UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Estudos químicos e biológicos de algas marinhas do gênero *Bostrychia* Montagne (Rhodomelaceae, Rhodophyta) e fungos endofíticos associados

Cíntia Erbert

Ribeirão Preto

2011

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Estudos químicos e biológicos de algas marinhas do gênero *Bostrychia* Montagne (Rhodomelaceae, Rhodophyta) e fungos endofíticos associados

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos.

Orientada: Cíntia Erbert

Orientadora: Profa. Dra. Hosana Maria Debonsi

Ribeirão Preto

2011

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Erbert, Cíntia

Estudos químicos e biológicos de algas marinhas do gênero *Bostrychia* Montagne (Rhodomelaceae, Rhodophyta) e fungos endofíticos associados. Ribeirão Preto, 2011.

136p.; 30cm.

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos.

Orientador: Debonsi, Hosana Maria

1. *Bostrychia*. 2. Fungos endofíticos. 3. Ambiente Marinho.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do aluno: Cíntia Erbert

Título do trabalho: Estudos químicos e biológicos de algas marinhas do gênero *Bostrychia* Montagne (Rhodomelaceae, Rhodophyta) e fungos endofíticos associados.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos.

Orientadora: Profa. Dra. Hosana Maria Debonsi

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura:_____

Ao meu marido e nossos filhos

Menção Especial

Ao Prof. Dr. Edison José de Paula (in memoriam), que me iniciou na Ciência, me ensinou o amor pelo Ensino e Pesquisa, e que será sempre exemplo e inspiração em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pelo auxílio financeiro concedido.

À Profa. Dra. Hosana Maria Debonsi pela orientação e oportunidade de aprendizado.

Ao Prof. Dr. João Luis Callegari Lopes pelo acolhimento e paciência.

Ao corpo técnico do Laboratório de Química Orgânica pelo apoio e ajuda.

Aos colegas (alunos e professores) do Laboratório de Química Orgânica, e em especial aos amigos do Ambiente Marinho, pela convivência e troca de experiências.

Ao Prof. Dr. Fernando Luis Medina Mantelatto pelo fornecimento de água do mar.

Aos colegas Rafael de Felício e Adriana A. Lopes pelo auxílio fundamental nos momentos finais de preparação da tese.

Aos meus pais, Alfred e Sílvia, e à minha irmã Priscila, por seu amor e apoio.

Ao meu marido, Milton Groppo Júnior, por tudo.

Aos meus filhos Pedro, Mariana e André, que iluminam meu caminho e são meu maior incentivo.

A todos que de alguma forma me auxiliaram neste caminho.

A Deus, que torna tudo possível.

RESUMO

ERBERT, C. **Estudos químicos e biológicos de algas marinhas do gênero *Bostrychia* Montagne (Rhodomelaceae, Rhodophyta) e fungos endofíticos associados.** 2011. 136p. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

O ambiente marinho, pela própria diversidade orgânica que representa, tem sido reconhecido como fonte promissora de metabólitos secundários biologicamente ativos. Algas marinhas produzem grande variedade de substância terpenoídicas, aromáticas e de origem policetídica, e bioensaios têm demonstrado importante potencial biológico relativo a estes metabólitos. Micro-organismos associados às algas, tais como fungos endofíticos, também representam importante e promissora fonte de produtos naturais com esqueletos estruturalmente diversos. *Bostrychia* é um gênero algal fisiológica e biogeograficamente bem estudado mas são escassas as informações quanto à sua composição química, predominando a descrição de polióis e de moléculas de baixo peso molecular. Neste trabalho, os resultados da comparação dos perfis cromatográficos de espécies de *Bostrychia* representam uma primeira abordagem qualitativa dos constituintes polares do conjunto de espécies desse gênero ocorrentes no litoral norte do estado de São Paulo, e deverá ser complementado por meio do isolamento e identificação estrutural de seus constituintes majoritários. O isolamento de fungos endofíticos a partir de *B. radicans* (coletadas em ambiente de costão rochoso e manguezal) e *B. tenella* (coletadas no costão rochoso) possibilitou a preservação de 135 linhagens disponíveis para estudos posteriores. Dentre as linhagens isoladas de *B. radicans* – costão, dez foram selecionadas para cultivo em meio sólido e entre estas três (C75, C81 e C82) foram selecionadas para estudos químicos e biológicos. As linhagens C81 e C82 foram identificadas por dados moleculares como *Phomopsis longicolla* e *Penicillium brevicompactum*, respectivamente. Foram isoladas e identificadas três substâncias conhecidas a partir de *P. longicolla* (18-deoxicitocalasina H, ácido micofenólico e dicerandrol C) e duas a partir de *P. brevicompactum* (ácido micofenólico e seu derivado metilado). Nos ensaios biológicos, a fração hexânica de *P. longicolla* apresentou alta atividade antimicrobiana (abaixo de 100µg.mL^{-1}), bem como um de seus metabólitos isolados (atividade abaixo de 10µg.mL^{-1}), frente às bactérias

Staphylococcus aureus e *S. saprophyticus*. Esse mesmo metabólito também apresentou potencial de inibição de degranulação de mastócitos e atividade citotóxica, reforçando o potencial dos micro-organismos endofíticos na biossíntese de compostos que possam auxiliar no desenvolvimento de novos fármacos. Em conjunto, os resultados obtidos mostram que algas marinhas e fungos endofíticos associados representam uma importante área a ser explorada em relação ao potencial biológico de produtos naturais.

Palavras-chave: algas marinhas, *Bostrychia*, fungos endofiticos, atividade biológica, produtos naturais

ABSTRACT

ERBERT, C. Chemical and biological studies in the seaweeds of *Bostrychia* Montagne (Rhodomelaceae, Rhodophyta) genus and endophytic fungi associated. 2011. 136 p. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

The marine environment, due to its organic diversity, has been recognized as a promising source of new biologically active secondary metabolites. Seaweeds produce a large variety of terpenoidic, aromatic and poliketids substances. Bioassays have been demonstrated significant biological potential concerning these metabolites. Microorganisms associated with algae, such as endophytic fungi, also represent important and promising source of natural products with molecularly-diverse structures. *Bostrychia* is an ecophysiology, biogeographically well-studied algal genus, but information about its chemical composition is scarce, prevailing reports about its polyol and low-molecular-weight contents. In this work, the results of the comparison of the chromatographic profiles of *Bostrychia* species growing in the north coast of São Paulo State represent a first qualitative approach of the polar constituent in this genus, and may be complemented by isolation and identification of their majority constituents. The isolation of endophytic fungi from *B. radicans* (collected in rocky shore and mangrove environment) and *B. tenella* (collected in the rocky shore) allowed the preservation of 135 strains available for posterior studies. Among the strains isolated from *B. radicans* – rocky shore, ten were selected for cultivation in solid medium and three (C75, C81 e C82) were selected for chemical and biological studies. C81 and C82 strains were identified by molecular data as *Phomopsis longicolla* and *Penicillium brevicompactum*, respectively. Three known substances were isolated and identified from *P. longicolla* (18-deoxycytochalasin H, mycophenolic acid and dicerandrol C) and two from *P. brevicompactum* (mycophenolic acid and its methyl derivative). Biological assays revealed the hexanic fraction of *P. longicolla* presenting high antimicrobial activity (below of 100µg.mL^{-1}) against *Staphylococcus aureus* and *S. saprophyticus*, as well as one of its isolated metabolites (activity below of 10µg.mL^{-1}). This metabolite also presented mast cell degranulation inhibition and cytotoxic activity, reinforcing the potential of endophytic microorganisms in the byosinthesis of compounds that can be useful in the new

drugs development. As a summary, the results show that algae and their endophytic fungi associated represent an important field to be explored in terms of biological potential of natural products.

