. M.; OBLEDO-VÁZQUEZ, E. N. *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of

action and toxicity. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 11, n. 5, p. 662–691, 1, 2018.

CRAIK, D. J.; LEE, M. H.; REHM, F. B. H.; TOMBLING, B.; DOFFEK, B.; PEACOCK, H. Ribosomally-synthesised cyclic peptides from plants as drug leads and pharmaceutical scaffolds. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 10, p. 2727–2737, 1 jun. 2018.

CRAIK, D. J.; YOUNG SHIM, Y.; GÖRANSSON, U.; MOSS, G. P.; TAN, N.; JADHAV, P. D.; SHEN, J.; REANEY, M. J. T. Nomenclature of homodetic cyclic peptides produced from ribosomal precursors: An IUPAC task group interim report. **Peptide Science**, v. 106, n. 6, p. 917–924, 2016.

Cyxone: disponível em < <https://cyxone.com/en/projects/t20k/> > Acesso em 29 de setembro de 2024

DA SILVA, V. E. S.; ROCHA, A. R. F. DA S.; FERNANDES, V. M. P.; DA CONCEIÇÃO, H. N.; LAGO, E. C. Larvicide potential of genus croton l. (euphorbiaceae) in biological control of aedes aegypti l. (diptera: Culicidae). **Acta Scientiarum - Biological Sciences**, v. 42, p. 1–7, 2020.

DAHIYA, R.; DAHIYA, S. Natural bioeffective cyclooligopeptides from plant seeds of Annona genus. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 214, p. 113221, 2021.

DALY, N. L.; WILSON, D. T. Plant derived cyclic peptides. **Biochemical Society Transactions**, v. 49, n. 3, p. 1279-1285, 2021.

DAVIES, J. S. The cyclization of peptides and depsipeptides. **Journal of Peptide Science of the European Peptide Society**, v. 9, n. 8, p. 471–501, 2003.

DE MATOS CÂNDIDO-BACANI, P.; EZAN, F.; DE OLIVEIRA FIGUEIREDO, P.; MATOS, M. DE F. C.; RODRIGUES GARCEZ, F.; SILVA GARCEZ, W.; BAFFET, G. [1–9-NaC]-crotonorb A1 isolated from Croton urucurana latex induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocarcinoma cells. **Toxicology Letters**, v. 273, p. 44–54, 2017.

DEMPSEY-JONES, H. Out of Africa: How an African herbal tea launched a revolutionary line of medicine. Disponível em: <https://stories.uq.edu.au/research/impact/2020/out-of-africa/>. Acesso em 15 de outubro de 2024

DEVEREAUX, A. L.; MERCER, S. L.; CUNNINGHAM, C. W. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Morphine. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 9, n. 10, p. 2395–2407, 2018.

DU, Q.; CHAN, L. Y.; GILDING, E. K.; HENRIQUES, S. T.; CONDON, N. D.; RAVIPATI, A. S.; KAAS, Q.; HUANG, Y. H.; CRAIK, D. J. Discovery and mechanistic studies of cytotoxic cyclotides from the medicinal herb Hybanthus enneaspermus. **Journal of Biological Chemistry**, v. 295, n. 32, p. 10911–10925, 2020.

EASTWOOD, F. W.; HUGHES, G. K.; RITCHIE, E. Alkaloids of the Australian Rutaceae: Evodia xanthoxyloides F.Muell. V. A note on the constitution of evoludine. **Australian Journal of Chemistry**, v. 8, n. 4, p. 552–555, 1955.

EGGLESTON, D. S.; BAURES, P. W.; PEISHOFF, C. E.; KOPPLE, K. D. Conformations of cyclic heptapeptides: crystal structure and computational studies of evolidine. **Journal of the American Chemical Society**, v. 13, p. 4410–4416, 1991.

ERKENS, R. H. J.; BLANPAIN, L. M. P.; CARRASCOSA JARA, I.; RUNGE, K.; VERSPAGEN, N.; COSIAUX, A.; COUVREUR, T. L. P. Spatial distribution of Annonaceae across biomes and anthromes: Knowledge gaps in spatial and ecological data. **Plants, People, Planet**, v. 5, n. 4, p. 520–535, 2023.

ESCOBEDO-LÓPEZ, D.; CAMPOS-ROJAS, E.; RUBÉN RODRÍGUEZ-NÚÑEZ, J.; ALIA-TEJACAL, I.; NÚÑEZ-COLÍN, C. A. Priority areas to collect germplasm of *Annona* (Annonaceae) in Mexico based on diversity and species richness indices. **Genetic Resources and Crop Evolution**, v. 66, n. 2, p. 401–413, 2019.

ESPINOZA-HERNÁNDEZ, F. A.; MORENO-VARGAS, A. D.; ANDRADE-CETTO, A. Diabetes-Related Mechanisms of Action Involved in the Therapeutic Effect of Croton Species: A Systematic Review. **Plants**, v. 12, n. 10, p. 2014, 2023.

FAIS, A.; DELOGU, G. L.; FLORIS, S.; ERA, B.; MEDDA, R.; PINTUS, F. Phytochemistry and Biological Activities. **Plants**, v. 10, n. 7, p. 1468, 2021

FECHINE, I. M.; LIMA, M. A.; NAVARRO, V. R.; DA CUNHA, E. V. L.; SILVA, M. S.; BARBOSA-FILHO, J. M.; MAIA, J. G. S. Alcalóides de *Duguetia trunciflora* Maas (Annonaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, p. 17-19, 2002.

