



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA

CAMPUS URUGUAIANA

CURSO DE FARMÁCIA

FERNANDA DOBLER DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO IN SILICO DE SHISSÔ (*Perilla frutescens* L. Britton): UM POSSÍVEL
NOVO ANTINEOPLÁSICO**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

2022

FERNANDA DOBLER DOS SANTOS

AVALIAÇÃO COMPUTACIONAL DE ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE SHISSÔ
(*Perilla frutescens* L. Britton)

Trabalho apresentado como forma de avaliação do componente curricular Trabalho de Conclusão de Curso, ao curso de Farmácia da Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana, como requisito parcial para aprovação na disciplina.

Orientador: Prof. Dr. Michel Mansur Machado

URUGUAIANA, RS, BRASIL

2022

Dedico este trabalho a minha mãe Flavia,
por todo o carinho, amor e puxões de
orelha a mim dedicados.

AGRADECIMENTOS

Sou grata à Deus pelas oportunidades concedidas que me guiaram até aqui.

Agradeço aos meus pais por todo incentivo e apoio que possibilitaram, enfim, este momento.

Aos demais familiares e amigos. Em especial a minha amiga e colega de caminhada Anrryelen, que sempre acreditou e me incentivou, mesmo nos momentos mais difíceis, a nunca desistir.

Agradeço ao meu orientador, prof. Dr. Michel Mansur Machado, por ter aceitado orientar este trabalho, pela confiança, dedicação e paciência. Sempre conduzindo seus ensinamentos com leveza e maestria.

Da mesma forma, sou grata a minha banca avaliadora, professora Fabiane Farias e professor Rodrigo Freddo. Agradeço por aceitarem o meu convite e pelos aprendizados e conselhos valiosos.

RESUMO

O Shissô (*Perilla frutescens*) é uma planta alimentícia não convencional, com características semelhantes ao manjericão, difundida como tempero, mas que também possui fins medicinais. Este trabalho teve como objetivo, determinar as atividades biológicas *in silico* da *P. frutescens* e avaliar seu potencial de ação antineoplásica. Os compostos majoritários, ácido rosmarínico, ácido cafeico-3-O-glicosídeo, luteolina, apigenina e cetona de perilla, foram analisados por plataformas computacionais quanto a possíveis atividades no organismo humano (Way2Drug/Pass On-Line), interações gênicas (DIGEP-Pred) e características de biomoleculares (Molinspiration). Como resultado, os compostos ácido cafeico-3-O-glicosídeo, luteolina e apigenina exibiram potencial antineoplásico *in silico*, demonstrando regular direta e indiretamente a ação de genes importantes como TP53, EP300 e CHEK1 que estão envolvidos em processos tumorais.

Palavras-Chave: Shissô, *In Silico*, *Perilla frutescens*.

ABSTRACT

Shisô (*Perilla frutescens*) is an unconventional food plant with characteristics similar to basil, widespread as a seasoning but also has medicinal purposes. This work aimed to determine the *in silico* biological activities of *P. frutescens* and to evaluate its potential for antineoplastic action. The significant compounds, ac. rosmarinic, ac. caffeine-3-0-glycoside, luteolin, apigenin, and perilla ketone, were analyzed by computational platforms regarding possible activities in the human organism (Way2Drug / Pass On-Line) and gene interactions (DIGEP-Pred) and biomolecular characteristics (Molinspiration). As a result, the ac. caffeine-3-0-glycoside, luteolin, and apigenin exhibited antineoplastic potential *in silico*, directly and indirectly regulating the action of essential genes such as TP53, EP300, and CHEK1 that are involved in tumor processes.

Keywords: Shissô, *In Silico*, *Perilla frutescens*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- <i>Perilla frutescens</i> em floração	13
Figura 2- Diferentes colorações das folhas de <i>Perilla frutescens</i>	14
Figura 3- Estrutura molecular do ácido rosmarínico	15
Figura 4- Rede de interação string down regulation	24
Figura 5- Rede de interação string up regulation	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Constituintes químicos da <i>P. frutescens</i>	15
Tabela 2- Compostos utilizados para avaliação <i>in silico</i>	20
Tabela 3- Características moleculares dos compostos majoritários da <i>Perilla frutescens</i> fornecidas pela plataforma Molinspiration.....	22
Tabela 4- Predição dos efeitos e interações dos genes envolvidos com ações antineoplásicas do Shissô	26

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVOS.....	12
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
4. METODOLOGIA EMPREGADA	19
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
6. CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

1. INTRODUÇÃO

As plantas medicinais representam uma alternativa de tratamento e/ou de prevenção de doenças de grande importância na vida das pessoas, não somente por sua eficácia na ação terapêutica, mas também por se inserir simultaneamente como parte da cultura de um povo (STEFANELLO *et al.*, 2018). São uma importante fonte de compostos ativos biológicos e contribuem fortemente para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, por isso o interesse científico sobre essas é crescente (FIRMO *et al.*, 2012).

Ao longo da história da farmacologia e da medicina, os pesquisadores isolaram compostos obtidos de espécies vegetais de valor medicinal identificados como substâncias básicas para a síntese de centenas de substâncias ativas. Isto ocorreu com base no conhecimento empírico popular e daqueles resgatados nas comunidades tradicionais. Desta forma, foi possível reunir um volume de conhecimentos para a produção de grande parte dos medicamentos disponíveis no mercado, alicerce da medicina moderna (DI STASI, 2007).

Segundo Maciel *et al.* (2002), o conhecimento popular sobre o uso e a eficácia de plantas medicinais contribuem de forma relevante para a divulgação das potencialidades terapêuticas das espécies e desperta o interesse de pesquisadores de áreas como a botânica, farmacologia e fitoquímica, enriquecendo com isso o conhecimento sobre as mesmas e intensificando a sua utilização. A eficácia e a segurança, quanto ao uso de muitas plantas medicinais, já foram comprovadas cientificamente o que permitiu seu uso frequente como recurso terapêutico benéfico e indispensável à humanidade (REBOUÇAS, 2009).

Dentre várias fontes de cultivo, *Perilla frutescens*, pertence à família *Lamiaceae*, também é conhecida popularmente como Shissô, Perilla, Alfavaca-chinesa, Perila-roxa, Hortelã-roxa, entre outros. Tem sido frequentemente utilizada como planta comestível e medicinal em países asiáticos, incluindo Coréia, China e Japão (CHANG *et al.* falta o ano).

Atualmente, extensas investigações relacionadas à fitoquímica e farmacologia para *P. frutescens* têm sido realizadas por diversos pesquisadores. Vários compostos desta planta foram isolados e identificados, incluindo flavonóides, óleos voláteis, ácidos graxos, triterpenos, compostos fenólicos e outros. As funções dos compostos derivados de *P. frutescens* incluem antialérgico, anti-inflamatório, antioxidante, anticâncer, antibacteriano, antidepressivo e assim por diante. Além disso, em 2002, as sementes e folhas de *P. frutescens* foram listadas como uma das 87 plantas medicinais que são utilizadas como alimentos, pelo Ministério da Saúde da República Popular da China (MOH), o que sugere os potenciais valores comestíveis e medicinais da planta (YU *et al.*, 2017).

Desde os primórdios do surgimento de seres humanos, o tema alimentação influenciou profundamente na formação e identificação das culturas. A própria expansão do Ocidente, em busca de terras novas, se deu devido à procura de novas fontes de alimentos e, principalmente de condimentos orientais, ricos em sabores, como a pimenta, o cravo, entre outros (SOARES *et al*, 2013).

Dessa maneira, como as plantas sempre estiveram presentes na história da nossa humanidade, tanto na nossa culinária, quanto na medicina, mostrando a grande variedade e possibilidades de recursos biológicos que elas nos fornecem, achamos importante aprofundar nossos conhecimentos sobre parâmetros toxicológicos e funcionais da *Perilla frutescens*, que poderá servir de alicerce para pesquisas futuras.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Prospectar atividades biológicas, através de testes computacionais utilizando os compostos majoritários de diferentes partes (folhas, caule, flores e sementes) da planta de *P. frutescens*.

2.2 ESPECÍFICOS

- Buscar na literatura os principais compostos dos extratos da planta *P. frutescens* já identificados;
- Fazer uma avaliação computacional das propriedades farmacológicas, atividades tóxicas e das interações gênicas desses compostos;
- Realizar a predição computacional para analisar possíveis mecanismos de ação de suas propriedades farmacológicas.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 *Perilla frutescens*.

Perilla frutescens é uma planta herbácea anual medicinal, aromática, alimentar funcional e ornamental que pertence à família das mentas, *Lamiaceae*. A origem da Perilla ou Shissô remonta aos países do leste asiático (China, Japão, Coréia, Taiwan, Vietnã e Índia), onde tem sido usada como uma valiosa fonte de usos culinários e medicinais tradicionais (AHMED, 2018).