Keywords: seaweeds, *Bostrychia*, endophytic fungi, biological activity, natural products

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS1[1]

ACN	Acetonitrila
AcOEt	Acetato de etila
ATCC	American Type Culture Collection
BCC	*Bostrychia calliptera* - costão
BCM	*Bostrychia calliptera* - mangue
BDA	Meio de cultivo sólido batata-dextrose-ágar
BM	*Bostrychia montagnei*
BRC	*Bostrychia radicans* - costão
BRM	*Bostrychia radicans* - mangue
BT	*Bostrychia tenella*
CCC	Cromatografia em coluna clássica
CCDC	Cromatografia em camada delgada comparativa
CCDP	Cromatografia em camada delgada preparativa
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CIM	Concentração inibitória mínima
COSY	“Correlation spectroscopy”
d	Dubleto
dd	Duplo-dubleto
ddd	Duplo duplo-dubleto
D.B.O.	“Demanda biológica de oxigênio”; câmaras incubadoras de temperatura e luminosidade controladas
DEPT	“Distortionless enhancement by polarization transfer”
DMSO	Dimetilsulfóxido

[1] Algumas abreviações foram mantidas em inglês por já estarem bem estabelecidas na literatura e entre os pesquisadores

EM	Espectrometria de massas
HEX	Hexanos
HMBC	“Heteronuclear multiple bond correlation”
HMQC	“Heteronuclear multiple quantum coherence”
HRESIMS	“High resolution electron spray ionization mass espectrometer”
m	multipleto
m/z	Relação massa/carga
MeOH	Metanol
MH	Caldo Muller Hinton
RMN	Ressonância magnética nuclear
PCR	“Polymerase chain reaction” – reação de polimerase em cadeia
PDB	“Potato Dextrose Broth”, meio de cultivo líquido caldo de batata dextrosado
q	quarteto
RMN ^{1}H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio ^{1}
RMN ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono ^{13}
s	Singleto
t	tripleto
TMS	tetrametilsilano
UV	Irradiação na região do ultra-violeta
VS	Solução de Von Stosch de enriquecimento da água do mar

LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES

Hz	Hertz
J	Constante de acoplamento
MHz	Megahertz
ppm	Partes por milhão
δ	Deslocamento químico
UFC	Unidade formadora de colônia

SUMÁRIO

Resumo i

Abstract iii

Lista de figuras v

Lista de tabelas xii

Lista de abreviaturas e siglas xiv

Lista de símbolos e unidades xvi

CAPÍTULO I. Introdução Geral 1

PRODUTOS NATURAIS E O AMBIENTE MARINHO 1

PESQUISA EM PRODUTOS NATURAIS MARINHOS NO BRASIL 3

OBJETIVOS 4

METODOLOGIA GERAL 4

Especificação de Material e Instrumentos 4

Obtenção do material biológico 5

CAPÍTULO II. O gênero *Bostrychia* Montagne: estabelecimento e manutenção do cultivo em laboratório de espécies ocorrentes no litoral norte do Estado de São Paulo 8

INTRODUÇÃO 8

Algas 8

Filo Rhodophyta 9

O gênero Bostrychia *Montagne* 10

MATERIAL E MÉTODOS 11

RESULTADOS E DISCUSSÃO 14

CAPÍTULO III. Comparação do perfil cromatográfico de espécies do gênero *Bostrychia* (Rhodomelaceae, Rhodophyta) do litoral norte do Estado de São Paulo 16

INTRODUÇÃO..... 16
Algas e produtos naturais marinhos..... 16
MATERIAL E MÉTODOS..... 17
RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 19
CAPÍTULO IV. Estudos químicos de fungos endofíticos associados a espécies do gênero de macroalgas *Bostrychia* Montagne..... 32
INTRODUÇÃO..... 32
Fungos..... 32
Fungos endofíticos..... 33
Fungos marinhos..... 33
MATERIAL E MÉTODOS..... 34
Coleta de material algal e isolamento de micro-organismos endofíticos..... 34
Cultivo de linhagens de micro-organismos em meio sólido..... 37
Isolamento de compostos e elucidação estrutural..... 40
Linhagem C81..... 40
Linhagem C82..... 41
Identificação de micro-organismos (linhagens C81 e C82)..... 42
RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 43
Isolamento de micro-organismos endofíticos..... 43
Cultivo de linhagens de micro-organismos em meio sólido..... 43
Isolamento de compostos e elucidação estrutural..... 44
Linhagem C81..... 44
*Identificação estrutural da substância **(1)** (C81.2)*..... 45
*Identificação estrutural da substância **(2)** C81.4)*..... 52
*Identificação estrutural da substância **(3)** (C81.(8-9))*..... 57
Linhagem C82..... 63

*Identificação estrutural da substância **(4)** (C82(3-5).2)*..... 64

Identificação de linhagens fúngicas (linhagens C81 e C82)..... 69

CAPÍTULO V. Análise cromatográfica comparativa dos cultivos isolados e mistos dos fungos *Penicillium brevicompactum* e *Phomopsis longicolla* isolados da macroalga marinha *Bostrychia radicans*..... 71

INTRODUÇÃO..... 71

MATERIAL E MÉTODOS..... 73

Cultivo..... 73

Obtenção e análise de extratos e frações..... 75

RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 76

CAPÍTULO VI. Avaliação do potencial biológico de espécies do gênero *Bostrychia* e fungos endofíticos associados..... 91

INTRODUÇÃO..... 91

MATERIAL E MÉTODOS..... 92

Atividade antimicrobiana..... 92

Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)..... 95

Preparo das amostras e antibiótico padrão..... 96

Preparo do inóculo..... 96

Realização da técnica..... 97

Atividade da inibição da degranulação de mastócitos..... 97

Atividade citotóxica..... 99

RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 101

Atividade antimicrobiana..... 101

Atividade da inibição da degranulação de mastócitos..... 103

Atividade citotóxica..... 106

CONCLUSÕES..... 110

REFERÊNCIAS..... 113

CAPÍTULO I
Introdução Geral

Produtos naturais e o ambiente marinho

A produção de medicamentos que sejam terapeuticamente mais efetivos que os já existentes no mercado e economicamente viáveis é o atual desafio da ciência farmacêutica, e a pesquisa em produtos naturais tem papel fundamental nesse processo. De um total de aproximadamente 1200 novas substâncias químicas lançadas como fármacos nos últimos 25 anos, 48% possuem algum tipo de relação com metabólitos isolados de organismos vivos, seja na totalidade da estrutura, como protótipo (semi-síntese), ou mesmo relativo ao grupo farmacofórico (NEWMAN; CRAGG, 2007). Em especial entre 2005-2008, trinta fármacos relacionados a produtos naturais foram aprovados para uso terapêutico – 5 deles representando os primeiros membros de novas classes de agentes terapêuticos, com mecanismos de ação não descritos anteriormente (BUTLER, 2008; HARVEY, 2008).

A procura por novas estruturas químicas biologicamente ativas tem levado à busca de nichos ecológicos pouco explorados visando o melhor conhecimento de sua diversidade de espécies, interações ecológicas, constituição química e potencial farmacológico (BARREIRO; BOLZANI, 2009). Nesse contexto, os mares e oceanos tornam-se importante alvo de estudos objetivando sua bioprospecção racional.

Os organismos marinhos destacam-se como alternativas promissoras, pois com sua grande diversidade constituem uma fonte potencial de substâncias bioativas que podem ser convertidas em novos fármacos (McCLINTOCK; BAKER, 2001; JIMENEZ et al., 2003; KURAMOTO et al., 2004; BHAKUNI; ROWAT, 2005; VIEGAS-JR et al., 2006; BLUNT et al., 2007, 2008, 2009; BARREIRO; FRAGA, 2008; KINGHORN, 2008; MAYER; GUSTAFSON, 2008; TAKEARA et al., 2008; COSTA-LOTUFO et al., 2009; MAYER et. al, 2009, 2010; MOLINSKI et al., 2009).