FENSTERSEIFER, I. C. M.; SILVA, O. N.; MALIK, U.; RAVIPATI, A. S.; NOVAES, N. R. F.; MIRANDA, P. R. R.; RODRIGUES, E. A.; MORENO, S. E.; CRAIK, D. J.; FRANCO, O. L. Effects of cyclotides against cutaneous infections caused by *Staphylococcus aureus*. **Peptides**, v. 63, p. 38–42, 2015.

FERNÁNDEZ-BOBEY, A.; DIAS, N. B.; VIEIRA, N. C.; ZANATTA, A. C.; SOUZA, B. M.; PAULA-SOUZA, J.; BOLZANI, V. S.; PALMA, M. S. Violaceae: chemical constituents, traditional use and pharmacology. **Phytochemistry Reviews**, v. 23, p. 147–227, 2024.

FISHER, M. F.; PAYNE, C. D.; CHETTY, T.; CRAYN, D.; BERKOWITZ, O.; WHELAN, J.; JOHAN ROSENGREN, K.; MYLNE, J. S. The genetic origin of evolidine, the first cyclopeptide discovered in plants, and related orbitides. **Journal of Biological Chemistry**, v. 295, n. 42, p. 14510–14521, 2020a.

FISHER, M. F.; PAYNE, C. D.; ROSENGREN, K. J.; MYLNE, J. S. An orbitide from *Ratibida columnifera* seed containing 16 amino acid residues. **Journal of Natural Products**, v. 82, n. 8, p. 2152–2158, 2019.

FISHER, M. F.; ZHANG, J.; BERKOWITZ, O.; WHELAN, J.; MYLNE, J. S. Cyclic Peptides in Seed of *Annona muricata* Are Ribosomally Synthesized. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 4, p. 1167–1173, 2020b.

FLICKER, B. J.; BALLARD, H. E. *Afrohybanthus* (Violaceae), a new genus for a distinctive and widely distributed Old World hybanthoid lineage. **Phytotaxa**, v. 230, n. 1, p. 39–53, 2015.

GALLEGO-JARA, J.; LOZANO-TEROL, G.; SOLA-MARTÍNEZ, R. A.; CÁNOVAS-DÍAZ, M.; PUENTE, T. DE D. A Compressive Review about Taxol®: History and Future Challenges. **Molecules**, v. 25, n. 24, p. 5986, 2020.

GONÇALVES, J. R.; DE PAULA-SOUZA, J.; KUSTER, V. C.; DALVI, V. C. Leaf anatomy of species from the *Pombalia lanata* complex (Violaceae) with implications for taxonomy and ecology. **Flora**, v. 312, p. 152471, 2024.

GONZÁLEZ-TEPALE, M. R.; REYES, L.; MAYORGA-FLORES, M.; REYES-TREJO, B.; GÓMEZ-ZEPEDA, D.; RIO-PORTILLA, F. DEL; ORDAZ-ORTIZ, J. J.; HERBERT-PUCHETA, J. E. Cyclopurpuracin, a cyclopeptide from *Annona purpurea* seeds. **Phytochemistry Letters**, v. 23, p. 164–167, 2018.

GÖRANSSON, U.; MALIK, S.; SLAZAK, B. Cyclotides in the Violaceae. **Advances in Botanical Research**, v. 76, p. 15–49, 2015.

GUERRA JÚNIOR, J. I.; FERREIRA, M. R. A.; OLIVEIRA, A. M. DE; SOARES, L. A. L. Croton sp.: a review about Popular Uses, Biological Activities and Chemical Composition. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p. e57311225306, 2022.

GUPTA, D.; BLEAKLEY, B.; GUPTA, R. K. Dragon's Blood: Botany, Chemistry and Therapeutic Uses. **Journal of. Ethnopharmacology.**, v. 115, n. 3, p. 361–380, 2008.

HANDAYANI, T. The family of Annonaceae: the important role in forest ecosystems and human being life. In: **IOP Conference Series: Earth and Environmental Science**. IOP Publishing, p. 012062, 2021.

HELLINGER, R. KOEHBACH, J., SOLTIS, D. E., CARPENTER, E. J., WONG, G. K. S.; GRUBER, C. W. Peptidomics of circular cysteine-rich plant peptides: analysis of the diversity of cyclotides from *Viola tricolor* by transcriptome and proteome mining. **Journal of proteome research.**, v. 14, p. 4851-4862, 2015.

HERNANDEZ, J. F.; GAGNON, J.; CHICHE, L.; NGUYEN, T. M.; ANDRIEU, J. P.; HEITZ, A.; HONG, T. T.; PHAM, T. T. C.; LE NGUYEN, D. Squash trypsin inhibitors from *Momordica cochinchinensis* exhibit an atypical macrocyclic structure. **Biochemistry**, v. 39, n. 19, p. 5722–5730, 2000.

HORSTEN, S. F. A. J. VAN DEN BERG, A. J. J., KETTENES-VAN DEN BOSCH, J. J., LEEFLANG, B. R., LABADIE, R. P. Cyclogossine A: a novel cyclic heptapeptide isolated from the latex of *Jatropha gossypifolia*. **Planta Medica**, v. 62, n. 01, p. 46-50, 1996.