A perilla possui crescimento rápido, chegando a no máximo 1 metro de altura, possui pendões florais com flores lilases pequenas e bem delicadas que, após secarem, produzem muitas sementes, que se espalham com facilidade, criando novas mudas espontaneamente (PLANTAS, 2018).

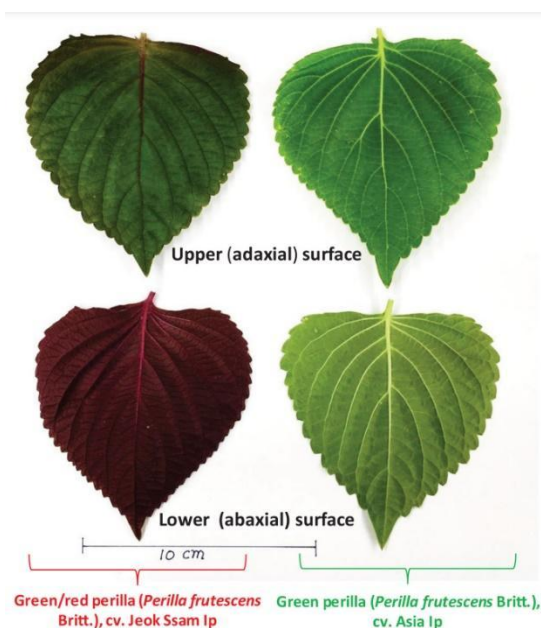
Figura 1- *Perilla frutescens* em floração.



Fonte: disponível em <https://hortodidatico.ufsc.br/perila-ou-shiso/>

Em geral, ela apresenta três formas químio varietais de: verde, verde/vermelho e vermelho, determinadas pelo aparecimento de cores diferentes durante o desenvolvimento da folha e do caule. A Perilla vermelha exibe uma cor vermelha escura ou roxa em ambos os lados da folha, enquanto a Perilla verde / vermelha exibe uma cor vermelha escura ou roxa apenas na superfície abaxial (inferior). O acúmulo geneticamente controlado de uma quantidade significativa de antocianina (especialmente cianidina) é responsável pela cor vermelha ou roxa nas folhas de perilla verde/vermelha e vermelha (SAITO e YAMAZAKI, 2002).

Figura 2- Diferentes colorações das folhas de *Perilla frutescens*.



Fonte: disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0926669020303575>

Uma ampla gama de compostos químicos foi relatada em diferentes partes (folhas, caule, flores e sementes) de *P. frutescens*. Sua composição química contém proteínas, óleos poliinsaturados (ácido linolênico, ácido linolêico, ácido palmítico, ácido esteárico), ácidos orgânicos (ácido caféico, ácido ferúlico, ácido rosmarínico), glicosídeos, flavonóides (luteolina e apigenina), óleo essencial (perilaldeído, limoneno, elemicina, miristicina, cariofileno, beta-cariofileno), tocoferol, fitoesteróis, alcaloides, saponinas, taninos, triterpenóides insaturados, resina, entre outros (SeTIC-UFSC, 2020).

A seguir, na **TABELA 1**, são descritos os constituintes químicos da *P. frutescens*, suas estruturas e de quais partes foram isolados.

No	Compounds	Molecular formula	Parts	Reference
Phenolic compounds				
1	Catechin	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	Leaves, Seeds	(Peng et al., 2005)
2	Ferulic acid	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	Leaves, Seeds	(Peng et al., 2005)
3	Rosmarinic acid	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	Stems, Leaves, Seeds	(Peng et al., 2005; Raudonis et al., 2010; Ha et al., 2012a; Liu et al., 2013a; Jun et al., 2014)
4	Caffeic acid	C ₉ H ₈ O ₄	Leaves, Seeds	(Peng et al., 2005; Raudonis et al., 2010)
5	Caffeic acid-3-O-glucoside	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₀	Seeds	(Ha et al., 2012a)
6	Rosmarinic acid-3-O-glucoside	C ₂₈ H ₂₂ O ₁₀	Seeds	(Ha et al., 2012a)
Flavonoids				
7	Apigenin	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	Leaves, Seeds	(Peng et al., 2005; Ha et al., 2012a)
8	Luteolin	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	Leaves, Seeds	(Peng et al., 2005; Ha et al., 2012a)
9	(+)-catechin	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	Leaves, Seeds	(Peng et al., 2005)
Triterpene				
10	Tormentic acid	C ₃₀ H ₄₈ O ₅	Leaves	(Chen et al., 2003)
11	Oleanolic acid	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	Leaves	(Chen et al., 2003)
12	Ursolic acid	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	Leaves	(Chen et al., 2003)
Volatile oil				
13	Menthol	C ₁₀ H ₂₀ O	Leaves	(Lin et al., 2002)
14	p-Cymene	C ₁₀ H ₁₄	Seeds	(Liu et al., 2013a)
15	Perillaketone	C ₁₀ H ₁₄ O ₂	Leaves	(Ito et al., 2008a; Bumblaškiene et al., 2009; Müller-Waldeck et al., 2010; Seo and Baek, 2009)
16	Perillic acid	C ₁₀ H ₁₄ O ₂		
17	Perillyl alcohol	C ₁₀ H ₁₆ O	Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009)
18	Perillaldehyde	C ₁₀ H ₁₄ O	Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009)
19	Limonene	C ₁₀ H ₁₆	Leaves	(Ito et al., 2008a; Bumblaškiene et al., 2009)
20	β-caryophyllene	C ₁₅ H ₂₄	Stems, Leaves, Seeds	(Ito et al., 2008a; Bumblaškiene et al., 2009; Seo and Baek, 2009; Liu et al., 2013a)
21	1-cyclohexane-1-carboxaldehyde	C ₇ H ₁₂ O	Stems, Leaves, Seeds	(Liu et al., 2013a)
22	β-linalool	C ₁₀ H ₁₆ O	Leaves	(Ito et al., 2008a; Seo and Baek, 2009; Liu et al., 2013a)
23	α-terpineol	C ₁₀ H ₁₈ O	Stems	(Liu et al., 2013a)
24	Methyl thymyl ether	C ₁₁ H ₁₆ O	Seeds	(Liu et al., 2013a)
25	2-methoxy-3-propenyl-phenol	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	Leaves	(Liu et al., 2013a)
26	2-hexanoylfuran	C ₁₀ H ₁₄ O ₂	Stems, Leaves, Seeds	(Liu et al., 2013a)
27	α-curcumen	C ₁₅ H ₂₂	Stems	(Liu et al., 2013a)
28	β-farnesene	C ₁₅ H ₂₄	Stems, Leaves, Seeds	(Ito et al., 2008a; Liu et al., 2013a)
29	1,4,7-cycloundecatriene-1,5,9,9-tetramethyl-zzz	C ₁₅ H ₂₄	Stems, Leaves, Seeds	(Liu et al., 2013a)
30	α-farnesene	C ₁₅ H ₂₄	Leaves, Seeds	(Ito et al., 2008a; Liu et al., 2013a)
31	α-Bergamotene	C ₁₆ H ₂₄	Seeds	(Liu et al., 2013a)
32	α-copaene	C ₁₆ H ₂₆	Seeds	(Liu et al., 2013a)
33	β-elemene	C ₁₅ H ₂₄	Leaves	(Liu et al., 2013a)
34	1,6-cyclodecadiene	C ₁₀ H ₁₄	Leaves	(Liu et al., 2013a)
35	Elixene	C ₁₅ H ₂₄	Leaves	(Liu et al., 2013a)
36	caryophyllene	C ₁₅ H ₂₄	Stems, Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009; Liu et al., 2013a)
37	Asarone	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	Leaves	(Liu et al., 2013a)
38	Curione	C ₁₅ H ₂₂ O	Stems	(Liu et al., 2013a)
39	Caryophyllene oxide	C ₁₅ H ₂₄ O	Leaves, Seeds	(Bumblaškiene et al., 2009; Liu et al., 2013a)
40	Spathulenol	C ₁₅ H ₂₄ O	Leaves	(Liu et al., 2013a)
41	Trans-nerolidol	C ₁₅ H ₂₆ O	Leaves	(Seo and Baek, 2009; Liu et al., 2013a)
42	1,2-benzenedicarboxylic acid	C ₈ H ₆ O ₄	Leaves	(Liu et al., 2013a)
43	Phthalic acid	C ₈ H ₆ O ₄	Stems	(Liu et al., 2013a)
44	Phytol	C ₂₀ H ₄₀ O	Leaves	(Liu et al., 2013a)
45	Anisole	C ₇ H ₈ O	Stems	(Liu et al., 2013a)
46	Egomaketone	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009; Seo and Baek, 2009)
47	Elemicin	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009; Ito et al., 2008a)
48	Myristicin	C ₁₁ H ₁₂ O ₃	Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009; Ito et al., 2008a)
49	Limonene oxide	C ₁₀ H ₁₆ O	Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009)
50	3-octanol	C ₈ H ₁₈ O	Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009)
51	Myrcene	C ₁₀ H ₁₆	Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009)
52	Eucalyptol	C ₁₀ H ₁₈ O	Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009)
53	Linalool oxide	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009)
54	Trans furanoid	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009)
55	Cis pyranoid	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009)
56	Terpinolene	C ₁₀ H ₁₆	Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009)
57	Limonene oxide, cis	C ₁₀ H ₁₆ O	Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009)
58	Limonene oxide, trans	C ₁₀ H ₁₆ O	Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009)
59	Linalyl oxide cis		Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009)
60	Linalool oxide trans	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009)
61	Dihydrocarveol	C ₁₀ H ₁₈ O	Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009)
62	β-cyclocitral	C ₁₀ H ₁₆ O	Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009)
63	Carvone	C ₁₀ H ₁₄ O	Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009)
64	Bornyl acetate	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	Leaves	(Bumblaškiene et al., 2009)