A versatilidade apresentada pelos organismos marinhos resulta da dinâmica particular do ambiente marinho. Fatores como variações intensas de temperatura, densidade, pressão, salinidade, oxigênio dissolvido, pH, disponibilidade de sais inorgânicos e tipo de substrato, entre outros, direcionam a dinâmica dos ecossistemas e também a adaptação dos organismos (PEREIRA; SOARES-GOMES, 2002). Com isso, os metabólitos secundários produzidos por esses

organismos muitas vezes diferem fundamentalmente dos produzidos por organismos terrestres (HAY, 1996).

Além disso, a mistura complexa de sais e metabólitos liberados por inúmeras espécies (HESTER; HARRISON, 2000) resulta em um grande meio reacional para a produção de uma riqueza farmacológica ainda desconhecida e relativamente pouco explorada (FELÍCIO, 2010). Nesse ambiente, a biossíntese de substâncias é direcionada pela relação entre os organismos através da ecologia química (McCLINTOCK; BAKER, 2001; PEREIRA; SOARES-GOMES, 2002). O potencial biotecnológico associado a esse ambiente é considerado praticamente ilimitado, sendo o ecossistema marinho a fonte mais ampla para a descoberta de agentes terapêuticos (COSTA-LOTUFO et al., 2009).

As primeiras drogas derivadas de produtos naturais marinhos datam de mais de 50 anos. No começo dos anos 50, os nucleosídeos não-usuais espongotimidina e espongouridina foram isolados da esponja *Tethya crypta*, nos mares do Caribe. Inicialmente foram utilizados como antivirais, porém, devido à possuírem arabinose – açúcar correspondente a ribose – passaram a ser protótipos de compostos análogos com atividade antiviral e antitumoral, das quais pode-se citar Zidovidina (AZT), Aciclovir (Zovirax), Ara-A (Vidarabina) e Ara-C (Citosar-U) (BERGMAN; FEENEY, 1951; BERGMAN; BURKE, 1955).

Atualmente, existe um significante e crescente número de compostos derivados de organismos marinhos com potencial farmacêutico. São cerca de 30 substâncias, muitas em fase pré-clinica de avaliação e outras já administradas por pacientes em tratamentos clínicos (NEWMAN; CRAGG, 2004). Briostatina 1, aplidina, dolastatina 10, extenaisdina, discodermolídeo, neovastat, dentre outras, são algumas substâncias que estão em fase final de avaliação para lançamento no mercado farmacêutico (KIJOA; SAWANGWONG, 2004). Trata-se de metabólitos isolados principalmente de esponjas e tunicados, para o tratamento de doenças como câncer e AIDS. Dentre eles, destaca-se o peptídeo sintético extraído do veneno do molusco *Conus* spp., ziconotídeo (Prialt®). É usado na terapia da dor crônica, câncer e AIDS, e tem o diferencial de possuir um mecanismo de ação diferente dos analgésicos opióides, representando uma terapia alternativa para pacientes intolerantes aos outros tipos de analgésicos (MAYER, 1999).

Apesar desse potencial, estima-se que apenas 3% do total de organismos

marinhos já tenham sido estudados, com 18.100 metabólitos isolados e identificados no período compreendido entre 1965-2006 (BLUNT et al., 2008). Uma grande dificuldade na pesquisa com organismos marinhos – e consequentemente de produtos naturais marinhos – está na coleta de material, a qual geralmente demanda infra-estrutura especializada e custos elevados. A alternativa de cultivo em laboratório nem sempre é viável, pois muitos organismos não se adaptam fora de seu habitat natural. Além disso, o baixo rendimento de substâncias isoladas compromete os avanços nos testes pré-clínicos e clínicos e desacelera a descoberta de fármacos de origem marinha (BHAKUNI; RAWAT, 2005; MOLINSKI et. al, 2009).

Tais dificuldades poderão ser sanadas ou diminuídas com o desenvolvimento de técnicas de biologia molecular, engenharia genética e triagem de bioatividade, possibilitando que produtos naturais marinhos sejam estabelecidos como referenciais terapêuticos (THAKUR et al., 2008).

Pesquisa em produtos naturais marinhos no Brasil

A pesquisa em produtos naturais marinhos no Brasil iniciou-se na década de 60, com o estudo de compostos isolados de invertebrados (BERLINCK et al., 2004). A linha de investigação a partir de micro-organismos marinhos é mais recente, tendo se iniciado em 1999 (PUPO et al., 2007). Ainda assim, há uma relativa escassez de informações documentadas em artigos científicos acerca das substâncias isoladas e suas atividades biológicas obtidas em organismos coletados ao longo de mais de 8000km de costa brasileira (PINTO et al., 2002; BERLINCK et al., 2004). De maneira geral, os trabalhos publicados nos periódicos nacionais tem se concentrado na identificação estrutural dos compostos isolados e suas atividades, principalmente citotóxica e antibiótica (PUPO et al., 2007; TAKEARA et al., 2008). Também há um esforço na investigação de doenças nacionais negligenciadas, como doença de Chagas e leishmaniose (BERLINCK et al., 2004).

Existem 16 grupos que trabalham com produtos naturais marinhos registrados no diretório de grupos de pesquisa do CNPq (DIRETÓRIO DOS GRUPOS DE PESQUISA), e este é um grande potencial de pesquisa a ser explorado (PINTO et al., 2002; BERLINCK et al., 2004).

OBJETIVOS

Este projeto apresentou como objetivos:

i. Estabelecimento e manutenção do cultivo em laboratório das espécies do gênero *Bostrychia* ocorrentes no litoral norte do Estado de São Paulo (*Bostrychia radicans*, *B. calliptera*, *B. tenella* e *B. montagnei*), a fim de obter a biomassa necessária para realização de estudos fitoquímicos;
ii. Estabelecer e comparar os perfis cromatográficos das espécies selecionadas;
iii. Isolar linhagens de fungos endofíticos a partir de *B. radicans* e *B. tenella.*
iv. Verificar a possível atividade biológica de extratos e substâncias obtidas a partir das algas e fungos estudados;
v. Estabelecer o perfil cromatográfico de linhagens selecionadas de fungos isolados, comparando-os com os obtidos das algas;
vi. Realizar o cultivo isolado e misto de linhagens fúngicas selecionadas em diferentes meios de cultivo líquido e períodos de incubação;
vii. Estabelecer o perfil cromatográfico das linhagens cultivadas no item anterior, verificando possíveis diferenças de acordo com as condições de cultivo.

METODOLOGIA GERAL

Especificação de material e instrumentos

Para os processos de fracionamento dos extratos e purificação das substâncias isoladas foram utilizados solventes orgânicos de grau técnico (purificados por destilação fracionada antes do uso) e de grau PA. As amostras analisadas por ressonância magnética nuclear (RMN) foram preparadas com clorofórmio deuterado ($CDCl_3$, Aldrich), contendo TMS (tetrametilsilano) como referência interna.

As placas cromatográficas para cromatografia em camada delgada comparativa (CCDC) e preparativa (CCDP) foram preparadas através da aplicação de uma suspensão de sílica gel 60 (GF254, Merck) em água destilada na proporção de 1:2 (p/v), sobre placas de vidro de 20x20cm. Para placas comparativas a espessura do adsorvente foi de 0,25mm; para as preparativas, foi de 1mm. Para

revelação foi utilizada primeiramente irradiação UV nos comprimentos de onda de 254 e 366nm, seguida por nebulização com os reveladores anisaldeído (Sigma) ou iodo platinado (Sigma). Após a aplicação do revelador as placas foram aquecidas a 100^{o}C por cinco minutos.

Para preparação das colunas utilizadas na cromatografia em coluna clássica (CCC) foi utilizada sílica gel (Merck) tipo 100 (70-230 mesh). Os eluentes utilizados foram hexano, acetato de etila e metanol, em diferentes proporções.