HUGHES, G. K.; NEILL, K. G.; RITCHIE, E. Alkaloids of the Australian Eutaceae: *Evodia xanthoxyloides* F. Muell. II. Isolation of the Alkaloids from the Leaves. **Australian Journal of Chemistry**, v. 5, n. 2, p. 401–405, 1952.

INSANU, M.; ANGGADIREDJA, J.; KAYSER, O. Curcacycline A and B—new pharmacological insights to an old drug. **International Journal of Applied Research in Natural Products**, v. 5, n. 2, p. 26-34, 2012.

IOSET, K. N.; NYBERG, N. T.; VAN DIERMEN, D.; MALNOE, P.; HOSTETTMANN, K.; SHIKOV, A. N.; JAROSZEWSKI, J. W. Metabolic profiling of *Rhodiola rosea* rhizomes by ¹H NMR spectroscopy. **Phytochemical Analysis**, v. 22, n. 2, p. 158–165, 2011.

ISLAM, MD. S.; ARA, H.; AHMAD, K. I.; UDDIN, MD. M. A Review On Medicinal Uses Of Different Plants Of Euphorbiaceae Family. **Universal Journal of Pharmaceutical Research**, v. 4, n. 1, p. 45–49, 2019.

IRELAND, D. C.; COLGRAVE, M. L.; CRAIK, D. J. A novel suite of cyclotides from *Viola odorata*: sequence variation and the implications for structure, function and stability. **Biochemical Journal**, v. 400, p. 1-12, 2006.

JI, X.; NIELSEN, A. L.; HEINIS, C. Cyclic Peptides for Drug Development. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 63, n. 3, p. e202308251, 2024.

JUCÁ, T. L.; RAMOS, M. V.; CILLI, E. M.; NETO, A. E. V.; MACKESSY, S. P.; MONTEIRO-MOREIRA, A. C. O. Insights on the inhibition properties of Jatromollistatin (a cyclic heptapeptide) against *Crotalus adamanteus* metalloendopeptidase using molecular docking analysis. **Journal of Molecular Recognition**, v. 35, n. 7, p. e2957, 2022.

KEMBOI, D.; PETER, X.; LANGAT, M.; TEMBU, J. A Review of the Ethnomedicinal Uses, Biological Activities, and Triterpenoids of *Euphorbia* Species. **Molecules**, v. 25, n. 17, p. 4019, 2020.

KOPPLE, K. D. Conformations of cyclic peptides V. A proton magnetic resonance study of evolidine, cyclo-Ser-Phe-Leu-Pro-Val-Asn-Leu. **Biopolymers**, v. 10, n. 7, p. 1139–1152, 1971.

KOSASI, S.; VAN DER SLUIS, W.; BOELEN, R.; LABADIE, R. Labaditin, a novel cyclic decapeptide from the latex of *Jatropha multifida* L. (Euphorbiaceae) Isolation and sequence determination by means of two-dimensional NMR. **FEBS letters**, v. 256, n. 1-2, p. 91-96, 1989

KRUNGKRAI, J.; KRUNGKRAI, S. R. Antimalarial qinghaosu/artemisinin: The therapy worthy of a Nobel Prize. Asian Pacific **Journal of Tropical Biomedicine**, v. 6, n. 5, p. 371–375, 2016.

KUMAR, M.; CHANGAN, S.; TOMAR, M.; PRAJAPATI, U.; SAURABH, V.; HASAN, M.; SASI, M.; MAHESHWARI, C.; SINGH, S.; DHUMAL, S.; RADHA; THAKUR, M.; PUNIA, S.; SATANKAR, V.; AMAROWICZ, R.; MEKHEMAR, M. Custard Apple (*Annona squamosa* L.) Leaves: Nutritional Composition, Phytochemical Profile, and Health-Promoting Biological Activities. **Biomolecules**, v. 11, n. 5, p. 614, 2021.

LABADIE R. P. Immunomodulatory Compounds. In: Colgate SM, Molyneux RJ, eds. Bioactive natural Products: Detection, Isolation and structural Determination. **Boca Raton**: 279–317, 1993.

LAW, H. D.; MILLAR, I. T.; SPRINGALL, H. D. 50. The structure of evolidine. **Journal of the Chemical Society** (Resumed), n. 0, p. 279–284, 1961.

LIAW, C. C.; WU, T. Y.; CHANG, F. R.; WU, Y. C. Historic perspectives on Annonaceous acetogenins from the chemical bench to preclinical trials. **Planta Medica**, v. 76, n. 13, p. 1390-1404, 2010.

LU, F.; HE, X. L.; RICHARD, C.; CAO, J. A brief history of artemisinin: Modes of action and mechanisms of resistance. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 17, n. 5, p. 331–336, 2019.

LUCKETT, S.; GARCIA, R. S.; BARKER, J. J.; KONAREV, A. V.; SHEWRY, P. R.; CLARKE, A. R.; BRADY, R. L. High-resolution structure of a potent, cyclic

proteinase inhibitor from sunflower seeds. **Journal of molecular biology**, v. 290, n. 2, p. 525–533, 1999.