No	Compounds	Molecular formula	Parts	Reference
65	Methyl geranate	C ₁₁ H ₁₈ O ₂	Leaves	(Bumblauskiene et al., 2009)
66	Isodihydrocarveol acetate	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	Leaves	(Bumblauskiene et al., 2009)
67	β-muroloene	C ₁₅ H ₂₄	Leaves	(Bumblauskiene et al., 2009)
68	Humulene epoxide II	C ₁₅ H ₂₄ O	Leaves	(Bumblauskiene et al., 2009)
Fatty acids				
69	Palmitic acid	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	Seeds	(Kim et al., 2007a; Asif, 2011; Liu et al., 2012; Schantz et al., 2013)
70	Stearic acid	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	Seeds	(Kim et al., 2007a; Asif, 2011; Liu et al., 2012; Schantz et al., 2013)
71	Oleic acid	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	Seeds	(Kim et al., 2007a; Asif, 2011; Liu et al., 2012; Schantz et al., 2013)
72	Linoleic acid	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	Seeds	(Kim et al., 2007a; Asif, 2011; Liu et al., 2012; Schantz et al., 2013)
73	Linolenic acid	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	Seeds	(Kim et al., 2007a; Asif, 2011; Liu et al., 2012; Schantz et al., 2013)
74	Lauric acid	C ₁₂ H ₂₄ O ₂	Seeds	(Liu et al., 2012)
Polycosanols				
75	Eicosanol C20-ol	C ₂₀ H ₄₂ O	Seeds	(Adhikari et al., 2006; Jung et al., 2011; Kim et al., 2012)
76	C21-ol to C28-ol and C30-ol		Seeds	(Kim et al., 2012)
Tocopherols				
77	α-tocopherol	C ₂₇ H ₄₂ O ₆	Frucus	(Kim et al., 2012)
78	β-tocopherol	C ₂₈ H ₄₈ O ₂	Frucus	(Kim et al., 2012)
79	γ-tocopherol	C ₂₈ H ₄₈ O ₂	Frucus	(Kim et al., 2012)
80	δ-tocopherol	C ₂₉ H ₅₀ O ₂	Frucus	(Kim et al., 2012)
Phytosterols				
81	Campesterol	C ₂₈ H ₄₈ O	Frucus	(Kim et al., 2012)
82	Stigmasterol	C ₂₉ H ₄₈ O	Frucus	(Kim et al., 2012)
83	β-sitosterol	C ₂₉ H ₅₀ O	Frucus	(Kim et al., 2012)
84	β-amyrin	C ₃₀ H ₅₀ O	Frucus	(Kim et al., 2012)
85	Oxalidic acid			(Ogawa et al., 1984)
86	Triacylglycerols	C ₆ H ₆ O ₆	Seeds	(Adhikari et al., 2006)

Tabela retirada de “Phytochemical and Phytopharmacological Review of *Perilla Frutescens* L. (Labiatae), a Traditional Edible-Medicinal Herb in China.”

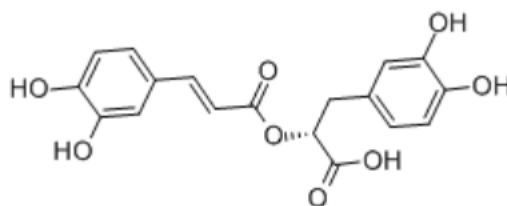
3.2 Estudos existentes com a *Perilla frutescens*

A popularidade histórica e os usos etnofarmacológicos desta planta atraíram o interesse de cientistas para examinar suas propriedades farmacológicas e resultaram em uma crescente popularidade também entre os países europeus (AHMED, 2018).

Makino *et al.* (2001) demonstram que as propriedades de *Perilla frutescens* são eficazes para doenças alérgicas como asma brônquica. Seus estudos foram conduzidos para avaliar o efeito antialérgico da decocção de *P. frutescens* administrada por via oral e identificar os constituintes ativos usando reação de anafilaxia cutânea passiva de camundongos, que é um dos modelos animais para alergia tipo I.

Makino *et al.* (2003) avaliaram seu efeito antialérgico e identificaram seus constituintes ativos usando reação de anafilaxia cutânea passiva (PCA) em camundongos. Os resultados mostraram que o extrato de *Perilla* suprimiu significativamente a reação PCA, que foi provocada pelo ácido rosmarínico com uma contribuição parcial de alguns compostos macromoleculares. O título antialérgico do ácido rosmarínico foi mais eficaz do que o *Tranilast*, que é um medicamento antialérgico moderno.

Figura 3- Estrutura molecular do ácido rosmarínico.



Fonte: disponível em <https://www.chemwhat.pt/%C3%A1cido-rosmar%C3%ADnico-cas-20283-92-5/>

Osakabe (2004) demonstrou que o ácido rosmarínico (AR) inibe as respostas inflamatórias epidérmicas, onde o extrato de *Perilla frutescens* mostrou redução acentuada na tumorigênese em um modelo murino de carcinogênese cutânea em dois estágios. Concluindo que parte dos efeitos anticarcinogênicos do extrato de *P. frutescens* se deve ao AR por meio de dois mecanismos independentes: inibição da resposta inflamatória e eliminação de radicais reativos de oxigênio.

Kim *et al.* (2007) realizaram estudos para examinar a atividade antimicrobiana de *Perilla frutescens* extraídas com uma mistura de etanol e água. A atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* e *Pseudomonas aeruginosa* foi encontrada nos extratos etanólicos 50,70 e 95%. Das várias frações extraídas da mistura de etanol e água, a fração acetato de etila apresentou atividade antibacteriana contra todos os microrganismos testados neste experimento, e a atividade antibacteriana da fração acetato de etila do extrato aquoso foi a mais forte.

Ha *et al.* (2012) realizaram o isolamento e identificação de cinco compostos fenólicos das sementes de *Perilla frutescens* (L.) e suas atividades inibitórias contra α -glicosidase e aldose redutase, por meio de fracionamento gradiente de solvente, cromatografia em coluna de sílica gel e cromatografia líquida de alta eficiência preparativa (HPLC). Suas estruturas químicas foram identificadas como ácido cafeico-3-O-glicosídeo (1), ácido rosmarínico-3-O-glicosídeo (2), ácido rosmarínico (3), luteolina (4) e apigenina (5) usando espectroscopia de RMN e Análise HPLC-ESI/MS.

You *et al.* (2014) investigaram a composição química do óleo essencial de *Perilla frutescens* (L.) Britt. e sua atividade inseticida contra *Tribolium castaneum* e *Lasioderma serricorne*. Os resultados indicam que o óleo essencial de partes aéreas de *P. frutescens* e seus compostos isolados têm potencial para desenvolvimento em inseticidas naturais ou fumigantes, bem como repelentes para controle de insetos em grãos armazenados.

Tabanca *et al.* (2015) avaliaram óleos essenciais de *P. frutescens* verde e vermelha, por sua atividade larvicida, a fim de encontrar novos e eficazes compostos contra *A. aegypti* com produtos pouco tóxicos para o ambiente e mamíferos.