As análises em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foram realizadas em cromatógrafo Shimadzu, modelo SCL-10AVP, equipado com detector de arranjo de diodos UV-Vis DAD Shimadzu, modelo SPD-M10AVP, injetores manual e automático e sistema de integração computadorizada com software CLASS-VP. Foi utilizada coluna analítica C18 (25cm x 4,6mm; 5µm) modelo SUPELCO SIL LC-18 (Supelco). Os eluentes utilizados foram acetonitrila (ACN) e água, ambos acidificados com ácido fórmico a 5%.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos através dos espectrofotômetros BRUKER DPX 300, BRUKER DRX 400 e BRUKER DRX 500, operando em, respectivamente, 300, 400 e 500MHz para ^{1}H e 75, 100 e 125MHz para ^{13}C.

Medidas de rotação óptica foram adquiridas em polarímetro digital modelo DIP-370 (Jasco), e as amostras analisadas foram preparadas com acetato de etila grau CLAE.

Obtenção do material biológico

O material algal utilizado para estabelecimento do cultivo in vitro foi coletado em junho/2007 na Praia Dura (23^{o}30´06,3´´S/ 45^{o}10´21,5´´W) (figura I.1) e Manguezal do Rio Escuro (23^{o}29´30,0´´S/ 45^{o}09´46,2´´W) (figura I.2), município de Ubatuba, litoral norte de São Paulo, por Cíntia Erbert, Ana Lígia Leandrini de Oliveira e Otávio P. da Rocha (FCFRP-USP) sob supervisão da Dra. Nair S. Yokoya (Instituto de Botânica - SP). Os espécimes obtidos, identificados pela Dra. Nair S. Yokoya, foram triados no laboratório da Seção de Ficologia do Instituto de Botânica – SP e transportados para o Laboratório de Química Orgânica do Ambiente Marinho – Câmara de Cultivo de Algas, Departamento de Física e Química, FCFRP-USP. Material testemunha das espécies coletadas foi depositado no herbário SP (Instituto

de Botânica – SP), sob os números de registro SP 365677, SP 371456, SP365678 e SP 371443.

Para o isolamento de micro-organismos, amostras de *Bostrychia radicans* (costão rochoso e manguezal) e *B. tenella* (costão rochoso) foram coletadas nos mesmos locais em setembro/2008 por Cíntia Erbert, Ana Lígia Leandrini de Oliveira e Débora Rodriguez Munhoz e identificadas pela Dra. Nair S. Yokoya (Instituto de Botânica – SP).

Para obtenção dos perfis cromatográficos das algas, amostras de *Bostrychia radicans* (costão rochoso e manguezal), *B. tenella* (costão rochoso), *B. montagnei* (costão rochoso) e *B. calliptera* (costão rochoso e manguezal) foram coletadas em dezembro/2009 por Cíntia Erbert, Ana Lígia Leandrini de Oliveira, Débora Rodriguez Munhoz e Rafael de Felício e identificadas pela Dra. Nair S. Yokoya (Instituto de Botânica – SP).

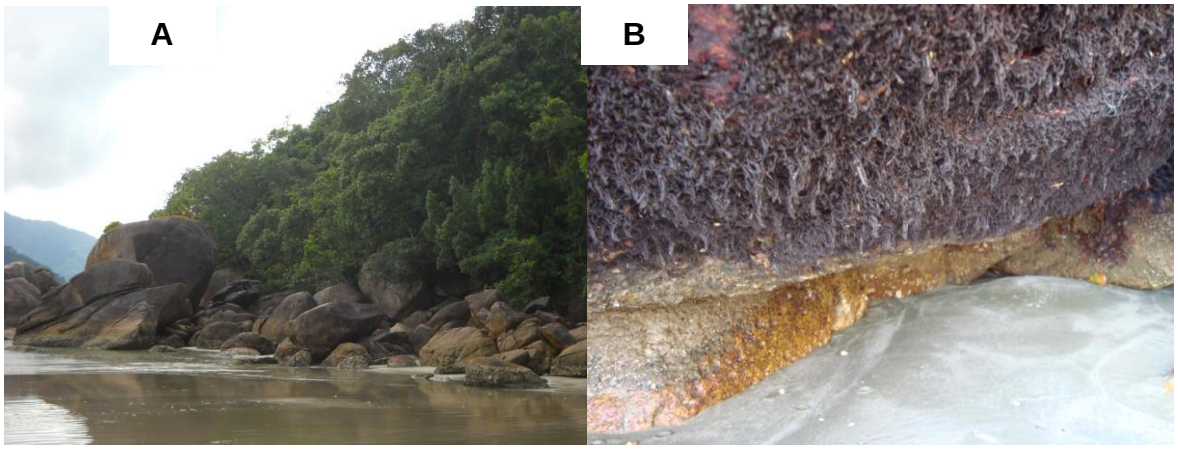

Figura I.1. **A:** Aspecto geral da praia Dura, Ubatuba/SP. **B:** Detalhe de rocha colonizada por diferentes espécies de *Bostrychia*.

Figura I.2. **A:** Aspecto geral do Manguezal do Rio Escuro, Ubatuba/SP. **B:** Detalhe de espécies de *Bostrychia* crescendo sobre ramos de árvores da região.

CONCLUSÕES

Embora o objetivo inicial de estabelecimento e manutenção de cultivo in vitro de espécies de *Bostrychia* não tenha sido alcançado, esse fato reforça a importância e a necessidade de coletas periódicas de material fresco para dar continuidade ao estudo químico do gênero. Por outro lado, as dificuldades encontradas foram um incentivo na busca de fontes alternativas e promissoras de compostos bioativos, resultando no isolamento de linhagens fúngicas.

O isolamento e estudo dos fungos endofíticos, além de proporcionar o conhecimento prático de técnicas de microbiologia, aumenta as informações acerca dessas associações tão pouco conhecidas e exploradas. Também permite observações e inferências acerca do papel de cada organismo dessa associação na produção dos metabólitos secundários. O cultivo de linhagens selecionadas e preferencialmente identificadas também promove um melhor conhecimento não só do perfil químico de cada organismo, mas também de suas estratégias de sobrevivência sob diferentes condições.

A identificação das linhagens por métodos moleculares e/ou micro e macroscópicos é de grande importância para o avanço dos estudos químicos e biológicos, uma vez que permite a comparação com dados de literatura e um melhor direcionamento dos objetivos.

Com relação aos compostos isolados e identificados, embora nenhum deles seja inédito algumas características dão importância à sua descrição. Para o dicerandrol C, esta é a primeira referência de isolamento desse composto a partir de um organismo marinho. A determinação de ácido micofenólico a partir de *Phomopsis longicolla* também se mostra peculiar, uma vez que esse composto, embora comum em fungos do gênero *Penicillium*, nunca foi reportado como produzido por *Phomopsis*. Sendo uma substância de grande importância, com forte atividade imunosupressora e utilizada em transplantes de órgãos e tratamento de doenças auto-imunes, a descoberta de uma nova fonte representa um resultado bastante promissor. Do ponto de vista quimiotaxonômico também é uma informação importante, uma vez que a presença de ácido micofenólico é considerado um marcador dentro do gênero *Penicillium* (LARSEN et al., 2005), e sua presença em

espécies de *Phomopsis* não seria esperada.

A 18-dioxicitocalasina H, também isolada de *Phomopsis,* faz parte das citocalasinas, um grupo de metabólitos fúngicos reconhecidos por potencial atividade biológica, descobertos em 1964. A citocalasina H foi isolada primeiramente de *Phomopsis paspali* endófito de *Paspalum scrobilum*, um cereal consumido na Índia, e mostrou atividade em nível de sistema nervoso central (SIGMA-ALDRICH). Este grupo de metabólitos tornou-se disponível comercialmente na década de 70, advindo desse fato a importância de seu isolamento e descrição.

A partir de *Penicillium brevicompactum* foi isolado mais uma vez ácido micofenólico e seu derivado metilado, metabólitos comuns dentro do gênero mas com importante aplicação, conforme já discutido.