MA, C.; WANG, Q.; SHI, Y.; LI, Y.; WANG, X.; LI, X.; CHEN, Y.; CHEN, J. Three new antitumor annonaceous acetogenins from the seeds of *Annona squamosa*. **Natural Product Research**, v. 31, n. 18, p. 2085–2090, 2017.

MATEO-RAMÍREZ, L.; RIINA, R. CROTON CALCAREUS. A New Species of Dragon's Blood (Euphorbiaceae) from dry forest in the state of Chiapas, Mexico. **European. Journal fo Taxonomy**. n. 657, 2020.

MATSUURA, H. N.; POTH, A. G.; YENDO, A. C. A.; FETT-NETO, A. G.; CRAIK, D. J. Isolation and characterization of cyclotides from Brazilian *Psychotria*: Significance in plant defense and co-occurrence with antioxidant alkaloids. **Journal of Natural Products**, v. 79, n. 12, p. 3006–3013, 2016.

MEHMOOD, R.; MALIK, A. Isolation and characterization of croto-sparsamide, a new cyclic nonapeptide from *Croton sparsiflorus*. **Natural Products Communications**, v.5, n. 12, p. 1885–1888, 2010.

MENDES-SILVA, I.; LOPES, J.C.; SILVA, L.V.; BAZANTE, M.L. *Annona* in **Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB117273>>. Acesso em: 08 mai. 2024

MERRIFIELD, R. B. Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, n. 14, p. 2149-2154, 1963.

MONGKOLVISUT, W.; SUTTHIVAIYAKIT, S.; LEUTBECHER, H.; MIKA, S., KLAIBER, I., MÖLLER, W., ROSNER, H.; BEIFUSS, U.; CONRAD, J. Integerrimides A and B, cyclic heptapeptides from the latex of *Jatropha integerrima*. **Journal of Natural Products**, v. 69, n. 10, p. 1435-1441, 2006.

MORITA, H.; IIZUKA, T.; CHOO, C. Y.; CHAN, K. L.; TAKEYA, K.; KOBAYASHI, J. Vasorelaxant activity of cyclic peptide, cyclosquamosin B, from *Annona squamosa*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, n. 17, p. 4609–4611, 2006.

MORITA, H.; SATO, Y.; ICHI KOBAYASHI, J. Cyclosquamosins A-G, Cyclic Peptides from the Seeds of *Annona squamosa*. **Tetrahedron**, v. 55, n. 24, p. 7509-7518, 1999.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of immunological methods**, v. 65, n. 1-2, p. 55-63, 1983.

MOUSSA, A. Y.; SIDDIQUI, S. A.; ELHAWARY, E. A.; GUO, K.; ANWAR, S.; XU, B. Phytochemical constituents, bioactivities, and applications of custard apple (*Annona squamosa* L.): A narrative review. **Food Chemistry**, p. 140363, 2024.

MU, Q.; TANG, W. D.; LIU, R. Y.; LI, C. M.; LOU, L. G.; SUN, H. D.; HU, C. Q. Constituents from the stems of *Goniothalamus griffithii*. **Planta Medica**, v. 69, n. 9, p. 826–830, 2003.

MU, Q.; TENG, R. W.; LI, C. M.; WANG, D. Z.; WU, Y.; SUN, H. D.; HU, C. Q. Leiocyclocin C and D, two cyclopeptides from *Goniothalamus leiocarpus*. **Die**

Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 58, n. 10, p. 756-758, 2003b.

MUHAMMAD, N.; SAEED, M.; GILANI, S. N.; UL HAQ, I.; KHAN, H. Analgesic and Anti-inflammatory Profile of n-Hexane Fraction of *Viola betonicifolia*. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 11, n. 6, p. 963–969, 2012.

MURATSPAHIĆ, E.; KOEHBACH, J.; GRUBER, C. W.; CRAIK, D. J. Harnessing cyclotides to design and develop novel peptide GPCR ligands. **Chemical Biology**, v. 1, n. 4, p. 177–191, 2020.

MUTTENTHALER, M.; KING, G. F.; ADAMS, D. J.; ALEWOOD, P. F. Trends in peptide drug discovery. **Nature Reviews**, v. 20, n. 4, p. 309–325, 2021.

MYLNE, J. S.; COLGRAVE, M. L.; DALY, N. L.; CHANSON, A. H.; ELLIOTT, A. G.; MCCALLUM, E. J.; JONES, A.; CRAIK, D. J. Albumins and their processing machinery are hijacked for cyclic peptides in sunflower. **Nature Chemical Biology**, v. 7, n. 5, p. 257–259, 2011.

NAJAS, G. Z. J. **Estudo de ciclótídeos em Violaceae da Mata Atlântica do estado de Rio de Janeiro: isolamento e caracterização estrutural**. Dissertação (Mestrado em Química). Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, 2014.

NASCIMENTO, A. M.; MARIA-FERREIRA, D.; DAL LIN, F. T.; KIMURA, A.; DE SANTANA-FILHO, A. P.; WERNER, M. F. DE P.; IACOMINI, M.; SASSAKI, G. L.; CIPRIANI, T. R.; DE SOUZA, L. M. Phytochemical analysis and anti-inflammatory evaluation of compounds from an aqueous extract of *Croton*

cajucara Benth. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 145, p. 821–830, 2017.