Kwak e Ju (2015) investigaram as atividades inibitórias do extrato de folhas de *Perilla frutescens* contra o crescimento, migração e adesão de células cancerígenas humanas. Onde o tratamento das células HCT116 e H1299 com extrato etanólico da folha de *Perilla* resultou em inibição de crescimento dependente da dose em 52-92% e aboliu completamente a formação de colônias em ágar. O tratamento com extrato etanólico da folha de *Perilla* resultou em alteração da morfologia do núcleo e aumento significativo da população de células sub-G1 em ambas as células, indicando sua atividade indutora de apoptose. O extrato etanólico da folha de *Perilla* também foi eficaz na inibição da migração de células H1299 (em 52-58%) e adesão de ambas as células HCT116 e H1299 (em 25-46%).

Lee *et al.* (2017) caracterizaram os perfis de metabólitos nas folhas de *Perilla* verde coreana usando cromatografia líquida de ultra alta eficiência acoplada com espectrometria de massa.

Wang *et al.* (2018) avaliaram os constituintes de baixa polaridade das partes aéreas de *P. frutescens* juntamente com seu efeito anti-inflamatório. Foram investigados os constituintes solúveis em éter de petróleo desta planta e resultou no isolamento de 16 metabólitos, incluindo três novos monoterpenóides furanoides, além de treze compostos já conhecidos.

Saini *et al.* (2020) realizaram um estudo o qual revelou que as folhas de *Perilla* vermelhas/verdes são a fonte mais rica de metabólitos nutricionalmente importantes com potentes atividades antioxidantes, em comparação com as folhas verdes.

Chen *et al.* (2020) utilizaram pré-tratamento por ultrassom combinado com hidrodestilação assistida por micro-ondas em óleos essenciais de folhas de *Perilla frutescens* para determinar sua composição química e atividade biológica. Espectrômetro de massa por cromatografia gasosa analisou que os óleos essenciais eram ricos em cetona de perilla (80,76%), outros componentes principais incluíam β -cariofileno (1,65%), linalol (1,15%), óxido de cariofileno (1,12) e apiol (1,19%).

Tang *et al.* (2021) projetaram estudos para identificar novos agentes anti-SARS-CoV-2 da Medicina Tradicional Chinesa. Onde as concentrações não citotóxicas de extrato de folha de *Perilla* (PLE) foram capazes de bloquear a síntese de RNA viral e proteínas. Além disso, eles diminuíram significativamente a liberação de citocinas induzidas por vírus e os níveis de proteína/RNA viral na linha de células epiteliais de pulmão humano. O PLE inibiu a replicação

viral ao inativar o virion e mostrou eficácia aditiva para sinérgica contra SARS-CoV-2 quando usado em combinação com remdesivir.

Cho *et al.* (2022) realizaram estudos testando o potencial do extrato etanólico padronizado de folhas de *Perilla frutescens* para modular diversas patologias na doença de Alzheimer, onde os resultados demonstraram que o extrato etanólico de *P. frutescens* pode ser um candidato terapêutico promissor para Alzheimer.

3.3 Estudos sobre a toxicidade da *Perilla frutescens*

Wilson *et al.* (1977) citam que Perilla cetona, do óleo essencial de *Perilla frutescens*, é um potente agente edematogênico pulmonar para animais de laboratório e gado, a partir disso também sugerem possíveis riscos do uso de Perilla em alimentos orientais e preparações medicinais.

Guerry-Force *et al.* (1988) descreveram alterações da função pulmonar em ovelhas causada por infusão de Perilla cetona (PK), como o aumento acentuado no fluido pulmonar e na troca de solutos. O tecido da biópsia foi retirado de diferentes lobos do pulmão em sequência aleatória, fixado e processado para exame microscópico de luz e eletrônico. A microscopia eletrônica revelou evidências precoces de danos às células endoteliais microvasculares e aos pneumócitos do tipo I. Os danos tornaram-se mais graves com o tempo.

Lin *et al.* (2007) avaliaram os efeitos do extrato de folhas de *Perilla frutescens* (PLE) na proliferação e indução de apoptose em células de hepatoma humano usando um ensaio de proliferação celular, citometria de fluxo e microarrays de DNA complementar. Onde nas células tratadas com PLE, foi observada atividade antiproliferativa, a citometria de fluxo revelou apoptose significativa e os dados de microarray indicaram que a expressão de muitos genes relacionados à apoptose foram regulados de maneira dependente do tempo. Os resultados desse estudo sugerem que o PLE deve ser investigado como promissor no tratamento do carcinoma hepatocelular.

Yu. Lee *et al.* (2019) investigaram se as folhas de *P. frutescens* (PL) atenuavam a colite aguda induzida por dextrano sulfato de sódio (DSS) em camundongos e processos angiogênicos estimulados por lipopolissacarídeo em células endoteliais da veia umbilical humana. O estudo sugeriu que houve inibição efetiva da colite aguda induzida por DSS em camundongos, e suas atividades antiangiogênicas podem contribuir parcialmente para essa inibição.

4. METODOLOGIA EMPREGADA

4.1 Determinação dos compostos

Foram buscados na literatura os compostos majoritários de diferentes partes (folhas, caule, flores e sementes) da planta *Perilla frutescens*.

4.2 Análise das características químicas das moléculas

Para a análise das características moleculares foi utilizada a plataforma *Pubchem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) que atualmente contém resultados de testes biológicos para mais de 700.000 compostos (WANG et al., 2009) e o *Molinspiration* (<https://www.molinspiration.com/>), que além de possuir inúmeras funções, fornece ao usuário ferramentas para calcular propriedades, como volume e o número total de átomos e moléculas (BRITO; DE BRITO, 2011).

4.3 Análise de possíveis efeitos tóxicos

A plataforma *ProTox II* (https://tox-new.charite.de/protox_II/) possui a capacidade de avaliar o perfil de segurança de uma molécula ou produto químico, sendo capaz de analisar a toxicidade aguda, hepatotoxicidade, citotoxicidade, carcinogenicidade, mutagenicidade e imunotoxicidade ((MAUNZ et al., 2013; BANERJEE et al., 2018). Esta foi utilizada neste estudo para predizer a toxicidade dos compostos de *Perilla frutescens*.

4.4 Análise de possíveis efeitos biológicos

Foram utilizadas as plataformas *Way2Drug*, nos módulo *PassOnline* (<http://way2drug.com/passonline/>) a *DIGEP-Pred* (<http://www.way2drug.com/ge/>), *Genecard* (<https://www.genecards.org>) e a plataforma *String* (<https://string-db.org/>) a fim de investigar as atividades biológicas e as interações gênicas dos compostos de *Perilla frutescens* (KUHN et al., 2007; DRUZHILOVSKIY et al., 2017).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Análise Fitoquímica do Shissô (*Perilla frutescens*)

Dos compostos químicos já relatados, na literatura, para as diferentes partes (folhas, caule, flores e sementes) de *P. frutescens* podemos citar vários compostos como: proteínas, óleos poliinsaturados, ácidos orgânicos (ácido caféico, ácido ferúlico, ácido rosmarínico), glicosídeos, flavonóides (luteolina e apigenina), óleo essencial (contendo perilaldeído, limoneno, elemicina, miristicina, cariofileno, beta-cariofileno), tocoferol, fitoesteróis, alcalóides, saponinas, taninos, triterpenóides insaturados, resina, entre outros.

A **Tabela 2** apresenta um compilados dos constituintes mais citados, juntamente com a sua fórmula molecular, local em que se encontra na planta *P. frutescens* e referências. Estes compostos aqui relatados foram utilizados nas análises computacionais.

Tabela 2- Compostos utilizados para avaliação *in silico*.

Classificação	Composto	Fórmula	Localização	Referência
Compostos fenólicos	Ác. rosmarínico	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	Caules, folhas e sementes	(Peng et al., 2005; Raudonis et al., 2010; Ha et al., 2012; Liu et al., 2013; Jun et al., 2014)
	Ác. cafeico-3-0-glicosídeo	C ₁₈ H ₁₅ O ₈	Sementes	(Ha et al., 2012)
Flavonóides	Luteolina	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	Folhas e sementes	(Peng et al., 2005; Ha et al., 2012)
	Apigenina	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	Folhas e sementes	(Peng et al., 2005; Ha et al., 2012)
Óleo volátil	Cetona de Perilla	C ₁₀ H ₁₄ O ₂	Folhas, flores e caules	(Ito et al., 2008; Bumblauskiene et al., 2009; Muller-Waldeck et al., 2010; Seo and Baek, 2009)

Os compostos fenólicos são substâncias amplamente distribuídas na natureza e mais de 8000 compostos fenólicos já foram detectados em plantas. Esse grande e complexo grupo faz parte dos constituintes de uma variedade de vegetais, frutas e produtos industrializados. Podem ser pigmentos, que dão a aparência colorida aos alimentos, ou produtos do metabolismo secundário, normalmente derivado de reações de defesa das plantas contra agressões do

ambiente. Esses compostos agem como antioxidantes, não somente pela sua habilidade em doar hidrogênio ou elétrons, mas também em virtude de seus radicais intermediários estáveis, que impedem a oxidação de vários ingredientes do alimento, particularmente de lipídios (BRAND-WILLIAMS *et al.*, 1995).