A importância da determinação do ácido micofenólico e da citocalasina, embora não sejam compostos inéditos dentro do ambiente marinho, provém da possibilidade de otimização de sua produção a partir do cultivo em diferentes condições. Os meios escolhidos neste trabalho não apresentaram resultados satisfatórios nesse sentido, mas modificações nas condições experimentais poderão propiciar um cenário mais positivo.

Os ensaios antimicrobianos confirmaram o potencial antibiótico do dicerandrol C, que apresentou valores de CIM menores que os reportados em literatura para *Staphylococcus saprophyticus* (WAGENAAR; CLARDY, 2001), além de significativa atividade também frente a *S. aureus*, não referida anteriormente. Ensaios de inibição da degranulação de mastócitos e de atividade citotóxica também apresentaram resultados positivos e promissores com relação ao dicerandrol.

Ainda com relação aos ensaios biológicos, extratos de algas marinhas mostraram discreto potencial de inibição da degranulação mastócita e de atividade citotóxica, e esses resultados indicam que ensaios posteriores, com substâncias isoladas dessas frações, poderiam apresentar atividade mais significante.

Até o momento, pode-se concluir que o estudo químico e biológico do gênero *Bostrychia* e fungos endofíticos associados, projeto que vem sendo desenvolvido pelo grupo do Laboratório de Química Orgânica do Ambiente Marinho, sob coordenação da Profa. Dra. Hosana Maria Debonsi, apresenta resultados significativos e promissores na área de produtos naturais.

REFERÊNCIAS

ANDRIANASOLO, E.H.; FRANCE, D.; CORNELL-KENNON, S.; GERWICK, W.H. DNA methyl transferase inhibiting halogenated monoterpenes from the Madagascar red marine alga *Portieria hornemannii*. **Journal of Natural Products,** v. 69, p. 576-579, 2006.

ANGELL, S.; BENCH, B.J.; WILLIAMS, H.; WATANABLE, C.M.H. Pyocyanin isolated from a marine microbial population: synergistic production between two distinct bacterial species and mode of action. **Chemistry & Biology**, v. 13, p. 1349-1359, 2006.

ANKISETTY, S.; NANDIRAJU, S.; WIN, H.; PARK, Y.C.; AMSLER, C.D.; MCCLINTOCK, J.B.; BAKER, J.A.; DIYABALANAGE, T.K.; PASARIBU, A.; SINGH, M.P.; MAIESE, W.M.; WALSH, R.D.; ZAWOROTKO, M.J.; BAKER, B.J. Chemical investigation of predator-deterred macroalgae from the Antarctic Península. **Journal of Natural Products**, v. 67, n. 8, p. 1295-1302, 2004.

ARAÚJO, L.W.; LIMA, S.O.A.; AZEVEDO, L.J.; MARCON, J.; SOBRAL, K.J.; LAVACA, T.P. **Manual: isolamento de micro-organismos endofíticos**. 1ª. Ed. Piracicaba: ESALQ, 2002.

ARDESTANI, F.; FATEMI, S.S.; YAKHCHALI, B.; HOSSEYN, G.N. Evaluation of mycophenolic acid production by *Penicillium brevicompactum* MUCL 19011 in batch and continuous submerged cultures. **Biochemical Engineering Journal**, v. 50, 99–103, 2010.

ARINOBU, Y.; IWASAKI, H.; AKASHI, K. Origin of basophils and mast cells. **Allergology International**, v. 58, p. 21-28, 2009.

BHAKUNI, D.S.; RAWAT, D.S. **Bioactive marine natural products**. Nova Delhi: Anamaya, 2005.

BAROODY, F.M. Allergic rhinitis: broader disease effects and implications for management. **Otolaringology-Head and Neck Surgery**, v. 128, p. 616-631, 2003.

BARREIRO, E.J.; BOLZANI, V.S. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Química Nova**, v. 32, p. 679-688, 2009.

BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.M. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. Porto Alegre: Artmed, 2008.

BARSUMIAN, E.L.; CHAVIVA, I.; PETRINO, M.G.; SIRAGANIAN, R.P. Ig-E induced histamine release from rat basophilic leukemia cell lines: isolation of releasing and nonreleasing clones. **European Journal of Immunology**, v. 11, p. 317-323, 1981.

BARTMAN, C.D.; DOERFLER, D.L.; BIRD, B.A.; REMALEY, A.T.; PEACE, J.N.; CAMPBELL, I.M. Mycophenolic acid production by *Penicillium brevicompactum* on solid media. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 41, p. 729-736, 2008.

BENO, M.A.; COX, R.H.; WELLS, J.M.; COLE, R.J.; KIRKSEY, J.W.; CHRISTOPH, G.G. Structure of a New [l l]Cytochalasin, Cytochalasin H or Kodo-cytochalasin-I. **Journal of the Americam Chemical Society**, v. 99, p. 4123-4130, 1977.

BERGMANN, W.; FEENEY, R.J. Contributions to the study of marine products. XXXII. The nucleosides of sponges I. **Journal of Organic Chemistry**, v. 16, n. 6, p. 981-87, 1951.

BERGMANN, W.; BURKE, D.C.J. Contributions to the study of marine products. XXXIX. The nucleosides of sponges III. Spongothymidine and Spongouridine. **Journal of Organic Chemistry**, v. 20, n. 11, p. 1501-07, 1955.

BERLINCK, R.G.S.; HADJU, E.; ROCHA, R.M.; OLIVEIRA, J.H.H.L.; HERNANDEZ,

I.L.C.; SELEGHIM, A.C.G.; ALMEIDA, E.V.R.; NUÑEZ, C.V.; MURICY, G.; PEIXINHO, S.; PESSOA, C.; MORAES, M.O.; CAVALCANTI, B.C.; NASCIMENTO, G.G.F.; THIEMANN, O.; SILVA, M.; SOUZA, A.O.; SILVA, C.L.; MINARINI, P.R.R. Challenges and rewards of research in marine natural products chemistry in Brazil. **Journal of Natural Products**, v.67, n.3, p. 510-522, 2004.

BLUNT, J.W.; COPP, B.R.; HU, W.P.; MUNRO, M.H.G.; NORTHCOTE, P.T.; PRINSEP, M.R. Marine natural products. **Natural Products Reports**, v.24, p. 31-86, 2007.

BLUNT, J.W.; COPP, B.R.; HU, W.P.; MUNRO, M.H.G.; NORTHCOTE, P.T.; PRINSEP, M.R. Marine natural products. **Natural Products Reports**, v.25, p. 35-94, 2008.

BLUNT, J.W.; COPP, B.R.; HU, W.P.; MUNRO, M.H.G.; NORTHCOTE, P.T.; PRINSEP, M.R. Marine natural products. **Natural Products Reports**, v.26, p. 170-244, 2009.

BORGES, W.S. BORGES, K.B.; BONATO, P.S.; PUPO, M.T. Endophytic fungi: natural products, enzymes and biotransformation reactions. **Current Organic Chemistry**, v. 13, p. 1137-1163, 2009.

BUGNI, T.S.; IRELAND, C.M. Marine-derived fungi: a chemically and biologically diverse group of microorganisms. **Natural Products Reports**, v. 21, p. 143-163, 2004.

BULLINGHAM, R.E.S.; NICHOLLS, A.J.; KAMM, B.R. 1998. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. **Clinical Pharmacokinet**, v. 34, p. 429-455.

BUSSABAN. B.; LUMYONG, S.; LUMYONG, P.; MCKENZIE, E.H.C.; HYDE, K.D.

Endophytic fungi from *Amomum siamense*. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 47, p. 943–948, 2001.

BUTLER, M.S. The role of natural product chemistry in drug discovery. **Jornal of Natural Products**, v. 67, p. 2141–2153, 2004.

BUTLER, M.S. Natural products to drugs: natural product-derived compounds in clinical trials. **Natural Products Reports**, v. 25, p. 475-516, 2008.

CANNON, P.F.; SIMMONS, C.M. Diversity and host preference of leaf endophytic fungi in the Iwokrama Forest Reserve, Guyana. **Mycologia**, v. 94, p. 210–220, 2002.