NETO, M. A.; DE ALENCAR, J. W.; CUNHA, A. N.; SILVEIRA, E. R. Volatile constituents of *Croton lundianus* (F. Diedr.) Muell. and *C. glandulosus* (L.) Muell. **Journal of Essential Oil Research**, v. 6, n. 2, p. 191–193, 1994.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 3, p. 770–803, 2020.

NKWENGOUA, E.; ZONDEGOUMBA, T.; NDOGO ETEME, O.; NKENFOU, C. N.; KANYE, D. S.; NYASSE, B. New Cyclotides Isolated from the Roots of *Allexis batangae* (Violaceae). *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR)* **International Journal of Sciences: Basic and Applied Research**, v. 45, n. 1, p. 154–174, 2019.

OJEDA, P. G.; CARDOSO, M. H.; FRANCO, O. L. Pharmaceutical applications of cyclotides. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 11, p. 2152–2161, 2019.

PAULA-SOUZA, J. *Pombalia in Flora e Funga do Brasil*. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em :<<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB139418>>. Acesso. em 15 out. 2024a.

PAULA-SOUZA, J. *Pombalia in Flora e Funga do Brasil*. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível at:<<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB139414>>. Acesso em 16 out. 2024b.

PAULA-SOUSA, J.; BALLARD, H. E. Re-establishment of the name *Pombalia*, and new combinations from the polyphyletic *Hybanthus* (Violaceae). **Phytotaxa**, v. 183, n. 1, p. 1-15–1–15, 15 out. 2014.

PAULA-SOUSA, J.; LIMA, A. G.; SOUZA, V. C. The violets of the brazilian savana: A revision of the *Pombalia lanata* complex (Violaceae), with descriptions of two new species. **Edinburgh Journal of Botany**, v. 78, p. 1-32, 2021.

PEISHOFF, C. E.; BEAN, J. W.; KOPPLE, K. D.; J AM, K. D. Conformation of a cyclic heptapeptide in solution: an NMR constrained distance geometry search procedure. **Journal of American. Chemical. Society**, v. 113, n. 3, p. 37, 1991.

PINTO, M. E. F.; BATISTA, J. M.; KOEHBACH, J.; GAUR, P.; SHARMA, A.; NAKABASHI, M.; CILLI, E. M.; GIESEL, G. M.; VERLI, H.; GRUBER, C. W.; BLANCH, E. W.; TAVARES, J. F.; SILVA, M. S. D.; GARCIA, C. R. S.; BOLZANI, V. S. Ribifolin, an orbitide from *jatropha ribifolia*, and its potential antimalarial activity. **Journal of Natural Products**, v. 78, n. 3, p. 374–380, 2015.

PINTO, M. E. F.; CHAN, L. Y.; KOEHBACH, J.; DEVI, S.; GRÜNDEMANN, C.; GRUBER, C. W.; GOMES, M.; BOLZANI, V. S.; CILLI, E. M.; CRAIK, D. J. Cyclotides from Brazilian *Palicourea sessilis* and Their Effects on Human Lymphocytes. **Journal of Natural Products**, v. 84, n. 1, p. 81–90, 2021.

PINTO, M. E. F.; NAJAS, J. Z. G.; MAGALHÃES, L. G.; BOBEY, A. F.; MENDONÇA, J. N.; LOPES, N. P.; LEME, F. M.; TEIXEIRA, S. P.; TROVÓ, M.; ANDRICOPULO, A. D.; KOEHBACH, J.; GRUBER, C. W.; CILLI, E. M.; BOLZANI, V. S. Inhibition of Breast Cancer Cell Migration by Cyclotides Isolated from *Pombalia calceolaria*. **Journal of Natural Products**, v. 81, n. 5, p. 1203–1208, 2018.

PINTO, M. E. F. **Peptídeos cíclicos em espécies do semiárido brasileiro e uma cultivada: caracterização e atividade biológica.** 2013. 169 p. Tese (Doutorado em Química). Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara-SP, 2013.

PINTO, M. F. S.; SILVA, O. N.; VIANA, J. C.; PORTO, W. F.; MIGLIOLO, L.; DA CUNHA, N. B.; GOMES, N.; FENSTERSEIFER, I. C. M.; COLGRAVE, M. L.; CRAIK, D. J.; DIAS, S. C.; FRANCO, O. L. Characterization of a Bioactive Acyclotide from *Palicourea rigida*. **Journal of Natural Products**, v. 79, n. 11, p. 2767–2773, 2016.

QUEIROZ, S. A. S. **Busca por orbitídeos em espécies do gênero *Croton* (Euphorbiaceae) oriundas da Mata Atlântica.** 2019. 140 p. Dissertação (Mestrado em Química). Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara-SP, 2019.

QUEIROZ, S. A. S.; DOS SANTOS, A. L. P.; BOBEY, A. F.; CABRAL, V. A.; VERLI, H.; DOS SANTOS MAGALHÃES, T. B.; GUIMARÃES, E. T.; SOARES, M. B. P.; AGUIAR, A. C. C.; GUIDO, R. V. C.; TROVÓ, M.; CILLI, E. M.; PINTO, M. E. F.; BOLZANI, V. S. [1–7-NαC]-Crocaorb A1 and A2, orbitides from the latex of *Croton campanulatus*. **Fitoterapia**, v. 178, p. 106183, 2024.