Estudos realizados com os compostos fenólicos demonstram sua capacidade antioxidante, assim como seu possível efeito na prevenção de diversas enfermidades cardiovasculares, cancerígenas e neurológicas (HARBORNE *et al.*, 2000; SÁNCHEZ-MORENO, 2002). De maneira geral, a ação benéfica dos compostos fenólicos na saúde humana vem sendo relacionada com a sua atividade anti-inflamatória e com a atividade que impede, não só a aglomeração das plaquetas sanguíneas, mas também a ação de radicais livres no organismo. Uma vez que protegem moléculas como o DNA, podem vir a abortar alguns processos carcinogênicos. Esta classe de compostos apresenta uma grande diversidade e divide-se em flavonóides (polifenóis) e não-flavonóides (fenóis simples ou ácidos).

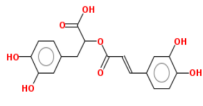
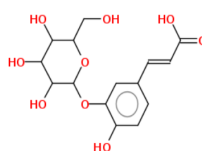
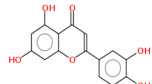
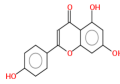
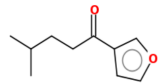
Os flavonóides são responsáveis por inúmeras funções nas plantas. Dentre elas, pode-se mencionar a proteção contra raios ultravioleta, contra insetos, fungos, vírus e bactérias, e a capacidade de proporcionar a atração de animais polinizadores. Além dessas características, muitos desses compostos possuem também importantes propriedades farmacológicas como: atividade antiviral, atividade antitumoral, atividade anti-inflamatória, atividade antioxidante, atividade hormonal (DOS *et al.*, 2017).

Os óleos essenciais são os princípios odoríferos encontrados em várias partes das plantas. Os vegetais não utilizam os óleos essenciais na sua nutrição, mas sim para garantir a sua sobrevivência, sendo compostos químicos que apresentam várias funções. Podem agir repelindo insetos predadores e outras espécies de vegetais que iriam competir por nutrientes e luz solar se estivessem ocupando o mesmo espaço, atuar como regeneradores como ocorre com alguns óleos obtidos das resinas das cascas das árvores e também garantir a perpetuação da espécie, a partir de óleos essenciais encontrados nas flores, que atraem polinizadores. Os óleos essenciais podem também proteger a espécie evitando a perda de água (SPONCHIADO, 2020).

5.2 Avaliação estrutural *in silico* dos principais compostos bioativos

Utilizamos para a avaliação *in silico* os compostos citados na **Tabela 1**. Portanto, na **Tabela 3**, é possível visualizarmos as características moleculares desses compostos, obtidas pela plataforma *Molinspiration*.

Tabela 3- Características moleculares de compostos de *Perilla frutescens* fornecidas pela plataforma Molinspiration.

Composto	Ác. rosmarínico	Ác. cafeico-3-0-glicosídeo	Luteolina	Apigenina	Cetona de Perilla
Estrutura					
miLogP	1.63	-1.07	1.97	2.46	2.33
Nº de átomos	26	24	21	20	12
Massa molecular	360.32	342.30	286.24	270.24	166.22
nON	8	9	6	5	2
nOHNH	5	6	4	3	0
nrotb	7	5	1	1	4
TPSA	144.52	156.91	111.12	90.89	30.21
Nº de violações a Lei de Lipinski	0	1	0	0	0
Volume molecular	303.54	286.62	232.07	224.05	168.15

O *Molinspiration* fornece um conjunto de informações, baseadas na estrutura de cada molécula. Essas contribuições devem estar de acordo com a regra de Lipinski, a qual estabelece que uma molécula possui biodisponibilidade oral quando apresenta valores de 4 parâmetros múltiplos de 5: $miLog P \leq 5$, Massa Molecular ≤ 500 g.mol⁻¹, área de superfície polar (TPSA) ≤ 140 Å, aceptores de ligação de hidrogênio ≤ 10 e doadores de ligação de hidrogênio ≤ 5 . Conforme os resultados, os cinco compostos (ác. rosmarínico, ácido cafeico-3-0-glicosídeo, luteolina, apigenina e cetona de perilla) atendem aos critérios de Lipinski, apresentam caráter hidrofóbico e tamanho adequados para conseguirem permear a membrana biológica e acessarem sítios de ação (LIPINSKI *et al.*, 1997).

A regra de Lipinski (Lipinski *et al.*, 1997) é utilizada para prever se uma substância apresenta boa biodisponibilidade oral e terá a atividade biológica desejada. A plataforma Molinspiration oferece resultados confiáveis, através de cálculos robustos. Os componentes majoritários atenderam aos critérios da “Regra dos Cinco” de Lipinski, demonstrando serem

biologicamente compatíveis no quesito biodisponibilidade oral. Relacionados à farmacocinética molecular, indicam uma maior capacidade das moléculas atingirem alvos terapêuticos e exercem sua atividade, sendo candidatos promissores à medicamentos.

5.3 Avaliação *in silico* dos possíveis efeitos biológicos

A avaliação das atividades foi realizada pela plataforma *Way2Drug*, que fornece informações sobre possíveis interações entre a estrutura química e diferentes alvos moleculares. Compara a molécula a ser analisada com banco de dados de moléculas conhecidas e ações desejadas, permite estimar o potencial de ação da substância, classificando em índices Pa (probabilidade de ‘ser ativo’) e Pi (probabilidade de “ser inativo”), além de prever se haverá *Upregulation* (estímulo) ou *Downregulation* (inibição). Nesse estudo, foram computados apenas os valores de atividade com probabilidade acima de 70% para ser significativo (FILIMONOV *et al.*, 2014).

De acordo com os resultados fornecidos pela plataforma, dentre os efeitos que mais se destacam, o antineoplásico nos chama atenção. Esse efeito foi apresentado por três dos cinco compostos majoritários (Ác. cafeico-3-0-glicosídeo, Luteolina e Apigenina), que demonstraram a possibilidade de ativação e inibição de diferentes genes que levam a esta ação.

A plataforma *DIGEP-Pred* traz os dados de possíveis interações dos compostos com genes e proteínas do organismo humano, trazendo dessa forma, possíveis mecanismos para a ação aqui evidenciada. As **Figura 4 e 5** e a **Tabela 4** dispõe os resultados dessas análises de interações do Ác. cafeico-3-0-glicosídeo, Luteolina e Apigenina com genes e ou proteínas relacionadas com ações antineoplásicas através da plataforma *DIGEP-Pred*. Esse módulo fornece links entre nomes de genes, relacionando os resultados previstos a doenças, efeitos colaterais e rotas biológicas (LAGUNIN *et al.*, 2013).

Figura 4 - Rede de interação STRING *Down regulation* (redução) entre genes humanos e compostos majoritários da *Perilla frutescens*.