CARDOZO, K.H.M.; GUARATINI, T.; BARROS, M.P.; FALCÃO, V.R.; TONON, A.P.; LOPES, N.P.; CAMPOS, S.; TORRES, M.A.; SOUZA, A.O. COLEPICOLO, P.; PINTO, E. Metabolites from algae with economical impact. **Comparative Biochemistry and Physiology, Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 146C, p. 60-78, 2007.

CARROLL, G. Fungal endophytes in stems and leaves: from latent pathogen to mutualistic symbiont. **Ecology**, v. 69, p. 2-9, 1988.

CARVALHO, L.R.; ROQUE, N.F. Fenóis halogenados e/ou sulfatados de macroalgas marinhas. **Química Nova**, v. 23, n. 6, p. 757-764, 2000.

CASTELLANI, A. Further researches on the long viability and growth of many pathogenic fungi and some bacteria in sterile distilled water. **Mycopathologia et mycologia applicata**, v. 20, p. 1-6, 1963.

CHAESUNG, L.; KIM, J.; CHOI, J.N.; PONNUSAMY, K.; JEON, Y.; KIM, S.; KIM, J.G.; LEE, C.H. Identification, Fermentation, and Bioactivity Against Xanthomonas oryzae of Antimicrobial Metabolites Isolated from *Phomopsis longicolla* S1B4. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 20(3), p.

494–500, 2010.

CHEN, T.S.; DOSS, G.A.; HSU, A.; HSU, A.; LINGHAM, R.B.; WHITE, R.F.; MONAGHAN, R.L. Microbial transformation of L-696,474, a novel cytochalasin as an inhibitor of HIV-1 protease. **Journal of Natural Products**, v. 56, p. 755-761, 1993.

CHRISTIAN, O.E.; COMPTON, J.; CHRISTIAN, K.R.; MOOBERRY, S.L.; VALERIOTE, F.A.; CREWS, P. Using jasplakinolide to turn on pathways that enable the isolation of new chaetoglobosins from *Phomopsis asparagi*. **Journal of Natural Products**, v. 68, p. 1592-1597, 2005.

CLARDY, J.; FISCHBACH, M.A.; WALSH, C. New antibioticals from bacterial natural products. **Nature Biotechnology**, v. 24, p. 1541-1550, 2006.

CLARDY, J.; WALSH, C.. Lessons from natural molecules. **Nature**, v. 432, p. 829-837, 2004.

COLLADO-VIDES, L.; GÓMEZ-ALCARAZ, G.; RIVAS-LECHUGA, G.; GÓMEZ-GUTIERREZ, V. Simulation of the clonal growth of *Bostrychia radicans* (Ceramiales – Rhodophyta) using Lindenmayer systems. **BioSystems**, v.42, p. 19-27, 1997.

COSTA-LOTUFO, L.V.; WILKE, D.V.; JIMENEZ, P.C.; EPIFANIO, R.A. Organismos marinhos como fonte de novos fármacos: históricos & perspectivas. **Química Nova**, v. 32, n.3, p. 703-716, 2009.

CUETO, M.; JENSEN, P.R.; KAUFFMAN, C.A.; FENICAL, W.; LOBKOVSKY, E.; CLARDY, J. Pestalone, a new antibiotic produced by a marine fungus in response to bacterial challenge **Journal of Natural Products**, v. 64, p. 1444-1446, 2001.

DEBONSI-NAVICKIENE, H.M..; CARVALHO, L.R.; LAGO, J.H.; FURLAN, M.;

CAVALHEIRO, A.J.; OLIVEIRA, J.E.; ALÉCIO, A.C.; ZOCOLO, G.J.; NUNES, J.M.C.; FUJII, M.T. Triterpenic compound corroborates taxonomic position of *Condrophycus furcatus* (Ceramiales, Rhodophyta) from Brazil. **XIXth international Seaweed Symposium**, Japan, 2007.

DE CRECY, E.; JARONSKI, S.; LYONS, B.; LYONS, T.J.; KEYHANI, N.O. Directed evolution of a filamentous fungus for thermotolerance. **BMC Biotechnology**, v. 9, p. 74, 2009. Disponível em http://www.biomedcentral.com/1472-6750/9/74

DEMAIN, A.L.; SANCHEZ, S. Microbial drug discovery: 80 years of progress. **The Journal of Antibiotics**, v. 62, p. 5-16, 2009.

DIRETÓRIO DOS GRUPOS DE PESQUISA DO CNPQ. HTTP://www.dgp.cnpq.br/buscaoperacional/, acessada em outubro/2009. Base corrente: grupo; palavra-chave: produtos naturais marinhos.

DUARTE, M.E.R.; NOSEDA, M.G.; NOSEDA, M.D.; TULIO, S.; PUJOL, C.A.; DAMONTE, E.B. Inhibitory effect of sulfated galactans from the marine red alga *Bostrychia montagnei* on herpes simplex virus replication *in vitro*. **Phytomedicine,** v. 8, p. 53-58, 2001.

DUARTE, M.E.R.; NOSEDA, M.D.; CARDOSO, M.A.; TÚLIO, S.; CEREZO, A.S. The structure of a galactan sulfate from the red seaweed *Bostrychia montagnei*. **Carbohydrate Research**, v. 337, n.12, p. 1137-1144, 2002.

DURAN, R.; CARY, J.W.; CALVO, A.M. Role of the osmotic stress regulatory pathway in morphogenesis and secondary metabolism in filamentous fungi. **Toxins**, v. 2, p. 367-381, 2010.

EDWARDS, P. 1970. Illustrated guide of seaweeds and sea grasses in vicinity of Porto Arkansas, Texas. **Contributions in Marine Science 15**: 1-228.

EL-BEIH, A.A.; KATO, H.; OHTA, T.; TSUKAMOTO, S. (3R, 4aR, 5S, 6R)-6-hydoxy-5-methylramulosin: a new ramulosin derivative from a marine-derived sterile mycelium. **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, v. 55, p. 953-954, 2007.

ELIAS, B.C.; SAID, S.; ALBUQUERQUE, S.; PUPO, M.T. The influence of culture conditions on the biosynthesis of secondary metabolites by *Penicillium verrucosum* Dierck. **Microbiological Research**, v. 161, p. 273-280, 2006.

ESPOSITO, E.; AZEVEDO, J.L. **Fungos: uma introdução à biologia, bioquímica e biotecnologia.** EDUCS: Caxias do Sul, 2004.

FARR, D.F.; CASTLEBURRY, L.A.; ROSSMAN, A.Y.; PUTNAM, M.L. A new species of *Phomopsis* causing twig dieback of *Vaccinium vitis-idaea* (lingonberry). **Mycological Research**, v. 106, n. 6, p. 745-752, 2002.

FELÍCIO, R.; DEBONSI, H.D.; YOKOYA, N.S. 4-(hidroximetil)-benzenossulfonato de potássio: metabólito inédito isolado da alga marinha *Bostrychia tenella* (Rhodomelaceae, Ceramiales). **Química Nova**, v. 31, n. 4, p. 837-839, 2008.

FELÍCIO, R. **Produtos naturais marinhos: identificação de metabólitos fenólicos halogenados na macroalga *Bostrychia tenella* (Rhodomelaceae, Rhodophyta) e potencial biológico de micro-organismos endofíticos associados**. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), 2010.

FELÍCIO, R.; ALBUQUERQUE, S.; YOUNG, M.C.M.; YOKOYA, N.S.; DEBONSI, H.M. Trypanocidal, leishmanicidal and antifungal potential from marine red alga *Bostrychia tenella* J. Agardh (Rhodomelaceae, Ceramiales). **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 52, p. 763-769, 2010.