QUEIROZ, S. A. S.; PINTO, M. E. F.; BOBEY, A. F.; RUSSO, H. M.; BATISTA, A. N. L.; BATISTA, J. M.; CODO, A. C.; MEDEIROS, A. I.; BOLZANI, V. S. Diterpenoids with inhibitory activity of nitrite production from *Croton floribundus*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 249, p. 112320, 2020.

QUÍLEZ, A. M.; FERNÁNDEZ-ARCHE, M. A.; GARCÍA-GIMÉNEZ, M. D.; DE LA PUERTA, R. Potential therapeutic applications of the genus *Annona*: Local and traditional uses and pharmacology. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 225, p. 244–270, 2018.

QUINTYNE-WALCOTT, S.; MAXWELL, A. R.; REYNOLDS, W. F. Crotogossamide, a cyclic nonapeptide from the latex of *Croton gossypifolius*. **Journal of Natural Products**, v. 70, n. 8, p. 1374–1376, 2007.

RAMALHO, S. D.; PINTO, M. E. F.; FERREIRA, D.; BOLZANI, V. S. Biologically Active Orbitides from the Euphorbiaceae Family. **Planta Medica**, v. 84, n. 09/10, p. 558-567, 2018.

RANGEL, J.; LIBERAL, Â.; CATARINO, S.; COSTA, J. C.; ROMEIRAS, M. M.; FERNANDES, Â. Phytochemical and bioactive potentials of African Annonaceae species. **Food Chemistry**, p. 139048, 2024.

RIBEIRO, T. A. N.; SILVA, L. R. DA; DE SOUSA, P. T.; CASTRO, R. N.; DE CARVALHOA, M. G. A New Cyclopeptide and Other Constituents from the Leaves of *Zanthoxylum rigidum* Humb. & Bonpl. ex Willd. (Rutaceae). **Helvetica Chimica Acta**, v. 95, n. 6, p. 935–939, 2012.

ROCHA, A. R. F. S.; SOUSA, H. G.; DO VALE JÚNIOR, E. P.; DE LIMA, F. L.; COSTA, A. S. G.; DE ARAÚJO, A. R.; LEITE, J. R. S. A.; MARTINS, F. A.; OLIVEIRA, M. B. P. P.; PLÁCIDO, A.; FILHO, F. S. S.; LAGO, E. C. Extracts and fractions of *Croton* L. (Euphorbiaceae) species with antimicrobial activity and antioxidant potential. **LWT**, v. 139, p. 110521, 2021.

RODRÍGUEZ-EXPÓSITO, R. L.; SOSA-RUEDA, J.; REYES-BATLLE, M.; SIFAOU, I.; CEN-PACHECO, F.; DARANAS, A. H.; DÍAZ-MARRERO, A. R.; PIÑERO, J. E.; FERNÁNDEZ, J. J.; LORENZO-MORALES, J. Antiamoeboid activity of squamins C–F, cyclooctapeptides from *Annona globifora*. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 17, p. 67–79, 2021.

ROSENGREN, K.; MCMANUS, A. M.; CRAIK, D. J. The Structural and Functional Diversity of Naturally Occurring Antimicrobial Peptides. **Current Medicinal Chemistry -Anti-Infective Agents**, v. 1, n. 4, p. 319–341, 2005.

SÁ FIRMINO, N. C.; ALEXANDRE, F. S. O.; DE VASCONCELOS, M. A.; PINHEIRO, A. A.; ARRUDA, F. V. S.; GUEDES, M. L. S.; SILVEIRA, E. R.; TEIXEIRA, E. H. Diterpenes isolated from *Croton blanchetianus* Baill: Potential compounds in prevention and control of the oral *Streptococci* biofilms. **Industrial Crops and Products**, v. 131, p. 371–377, 2019.

SAETHER, O., CRAIK, D. J., CAMPBELL, I. D., SLETTEN, K., JUUL, J.; NORMAN, D. Elucidation of the primary and three-dimensional structure of the uterotonic polypeptide kalata B1. **Biochemistry**, v. 34, n. 13, p. 4147-4158, 1995.

SAITO, M. L.; ALVARENGA, M. A. Chemical composition of *Annona cacans* warming. **LECTA – USF**, v. 12, p. 135-140, 1994.

SALATINO, A.; SALATINO, M. L. F.; NEGRI, G. Traditional uses, chemistry and pharmacology of *Croton* species (Euphorbiaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 18, n. 1, p. 11–33, 2007.

SECCO, R. DE S.; CORDEIRO, I.; SENNA-VALE, L. DE; SALES, M. F. DE; LIMA, L. R. DE; MEDEIROS, D.; SÁ HAIAD, B. DE; OLIVEIRA, A. S. DE; CARUZO, M. B. R.; CARNEIRO-TORRES, D.; BIGIO, N. C. An Overview of Recent Taxonomic Studies on Euphorbiaceae S.l. in Brazil. **Rodriguésia**, v. 63, n.1, p. 227–242, 2012.

SEIGLER DS. Phytochemistry and systematics of Euphorbiaceae. **Annals of the Missouri Botanical Garden**, v. 81, p.380–401, 1994.

SHI, J.X; WU, H. M.; HE, F. H.; INOUE, K; MIN, Z. D. Squamin-A, Novel Cyclopeptide from *Annona squamosa*. **Chinese Chemical Letters**, v. 10, n. 4, p. 299-302, 1999.