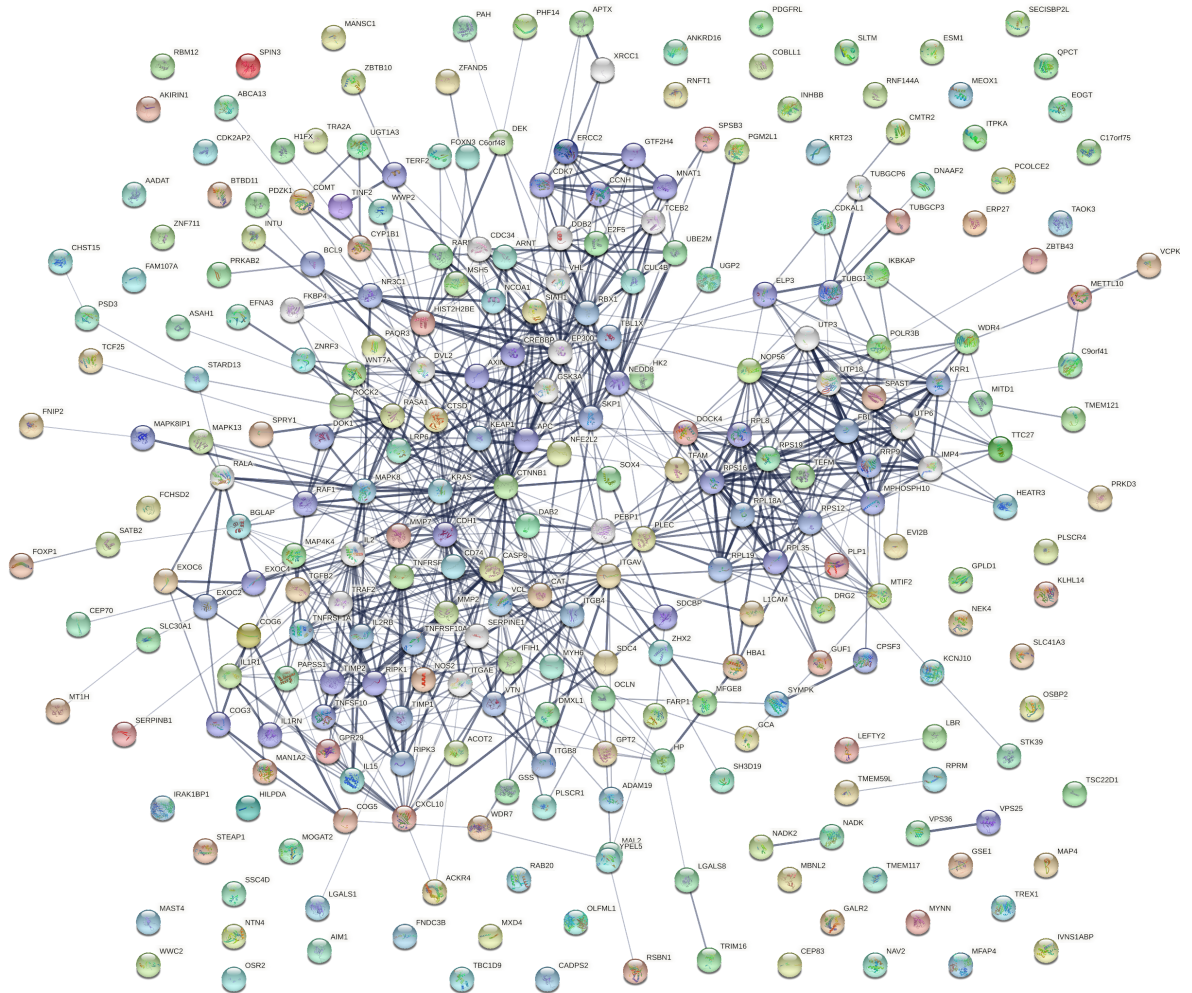


Figura 5 - Rede de interação STRING *Up regulation* (estimulação) entre genes humanos e compostos majoritários da *Perilla frutescens*.

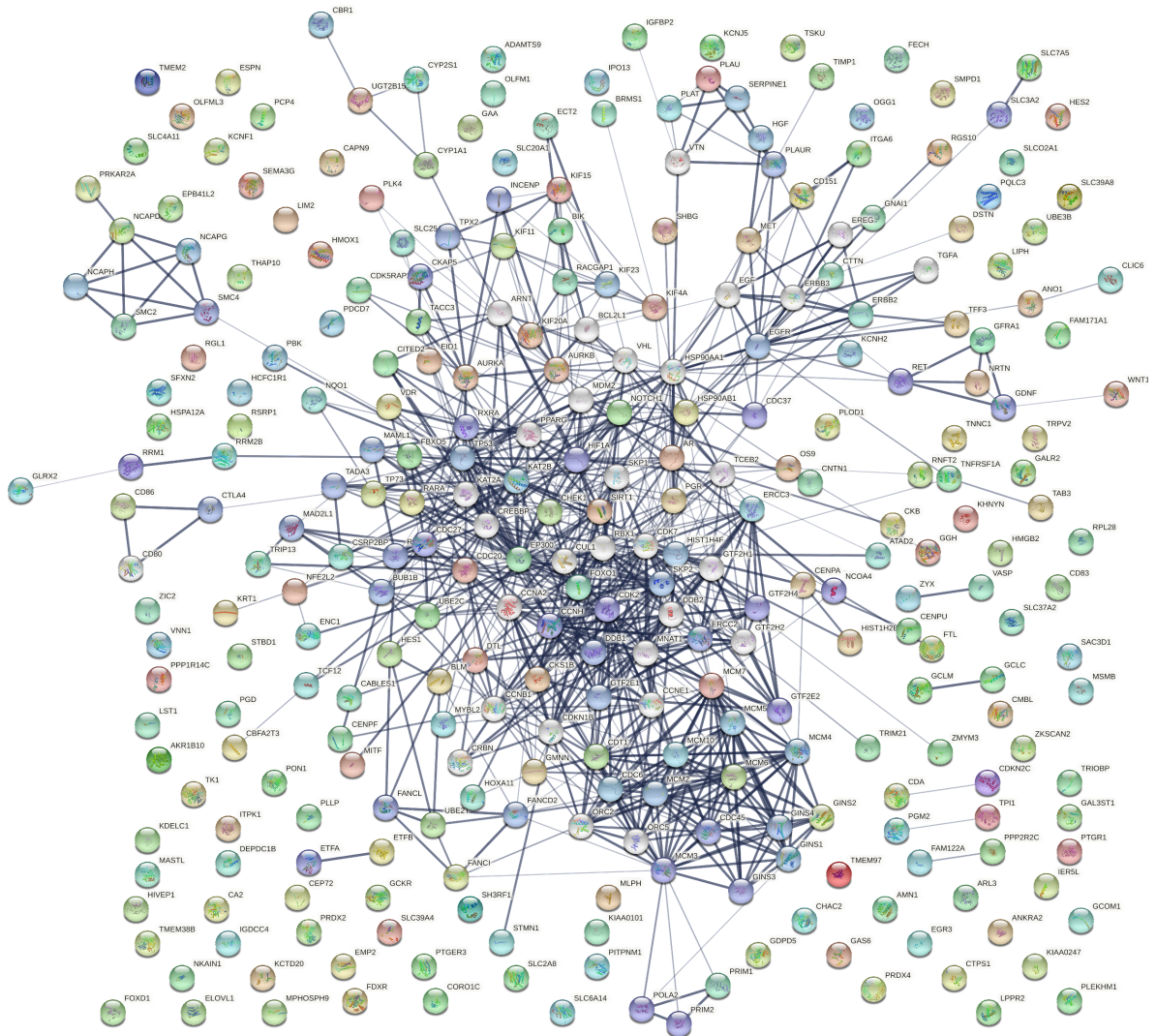


Tabela 4 - Predição dos efeitos e interações dos genes envolvidos com ações antineoplásicas do Shisso.

Sigla	Gene	Efeito biológico da proteína codificada pelo gene	Regulação
TP53	Tumor Protein P53	Atua como supressor tumoral em muitos tipos de tumor; induz a parada de crescimento ou apoptose, dependendo das circunstâncias fisiológicas e do tipo de célula.	<i>Up regulation</i>
TP73	Tumor Protein P73	Participa na resposta apoptótica a danos no DNA.	<i>Up regulation</i>
EP300	E1A Binding Protein P300	Regula a transcrição via remodelação da cromatina e é importante nos processos de proliferação e diferenciação celular, também foi identificado como um co-ativador de HIF1A.	<i>Up regulation</i>
HIF1A	Hypoxia Inducible Factor 1 Subunit Alpha	Desempenha assim um papel essencial na vascularização embrionária, angiogênese tumoral.	<i>Up regulation</i>
HSP90A A1	Heat Shock Protein 90 Alpha Family Class A Member 1	Promove a maturação, manutenção estrutural e regulação adequada de proteínas alvo específicas envolvidas, por exemplo, no controle do ciclo celular e na transdução de sinal.	<i>Up regulation</i>
PRDX2	Peroxirredoxina 2	Esta proteína pode ter um efeito proliferativo e desempenhar um papel no desenvolvimento ou progressão do câncer.	<i>Up regulation</i>
CHEK1	Checkpoint Kinase 1	Ativação do reparo do DNA em resposta à presença de danos no DNA ou DNA não replicado.	<i>Up regulation</i>
TIMP1	TIMP Metallopeptidase Inhibitor 1	Fator de crescimento que regula a diferenciação celular, migração e morte celular.	<i>Up regulation</i>
TNFRS F1A	TNF Receptor Superfamily Member 1A	A ligação do fator de necrose tumoral alfa ao receptor ligado à membrana induz a trimerização e ativação do receptor, que desempenha um papel na sobrevivência celular, apoptose e inflamação.	<i>Up regulation</i>
RARA	Receptor de Ácido Retinóico Alfa	atividade do fator de transcrição de ligação ao DNA.	<i>Up regulation</i>
CASP8	Caspase 8	Desempenha um papel fundamental na morte celular programada, atuando como um interruptor molecular para apoptose, necroptose e piroptose, e é necessária para prevenir danos teciduais.	<i>Down regulation</i>
MAPK8	Mitogen-Activated Protein Kinase 8	Envolvida em vários processos como proliferação celular, diferenciação, migração, transformação e morte celular programada, promove a apoptose de células estressadas fosforilando os principais fatores reguladores, incluindo p53/TP53.	<i>Down regulation</i>

PLSCR4	Phospholipid Scramblase 4	Gene 43 inibidor do crescimento celular, reconhecimento de células apoptóticas e lesadas pelo sistema reticuloendotelial.	<i>Down regulation</i>
--------	---------------------------	---	------------------------

Como podemos observar, muitos genes importantes para a resposta antineoplásica estão diretamente relacionados à predição, ou levam a interferência de outros genes que resultam nesta ação com a finalidade de evitar ou inibir o crescimento e a disseminação de tumores.