FERREIRA, E.G.; WILKE, D.V.; JIMENEZ, P.C.; PORTELA, T.A.; SILVEIRA, E.R.; HAJDU, E.; PESSOA, C.; MORAES, M.O.; COSTA-LOTUFO, L.V. Cytotoxic

activity of hydroethanolic extracts of sponges (Porifera) collected at Pedra da Risca do Meio Marine State Park, Ceará State, Brazil. In: Custódio, M.R.; Lôbo-Hajdu, G.; Hajdu, E.; Muricy, M. (Org.). **Porifera Research: Biodiversity, Innovation and Sustainability.** 1 ed. Rio de Janeiro: Museu Nacional, v. 28, p. 313-318, 2007.

FISHER, P.J., PETRINI, O.; PETRINI; L.E.; SUTTON, B.C. Fungal endophytes from the leaves and twigs of *Quercus ilex* L. from England, Majorca and Switzerland. **New Phytology**, v. 27, p. 133–137, 1994.

FLODIN, C.; WHITFIELD, F.B. 4-Hydroxybenzoic acid: a likely precursor of 2,4,6-tribromophenol in *Ulva lactuca*. **Phytochemistry**, v.51, n.2, p. 249-255, 1999.

FULLER, R.W.; CADELLINA, J.H.; KATO, Y.; BRINEN, L.S.; CLARDY, J.; SNADER, K.M.; BOYD, M.R. A pentahalogenatade monoterpene from the red algae *Portieria hornemannii* produces a novel cytotoxicity profile against a diverse panel of human tumor cell lines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 35, p. 3007-3011, 1992.

FRANSCESCHINI, I.M.; BURLIGA, A.L.; REVIERS, B.; PRADO, J.F.; RÉZIG, S.H. **Algas – uma abordagem filogenética, taxonômica e ecológica**. Porto Alegre: ARTMED, 2010.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N.P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, v. 30, p. 374-381, 2007.

GRANBERG, M.; FOWLER, C.J.; JACOBSON, S.O. Effects of the cannabimimetic fatty acid derivatives 2-arachidonoyglycerol, anandamide, palmitoylrthanolamide and methanandamide upon IgE-dependent antigen-induced β-hexosaminidase, serotonin and TNF-α release from rat RBL-2H3 basophilic leukaemia cells. **Naunyn-Schmiedebergs Archives of**

Pharmacology, v. 364, p. 66-73, 2001.

GUANATILAKA, A.A.L. Natural products from plant-associated microorganisms: distribution, structural diversity, bioactivity, and implications of their occurrence. **Journal of Natural Products**, v. 69, p. 509-526, 2006.

GUIMARÃES, D.O. **Produtos naturais de fungos endofíticos associados a espécies de Asteraceae e ensaio antibiótico no modelo de infecção em *Caenorhabdits elegans*.** Tese de Doutorado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), 2009.

HARVEY, A.L. Natural products in drug discovery. **Drug Discovery Today**, v. 13, p. 894-901, 2008.

HAWKSWORTH, D.L. The fungal dimension of Biodiversity: magnitude, significance, and conservation. **Mycological Research**, v.95, p. 641-655, 1991.

HAY, M. E. Marine chemical ecology: what's known and what's next? **Journal of Experimental Marine Biology and Ecology**, v. 200, n. 1, p. 103-134, 1996.

HESTER, R.E.; HARRISON, R.M. **Chemistry in the marine environment**. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2000.

HOBBS, T.W.; SCHMITTHENNER, A.F.; KUTER, G.A. A new *Phomopsis* species from soybean. **Mycologia**, v. 77, p. 535-544, 1985.

HOOG, G.S.; VICENTE, V.; CALIGIORNE, R.B.; KANTARCIOGLU, S.; TINTELNOT, K.; VAN DEN ENDE, A.H.G.; HAASE, G. Species diversity and polymorphism in the *Exophiala spinifera* clade containing opportunistic black yest-like fungi. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 41, p. 4767-4778, 2003.

HYDE, K.D.; JONES, E.B.J.; LEAÑO, E.; POINTING, S.B.; POONYTH, A.D.; VRIJMOED, L.L.P. Role of fungi in marine ecosystems. **Biodiversity and Conservation,** v. 7, p. 1147-1161, 1998.

IANORA, A.; BOERSMA, M.; CASOTTI, R.; FONTANA, A.; HARDER, J.; HOFFMAN, F.; PAVIA, H.; POTIN, P.;POULET, S.A.; TOTH, G. New trends in marine chemical ecology. **Estuaries and Coasts**, v. 29, p. 531-551, 2006.

ISAKA, M.; JATURAPAT, A.; RUKSEREE, K.; DANWISETKANJANA, K. Phomoxanthones A and B, novel xanthones dimers from the endophytic fungus *Phomopsis* species. **Journal of Natural Products**, v. 64, n. 8, p. 1015-1018, 2001.

JHA, R.K.; ZI-RONG, X. Biomedical compounds from marine organisms. **Marine Drugs**, v. 2, p. 123-146, 2004.

JIMENEZ, P.C.; FORTIER, S.C.; LOTUFO, T.M.C.; PESSOA, C.; MORAES, M.O.DE & COSTA-LOTUFO, L.V. Biological activity in extracts of ascidians (Tunicata Ascidiacea) from the northeastern Brazilian coast. **Journal of Experimental Marine Biology and Ecology**, v.287, n.1, p. 93-101, 2003.

JONES, E.B.G.; STANLEY, S.J.; PINRUAN, U. Marine endophyte sources of new chemical natural products: a review. **Botanica Marina**, v. 51, p. 163-170, 2008.

KARSTEN, U.; WEST, J.A.; ZUCARELLO, G. Polyol content of *Bostrychia* and *Stictosiphonia* (Rhodomelaceae, Rhodophyta) from field and culture. **Botanica Marina**, v. 35, p. 11-19, 1992.

KARSTEN, U.; WEST, J.A.; ZUCARELLO, G.; KIRST, G.O. Physiological ecotypes in the marine algae *Bostrychia radicans* (Ceramiales, Rhodophyta) from the east coast of the U.S.A. **Journal of Phycology**, v. 30, p. 174-182, 1994.

KARSTEN, U.; SAWALL, T.; WEST, J.; WIENCKE, C. Ultraviolet sunscreen compounds in epiphytic red algae from mangroves. **Hydrobiologia**, v. 432, p. 159-171, 2000.

KARSTEN, U.; GORS, S.; EGGERT, A.; WEST, J. A. Trehalose, digeneaside, and

floridoside in the Florideophyceae (Rhodophyta) – a reevaluation of its chemotaxonomic value. **Phycologia**, v. 46, p. 143-50, 2007.

KATAGIRI, K.; MATSUURA, S. Antitumor activity of gytoghalasin D. **Journal of**

KAWA, T.; TAKEDA, K.; HARADA, S. HATTA, T. MORIGUCHI, J.; MIKI, S.; MORIMOTO, S.; ITOH, H.; NAKATA, T.; SASAKI, S.; NAKAGAWA, M. The role of the hypothalamic nitric oxide in the pressor responses elicited by acute environmental stress in awake rats. **Life Sciences**, v. 72, p. 2427-2428, 2003.

KIMIYA, T.; OHTANI, K.; SATOH, S.; ABE, Y.; OGITA, Y.; KAWAKITA, H. HAMADA, H.; KONISHI, Y.; KUBOTA, S.; TOMINAGA, A. Inhibitory effects of edible marine algae extracts on degranulation of RBL-2H3 cells and mouse eosinophils. **Fisheries Science**, v. 74, p. 1157-1165, 2008.

KINGHORN, D.A. Drug discovery from natural products. Em: LEMKE, T.L.; WILLIAMS, D.A. **Foye´s principles of medicinal chemistry**. 6a.ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p. 12-25.

KING, R.J. & PUTTOCK, C.F. Morphology and Taxonomy of *Bostrychia* and *Stictosiphonia* (Rhodomelaceae/Rhodophyta). **Australian Systematic Botany**, v. 2, p. 1-73, 1989.

KIJOA, A.; SAWANGWONG, P. Drugs and Cosmetics from the Sea. **Marine Drugs**, v. 2, p. 73-82, 2004.