SHIM, Y. Y.; YOUNG, L. W.; ARNISON, P. G.; GILDING, E.; REANEY, M. J. T. Proposed systematic nomenclature for orbitides. **Journal of Natural Products**, v. 78, n. 4, p. 645–652, 2015.

SILVA, D. H. S.; MANNOCHIO-RUSSO, H.; LAGO, J. H. G.; BUENO, P. C. P.; MEDINA, R. P.; BOLZANI, V. DA S.; VILEGAS, W.; NUNES, W. D. G. Bioprospecting as a strategy for conservation and sustainable use of the Brazilian Flora. **Biota Neotropica**, v. 22, 2022.

SINGH, S.; CHANDRUL, K. K.; DAHIYA, R. Selective Cytotoxic Activity of Synthetic Natural Cyclopeptides on HCT11 and B16F10 Cells. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research**, v. 10, n. 6, 2018.

SLAZAK, B.; KAPUSTA, M.; STRÖMSTEDT, A. A.; SŁOMKA, A.; KRYCHOWIAK, M.; SHARIATGORJI, M.; ANDRÉN, P. E.; BOHDANOWICZ, J.; KUTA, E.; GÖRANSSON, U. How does the sweet violet (*Viola odorata* L.) fight

pathogens and pests – cyclotides as a comprehensive plant host defense system. **Frontiers in Plant Science**, v. 9, p. 406253, 2018.

SOSA-RUEDA, J.; DOMÍNGUEZ-MELÉNDEZ, V.; ORTIZ-CELISEO, A.; LÓPEZ-FENTANES, F. C.; CUADRADO, C.; FERNÁNDEZ, J. J.; DARANAS, A. H.; CEN-PACHECO, F. Squamins C–F, four cyclopeptides from the seeds of *Annona globiflora*. **Phytochemistry**, v. 194, p. 112839, 2022.

STEEN, H.; MANN, M. The ABC's (and XYZ's) of peptide sequencing. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 5, n. 9, p. 699-711, 2004.

STUDER, R. O.; LERGIER, W. Struktur und Synthese von Evolidin. **Helvetica Chimica Acta**, v. 48, n. 3, p. 460–470, 1965.

TOBERT, J. A. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 2, n. 7, p. 517–526, 2003.

TRINDADE, M. J. DE S.; LAMEIRA, O. A. Species from the Euphorbiaceae family used for medicinal purposes in Brazil. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 19, n. 4, p. 292–309, 2014.

VALLI, M.; BOLZANI, V. S. Natural products: Perspectives and challenges for use of brazilian plant species in the bioeconomy. **Anais da Academia Brasileira de Ciencias**, v. 91, 2019.

VAN DEN BERG, A. J. J.; HORSTEN, S. F. A. J.; KETTENES-VAN DEN BOSCH, J. J.; KROES, B. H.; BEUKELMAN, C. J.; LEEFLANG, B. R.; LABADIE, R. P.

Curcacycline A—a novel cyclic octapeptide isolated from the latex of *Jatropha curcas* L. **Febs Letters**, v. 358, n. 3, p. 215-218, 1995.

VAN DEN BERG, A. J.; HORSTEN, S. F.; KETTENES-VAN DEN BOSCH, J. J.; BEUKELMAN, C. J.; KROES, B. H.; LEEFLANG, B. R.; LABADIE, R. P. Podacycline A and B, two cyclic peptides in the latex of *Jatropha podagrica*. **Phytochemistry**, v. 42, n. 1, p. 129-133, 1996.

VIGNEAUD, V.; RESSLER, C.; SWAN, C. J. M.; ROBERTS, C. W.; KATSOYANNIS, P. G.; GORDON, S. The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin. **Journal of the American Chemical Society**, v. 75, n. 19, p. 4879-4880, 1953.

VOLOBUFF, C. R. F.; PEDERIVA, M. M. C.; BENITES, R. S. R.; LIMA, C. J.; ARGANDONÃ, E. J. S.; CARDOSO, C. A. M.; PEREIRA, Z. V.; RUIZ, A. L. T. G.; FOGLIO, M. A.; CARVALHO, J. E.; FORMAGIO, A. S. N. Bioguided fractionation, and antioxidant, antiproliferative, and anti-Inflammatory activity of *Annona cacans* Warm. **Journal of Medicinal Food**, v. 22, p. 1078-1086, 2019.

WAHLERT, G. A.; BALLARD, H. E.; DE PAULA-SOUZA, J. *Ixchelia*, a new genus of Violaceae from Mexico and Mesoamerica. **Brittonia**, v. 67, n. 4, p. 273–283, 2015.

WAHLERT, G. A.; MARCUSSEN, T.; DE PAULA-SOUZA, J.; FENG, M.; BALLARD, H. E. A Phylogeny of the Violaceae (Malpighiales) Inferred from Plastid DNA Sequences: Implications for Generic Diversity and Intrafamilial Classification. **Systematic Botany**, v. 39, n. 1, p. 239–252, 2014.

WEBSTER, G. L.; GILLESPIE, L.; STEYERMARK, J. Systematics of Croizatia (Euphorbiaceae). **Systematic Botany**, v. 12, n. 1, p. 1, 1987.