O TP53 é um supressor tumoral crucial que responde a diversos sinais de estresse orquestrando respostas celulares específicas, incluindo parada transitória do ciclo celular, senescência celular e apoptose, que são todos processos associados à supressão tumoral (BIEGING *et al.*, 2014).

A proteína de ligação E1A P300 (EP300) é uma proteína grande com múltiplas funções celulares, inclusive como efetora na biologia das células-tronco (RING *et al.*, 2020).

A HIF1A é importante na manutenção da homeostase do oxigênio, atua regulando a resposta celular às baixas concentrações de O₂ (hipóxia), em situações de estresse ambiental ou fisiológicas (GLADEK *et al.*, 2017).

Devido à possibilidade de envolvimento da CHEK1 em tumores sólidos, ela pode ser potencialmente um alvo para intervenção terapêutica no câncer (Fadaka *et al.*, 2020).

A proteína caspase-8 atua como a caspase iniciadora predominante na via extrínseca que pode determinar o destino da célula após a ativação do receptor de morte (ADRRAIN *et al.*, 2001).

Tomando os resultados expressos até o momento, é possível verificarmos uma interação entre as ações previstas pelas plataformas Way2Drug para atividades biológicas e a DIGEP-Pred para interações gênico/proteicas. Apesar de algumas regulações não estarem diretamente ligadas aos genes que sofrem interferência pontual pelos compostos majoritários de *P. frutescens*, ocorrem também “comunicações” entre outros genes, que interagem e acabam ativando os de outros níveis gerando novas vias.

6. CONCLUSÃO

Como conclusão, podemos salientar que a *Perilla frutescens*, popularmente conhecida como shissô, possui uma ampla gama de compostos já relatados na literatura, onde é constatado mais de 100 substâncias que podem corresponder a seus populares efeitos medicinais. Dentre as propriedades do shissô, destacamos o seu potencial antineoplásico. Os compostos majoritários ácido cafeico-3-O-glicosídeo, luteolina e apigenina demonstraram, *in silico*, ser capazes de interagir molecularmente com genes atuantes na tumorigênese. Os compostos em destaque, apresentaram bons resultados perante as simulações computacionais sobre a possibilidade da ação esperada. Esses constituintes também atenderam aos critérios da Regra dos Cinco de Lipinski, demonstrando biocompatibilidade e boa biodisponibilidade oral.

Outros estudos são necessários para demonstrar e compreender mais profundamente o meio pelo qual as ações acontecem, mas através da análise computacional, foi possível apontar que as diferentes partes da planta podem ser eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADRAIN, Colin, and Seamus J Martin. "The Mitochondrial Apoptosome: A Killer Unleashed by the Cytochrome Seas." **Trends in Biochemical Sciences**, vol. 26, no. 6, 1 June 2001.

AHMED, Hiwa. "Ethnomedicinal, Phytochemical and Pharmacological Investigations of *Perilla Frutescens* (L.) Britt." **Molecules**, vol. 24, no. 1, 28 Dec. 2018.

BABA, S., et al. "Absorption, Metabolism, Degradation and Urinary Excretion of Rosmarinic Acid after Intake of *Perilla Frutescens* Extract in Humans." **European Journal of Nutrition**, vol. 44, no. 1, 13 Jan. 2004.

BAJAJ, C. L.; PASCUCCHI, V.; SCHIKORE, D. R. Fast isocontouring for improved interactivity. Proceedings of 1996 Symposium on Volume Visualization, 1996, IEEE. p.39-46.

BAJAJ, C.; PARK, S.; THANE, A. Parallel Multi-PC Volume Rendering System. **CS & ICES Technical Report, University of Texas at Austin**, v. 2, p. 2, 2002.

BANERJEE, Priyanka et al. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. **Nucleic acids research**, v. 46, n. W1, p. W257-W263, 2018.

BRITO, Monique Araújo de. Pharmacokinetic study with computational tools in the medicinal chemistry course. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47, p. 797-805, 2011.

BIEGING, Kathryn T., et al. "Unravelling Mechanisms of P53-Mediated Tumour Suppression." **Nature Reviews Cancer**, vol. 14, no. 5, 17 Apr. 2014.

BRAND-WILLIAMS, W., et al. "Use of a Free Radical Method to Evaluate Antioxidant Activity." **LWT - Food Science and Technology**, vol. 28, no. 1, pp. 25–30, Jan. 1995.

CHANG, Hui-Hsiang, et al. "Dietary *Perilla* Oil Lowers Serum Lipids and Ovalbumin-Specific IgG1, but Increases Total IgE Levels in Ovalbumin-Challenged Mice." **Food and Chemical Toxicology**, vol. 47, no. 4, Apr. 2009.

CHEN, Fengli, et al. "Ultrasound Pre-Treatment Combined with Microwave-Assisted Hydrodistillation of Essential Oils from *Perilla Frutescens* (L.) Britt. Leaves and Its Chemical Composition and Biological Activity." **Industrial Crops and Products**, vol. 143, no. 143, Jan. 2020.

CHENG, Feixiong et al. admetSAR: a comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties, 2012.

CHO, Eunbi, et al. "Effects of *Perilla Frutescens* Var. *Acuta* in Amyloid β Toxicity and Alzheimer's Disease-like Pathology in 5XFAD Mice." **Food and Chemical Toxicology**, vol. 161, no. 161, Mar. 2022.

DI STASI, L. C. **Plantas medicinais: verdades e mentiras**. São Paulo, UNESP, 2007. 133 p.

DOS Santos, Daniel Sousa, and Mayara Mikelle Farias Rodrigues. “Atividades Farmacológicas Dos Flavonoides: Um Estudo de Revisão.” **Estação Científica (UNIFAP)**, vol. 7, no. 3, 6 Nov. 2017.

DRUZHILOVSKIY, D. S. et al. Computational platform Way2Drug: from the prediction of biological activity to drug repurposing. **Russian Chemical Bulletin**, v. 66, n. 10, p. 1832-1841, 2017.

FADAKA, Adewale Oluwaseun, et al. “Gene Expression Alterations and Molecular Analysis of CHEK1 in Solid Tumors.” **Cancers**, vol. 12, no. 3, 12 Mar. 2020.

FILIMONOV, D. et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. v. 50, n. 3, p. 444-457, 2014. ISSN 0009-3122.

FIRMO, Wellyson da Cunha Araújo, et al. “CONTEXTO HISTÓRICO, USO POPULAR E CONCEPÇÃO CIENTÍFICA SOBRE PLANTAS MEDICINAIS.” **Cadernos de Pesquisa**, vol. 0, no. 0, 29 Feb. 2012.

GLADEK, et al. HIF1A gene polymorphisms and human diseases: graphical review of 97 association studies. **Genes, Chromosomes and Cancer**, v. 56, n. 6, p. 439-452, 2017.

GUERRY-FORCE, M L et al. “Morphology of noncardiogenic pulmonary edema induced by Perilla ketone in sheep.” **The American journal of pathology** vol. 133,2 (1988): 285-97.

HA, Tae Joung, et al. “Isolation and Identification of Phenolic Compounds from the Seeds of Perilla Frutescens (L.) and Their Inhibitory Activities against α -Glucosidase and Aldose Reductase.” **Food Chemistry**, vol. 135, no. 3, Dec. 2012.

HA, Tae Joung, et al. “Slow-Binding Inhibition of Soybean Lipoxygenase-1 by Luteolin.” **Archives of Pharmacal Research**, vol. 35, no. 10, Oct. 2012.

HARBORNE, Jeffrey B, and Christine A Williams. “Advances in Flavonoid Research since 1992.” **Phytochemistry**, vol. 55, no. 6, pp. 481–504, Nov. 2000.

JUN, Hyun-Il, et al. “Structural Characterization of Phenolic Antioxidants from Purple Perilla (Perilla Frutescens Var. Acuta) Leaves.” **Food Chemistry**, vol. 148, no. 148, Apr. 2014.

KIM, Mi-Hyang et al. Antimicrobial activity of aqueous ethanol extracts of Perilla frutescens var. acuta leaf. **Journal of the Korean Society of Food Culture**, v. 22, n. 2, p. 266-273, 2007.

KIUCHI, Fumiyuki et al. New sesquiterpene hydroperoxides with trypanocidal activity from Pogostemon cablin. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 52, n. 12, p.1495-1496, 2004.

KWAK, Youngeun, and Jihyeung Ju. “Inhibitory Activities Of Perilla Frutescens britton Leaf Extract against the Growth, Migration, and Adhesion of Human Cancer Cells.” **Nutrition Research and Practice**, vol. 9, no. 1, 2015.

LAGUNIN, A. et al. DIGEP-Pred: web service for in silico prediction of drug-induced gene expression profiles based on structural formula. v. 29, n. 16, p. 2062-2063, 2013. ISSN 1460-2059.

LEE, Yeon Hee, et al. "Characterization of Metabolite Profiles from the Leaves of Green Perilla (*Perilla Frutescens*) by Ultra High Performance Liquid Chromatography Coupled with Electrospray Ionization Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry and Screening for Their Antioxidant Properties." **Journal of Food and Drug Analysis**, vol. 25, no. 4, Oct. 2017.

LEE, Yuna, et al. "Perilla Frutescens Britton Var. Frutescens Leaves Attenuate Dextran Sulfate Sodium-Induced Acute Colitis in Mice and Lipopolysaccharide-Stimulated Angiogenic Processes in Human Umbilical Vein Endothelial Cells." **Food Science and Biotechnology**, vol. 29, no. 1, 25 Nov. 2019.

LIN, Chih-Sheng, et al. "Growth Inhibitory and Apoptosis Inducing Effect of Perilla Frutescens Extract on Human Hepatoma HepG2 Cells." **Journal of Ethnopharmacology**, vol. 112, no. 3, July 2007.

LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced drug delivery reviews**, v. 23, n. 1-3, p. 3-25, 1997. ISSN 0169-409X.

LIU, Jing, et al. "Determination of the Content of Rosmarinic Acid by HPLC and Analytical Comparison of Volatile Constituents by GC-MS in Different Parts of Perilla Frutescens (L.) Britt." **Chemistry Central Journal**, vol. 7, no. 1, 1 Apr. 2013.

MAUNZ, Andreas et al. Lazar: a modular predictive toxicology framework. **Frontiers in pharmacology**, v. 4, p. 38, 2013.

MAKINO, Toshiaki, et al. "Effect of Oral Treatment of Perilla Frutescens and Its Constituents on Type-I Allergy in Mice." **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, vol. 24, no. 10, 2001.

MAKITO, Toshiaki, et al. "Anti-Allergic Effect Of Perilla Frutescens and Its Active Constituents." **Phytotherapy Research**, vol. 17, no. 3, 2003.

OSAKABE, N. "Rosmarinic Acid Inhibits Epidermal Inflammatory Responses: Anticarcinogenic Effect of Perilla Frutescens Extract in the Murine Two-Stage Skin Model." **Carcinogenesis**, vol. 25, no. 4, 24 Oct. 2003

PENG, Youyuan, et al. "Determination of Phenolic Compounds in *Perilla Frutescens* L. By Capillary Electrophoresis with Electrochemical Detection." **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 53, no. 21, 20 Sept. 2005

PIRES, Douglas EV; BLUNDELL, Tom L.; ASCHER, David B. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. **Journal of medicinal chemistry**, v. 58, n. 9, p. 4066-4072, 2015.

PLANTAS, identificação de. "Shiso (*Perilla Frutescens*)." identificacaodeplantas.com/shiso-perilla-frutescens/. **Identificação de Plantas**, 27 Oct. 2018.

RAUDONIS, Raimondas, et al. "Optimization and Validation of Post-Column Assay for Screening of Radical Scavengers in Herbal Raw Materials and Herbal Preparations." **Journal of Chromatography A**, vol. 1217, no. 49, Dec. 2010.

REBOUÇAS, F.S. **Cultivo in vitro de plantas medicinais: *Ocimum basilicum L.* e *Cissus sicyoides L.*** Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia. Curso Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas. Área de concentração Fitotecnia. Cruz das Almas, 2009.

RING, Alexander, et al. “EP300 Knockdown Reduces Cancer Stem Cell Phenotype, Tumor Growth and Metastasis in Triple Negative Breast Cancer.” **BMC Cancer**, vol. 20, no. 1, 10 Nov. 2020.

SAINI, Ramesh Kumar, et al. “Profiling of Nutritionally Important Metabolites in Green/Red and Green Perilla (*Perilla frutescens* Britt.) Cultivars: A Comparative Study.” **Industrial Crops and Products**, vol. 151, no. 151, Sept. 2020.

SAITO, Kazuki, and Mami Yamazaki. “Biochemistry and Molecular Biology of the Late-Stage of Biosynthesis of Anthocyanin: Lessons from *Perilla frutescens* as a Model Plant.” **New Phytologist**, vol. 155, no. 1, 18 June 2002.

SÁNCHEZ-MORENO, C. Methods used to evaluate the free radical scavenging activity in foods and biological systems. **Food Science Technology International**, v. 8, n. 3, p. 121-137, 2002.

SANNER, M. F. Python: a programming language for software integration and development. **J Mol Graph Model**, v. 17, n. 1, p. 57-61, 1999.

SANNER, M. F.; STOFFLER, D.; OLSON, A. J. ViPER, a visual programming environment for Python. Proceedings of the 10th International Python conference, p.103-115, 2002.

SEELIGER, D.; DE GROOT, B. L. Ligand docking and binding site analysis with PyMOL and Autodock/Vina. **Journal of computer-aided molecular design**, v. 24, n. 5, p. 417-422, 2010. ISSN 1573-4951.

SETIC-UFSC. “Horto Didático de Plantas Medicinais Do HU/CCS.” [hortodidatico.ufsc.br/perila-ou-shiso/#:~:text=Perilla%20frutescens%20\(L.\)](http://hortodidatico.ufsc.br/perila-ou-shiso/#:~:text=Perilla%20frutescens%20(L.)). **Horto Didático de Plantas Medicinais Do HU/CCS**, 18 Feb. 2020.

SOARES, André Luis Ramos; GAUDIOSO, Tomoko Kimura. Entre o Sushi e o Churrasco: gastronomia, culinária e identidade étnica entre imigrantes japoneses. **Revista Habitus-Revista do Instituto Goiano de Pré-História e Antropologia**, v. 11, n. 1, p. 77-94, 2013.

SPONCHIADO, Maria Paula. “Óleos Voláteis Ou Essenciais.” **Aroma Di Paola**, 24 July 2020.

STEFANELLO, Suzana, et al. “LEVANTAMENTO DO USO de PLANTAS MEDICINAIS NA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, PALOTINA – PR, BRASIL.” **Extensão Em Foco**, vol. 1, no. 15, 6 Feb. 2018.

TABANCA, Nurhayat, et al. “Essential Oils of Green and Red *Perilla frutescens* as Potential Sources of Compounds for Mosquito Management.” **Industrial Crops and Products**, vol. 65, no. 65, Mar. 2015.

TANG, Wen-Fang, et al. "Perilla (*Perilla frutescens*) Leaf Extract Inhibits SARS-CoV-2 via Direct Virus Inactivation." **Biomedical Journal**, vol. 44, no. 3, June 2021.

WANG, Yanli et al. PubChem: a public information system for analyzing bioactivities of small molecules. **Nucleic acids research**, v. 37, n. suppl_2, p. W623-W633, 2009.

WANG, Xiao-Feng, et al. "Anti-Inflammatory Constituents from *Perilla frutescens* on Lipopolysaccharide-Stimulated RAW264.7 Cells." **Fitoterapia**, vol. 130, no. 130, Oct. 2018.

WILSON, Benjamin J., et al. "Perilla Ketone: A Potent Lung Toxin from the Mint Plant, *Perilla frutescens* Britton." **Science**, vol. 197, no. 4303, 5 Aug. 1977.

YOU, Chun Xue, et al. "Chemical Composition and Insecticidal Activities of the Essential Oil of *Perilla frutescens* (L.) Britt. Aerial Parts against Two Stored Product Insects." **European Food Research and Technology**, vol. 239, no. 3, 11 May 2014.

YU, Hua, et al. "Phytochemical and Phytopharmacological Review of *Perilla frutescens* L. (Labiatae), a Traditional Edible-Medicinal Herb in China." **Food and Chemical Toxicology**, vol. 108, no. 108 (2017) 375e391, Oct. 2017.