WÉLÉ, A.; MAYER, C.; DERMIGNY, Q.; ZHANG, Y.; BLOND, A.; BODO, B. Sequence and three-dimensional structure of cycloreticulins A and B, new cyclooctapeptides from the seeds of *Annona reticulata*. **Tetrahedron**, v. 64, n. 1, p. 154–162, 2008.

WÉLÉ, A.; MAYER, C.; QUENTIN, D.; ZHANG, Y.; BLOND, A.; BODO, B. 3D-structure of cycloreticulins C and glabrin A, cyclopeptides from the seeds of *Annona reticulata*. **Tetrahedron**, v. 65, n. 1, p. 275–281, 2009.

WÉLÉ, A.; NDOYE, I.; ZHANG, Y.; BROUARD, J. P.; BODO, B. Cherimolacyclopeptide D, a novel cycloheptapeptide from the seeds of *Annona cherimola*. **Phytochemistry**, v. 66, n. 6, p. 693–696, 2005a.

WÉLÉ, A.; NDOYE, I.; ZHANG, Y.; BROUARD, J. P.; POUSSET, J. L.; BODO, B. Glaucacyclopeptide A from the seeds of *Annona glauca*. **Phytochemistry**, v. 66, n. 10, p. 1154–1157, 2005b.

WÉLÉ, A.; ZHANG, Y.; BROUARD, J. P.; POUSSET, J. L.; BODO, B. Two cyclopeptides from the seeds of *Annona cherimola*. **Phytochemistry**, v. 66, n. 19, p. 2376–2380, 2005c.

WÉLÉ, A.; ZHANG, Y.; CAUX, C.; BROUARD, J. P.; POUSSET, J. L.; BODO, B. Annomuricatin C, a novel cyclohexapeptide from the seeds of *Annona muricata*. **Comptes Rendus Chimie**, v. 7, n. 10–11, p. 981–988, 2004a.

WÉLÉ, A.; ZHANG, Y.; CAUX, C.; BROUARD, J. P.; DUBOST, L.; GUETTE, C.; POUSSET, J.L.; BADIANE, M.; BODO, B. Isolation and structure of cycloenegalins A and B, novel cyclopeptides from the seeds of *Annona senegalensis*. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions**, v. 1, p. 2712–2718, 2002

WELE, A.; ZHANG, Y.; DUBOST, L.; POUSSET, J.-L.; BODO, B. Cyclic Peptides from the Seeds of *Annona glauca* and *A. cherimola*. **Chemical and pharmaceutical bulletin**, v. 54, n. 5, p. 690-692, 2006.

WÉLÉ, A.; ZHANG, Y.; NDOYE, I.; BROUARD, J. P.; POUSSET, J. L.; BODO, B. A cytotoxic cyclic heptapeptide from the seeds of *Annona cherimola*. **Journal of Natural Products**, v. 67, n. 9, p. 1577–1579, 2004b.

WHITE, C. J.; YUDIN, A. K. Contemporary strategies for peptide macrocyclization. **Nature Chemistry**, v. 3, n. 7, p. 509–524, 2011.

WU, P.; WU, M.; XU, L.; XIE, H.; WEI, X. Anti-inflammatory cyclopeptides from exocarps of sugar-apples. **Food Chemistry**, v. 152, p. 23–28, 2014.

XIMENES, R. M.; DE MORAIS NOGUEIRA, L.; CASSUNDÉ, N. M. R.; JORGE, R. J. B.; DOS SANTOS, S. M.; MAGALHÃES, L. P. M.; SILVA, M. R.; DE BARROS VIANA, G. S.; ARAÚJO, R. M.; DE SENA, K. X. D. F. R.; DE ALBUQUERQUE, J. F. C.; MARTINS, R. D. Antinociceptive and wound healing activities of *Croton adamantinus* Müll. Arg. Essential oil. **Journal of Natural Medicines**, v. 67, n. 4, p. 758–764, 2013.

XINAN, W.; YIMIN, Z. Advance on chemical composition and pharmacological action of Croton L. **Natural Product Research and Development**, v. 16, n. 5, p. 467–472, 2004.

XU, W. H.; LIU, W. Y.; LIANG, Q. Chemical constituents from croton species and their biological activities. **Molecules**, v. 23, n. 9, p.2333. 2018.

YANG, Y. L.; HUA, K. F.; CHUANG, P. H.; WU, S. H.; WU, K. Y.; CHANG, F. R.; WU, Y. C. New cyclic peptides from the seeds of *Annona squamosa* L. and their anti-inflammatory activities. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 2, p. 386–392, 2008.

YESHAK, M. Y.; BURMAN, R.; ERIKSSON, C.; GÖRANSSON, U. Optimization of cyclotide extraction parameters. **Phytochemistry Letters**, v. 5, n. 4, p. 776-781, 2012.

ZAHID, M., MUJAHID, M., SINGH, P. K., FAROOQUI, S., SINGH, K., PARVEEN, S., ARIF, M. *Annona squamosa* Linn. (custard apple): An aromatic medicinal plant fruit with immense nutraceutical and therapeutic potential. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 9, n.5, p. 1745–1759, 2018.

ZHU, H.; QIN, S. S.; ZHANG, N.; YANG, D. W.; HAN, H. R.; WEI, K. H.; LI, M. H. Chemical Constituents and Biological Activities of Plants from the Genus *Viola*. **Chemistry & Biodiversity**, v. 12, n. 12, p. 1777–1808, 2015.