KJER, J.; DEBBAB, A.; ALY, A.H. & PROKSCH, P. Methods for isolation of marine-derived endophytic fungi and their bioactive secondary products. **Nature Protocols**, v. 5, n.3, p. 479-490, 2010.

KNEILLING, M.; RÖCKEN, M. Mast cells: novel clinical perspectives from recent insights. **Experimental Dermatology**, v. 18, p. 488-496, 2009.

KOBAYASHI, H.; MEGURO, S.; YOSHIMOTO, T.; NAMIKOSHI, M. Absolute

structure, biosynthesis, and anti-microtubule activity of phomopsidin, isolated from a marine-derived fungus *Phomopsis* sp. **Tetrahedron** v. 59, p. 455-459, 2003.

KOHLMEYER, J. Revisions and descriptions of algicolous marine fungi. **Journal of Phytopatology**, v. 63, p. 342-363, 1968.

KOHLMEYER, J. & KOHLMEYER, E. **Marine Mycology: The Higher Fungi**. London: Academic Press, 1979.

KOHLMEYER, J.; VOLKMANN-KOHLMEYER, B. Marine ascomycetes from algae and animal hosts. **Botanica Marina**, v. 46, p. 285-306, 2003.

KRAFT, G.T. Rhodophyta, morphology and classification. Em: LOBBAN, C.S.; WYNNE, M.J. (eds). **The Biology of Seaweeds.** Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1981. p. 6-51.

KREMER, B.P. Distribution of alditols in the genus *Bostrychia*. **Biochemical and Systematics Ecology**, v. 4, p. 139-141, 1976.

KUMAR, S.; TAMURA, K.; NEI, M. MEGA3: Integrated software for molecular evolutionary genetics analysis and sequence alignment. **Briefings in Bioinformatics**, v.5, p. 150-153, 2004.

KURAMOTO, M.; ARIMOTO, H.; UEMURA, D. Bioactive alkaloids from the sea: a review. **Marine Drugs**, v. 2, p. 39-54, 2004.

LAMB, B.C.; MANDAOKAR, S.; BAHSOUN, B.; GRISHKAN, I.; NEVO, E. Differences in spontaneous mutation frequencies as a function of environmental stress in soil fungi at “Evolution Canyon,” Israel. **PNAS**, v. 105, p. 5792-5796, 2008.

LARSEN, T.O.; SMEDSGAARD, J.; NIELSEN, K.F.; HANSEN, M.E.; FRISVAD, J.C. Phenotypic taxonomy and metabolite profiling in microbial drug discovery. **Natural Products Reports**, v. 22, p. 672-695, 2005.

LOGUERCIO-LEITE, C. Taxonomia dos fungos. Em: ESPOSITO, E.; AZEVEDO, J.L. (orgs) **Fungos: uma introdução à biologia, bioquímica e biotecnologia.** EDUCS: Caxias do Sul, 2004.

LONG, R.A.; AZAM, F. Connecting plant-microbial interactions above and belowground: a fungal endophyte affects decomposition. **Oecologia**, v. 145, p. 595-604, 2001.

LOURENÇO, S.O.; MARQUES JR, A.N. Produção Primária Marinha. Em: PEREIRA, R.C.; SOARES-GOMES, A. (orgs) **Biologia Marinha**. Rio de Janeiro: Interciência, 2002, p. 195-227.

MACCHERONI,Jr, W.; ARAÚJO, W.L.; LIMA, A.O.S. Ecologia: habitat e interações fúngicas com plantas, animais, fungos e bactérias. Em: ESPOSITO, E.; AZEVEDO, J.L. (orgs) **Fungos: uma introdução à biologia, bioquímica e biotecnologia.** p.451-490. EDUCS: Caxias do Sul, 2004.

MATSUDA, H.; MORIKAWA, T.; UEDA, K.; MANAGI, H.; YOSHIKAWA, M. Structural requirements of flavonoids for inhibition f antigen-induced degranulation, TNF-α e IL-4 production from RBL-2H3 cells. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 10, p. 3123-3128, 2002.

MAYER, M. S. **The Pharmacologist**, v.41, p. 159-162, 1999.

MAYER, A.M.S.; GUSTAFSON, K.R. Marine pharmacology in 2005-2006: antitumour and cytotoxic compounds. **European Journal of Cancer**, v.44, p. 2357-2387, 2008.

MAYER, A.M.S.; RODRÍGUEZ, A.D.; BERLINCK, R.G.S.; HAMANN, M.T. Marine pharmacology in 2005-6: marine compounds with anthelmintic, antibacterial, anticoagulant, antifungal, anti-inflamatory, antimalarial, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities, affecting the cardiovascular, immune

and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1790, p. 283-308, 2009.

MAYER, A.M.S.; GLASER, K.B.; CUEVAS, C.; JACOBS, R.S.; KEM, W.; LITTLE, R.D.; McINTOSH, J.M.; NEWMAN, D.J.; POTTS, B.C.; SHUSTER, D.E. The odyssey of marine pharmaceuticals: a current pipeline perspective. **Trends in Pharmacological Sciences**, v.31, p. 255-265, 2010.

McCLINTOCK, J.B.; BAKER, B.J. **Marine Chemical Ecology**. Boca Raton: CRC Press, 2001.

MITSUI, A.; SUZUKI, S. Immunosupressive effect of mycophenolic acid. **Journal of Antibiotics**, v. 22, p. 358-363, 1969.

MOLINSKI, T.F.; DALISAY, D.S.; LIEVENS, S.L.; SALUDES, J.P. Drug development from marine natural products. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 8, p. 69-85, 2009.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 16, p. 55-63, 1983.

MURALI, T.S.; SURYANARAYANAN, T.S.; GEETA, R. Endophytic *Phomopsis* species: host range and implications for diversity estimates. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 52, p. 673–680, 2006.

NAAL, R.M.Z.G.; TABB, J.; HOLOWKA, D.; BAIRD, B. In situ measurement of degranulation as a biosensor based on RBL-2H3 mast cells. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 20; p. 791-796, 2004.

NAMIKOSHI, M.; KOBAYASHI, H.; YOSHIMOTO, T.; MEGURO, S.; AKANO, K. Isolation and characterization of bioactive metabolites from marine-derived filamentous fungi collected from tropical and sub-tropical coral reefs. **Chemical**

and Pharmaceutical Bulletim, v. 48, n. 10, p. 1452-57, 2000.

NDAGIJIMANA, M.; CHAVES-LÓPEZ, C.; CORSETTI, A.; TOFALO, R.; SERGI, M.; PAPARELLA, A.; GUERZONI, M.E.; SUZZI, G. Growth and metabolites production by *Penicillium brevicompactum* in yoghurt. **International Journal of Food Microbiology**, v. 127, 276–283, 2008.

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M. Advanced preclinical trials of natural products and related compounds from marine sources. **Current Medicine Chemistry**, v.11, n. 13, p. 1693-1713, 2004.

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. **Journal of Natural Products**, v.70, n.3, p. 461-477, 2007.

NCCLS - NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. NCCLS document M7-A6 - Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; NCCLS: Wayne, PA, 2003.

NIKOLAOU, E.; ANGRAFIOTI, I.; STUMPF, M.; QUINN, J.; STANSFIELD, I.; BROWN, A.J.P. Phylogenetic diversity of stress signalling pathways in fungi. BMC Evolutioary Biology, v. 9, p. 44, 2009. Disponível em: http://www.biomedcentral.com/1471-2148/9/44

NOSEDA, M.D.; TULIO, S.; DUARTE, M.E.R. Polysaccharides from the red seaweed *Bostrychia montagnei*: chemical characterization. **Journal of Applied Phycology**, v. 11, p. 35-40, 1999.

NYVALL, P. **Red algal starch metabolism: effects of endosymbionts and nutrients status on starch matabolising enzymes.** Tese de Doutorado, Stockholm University, 2000.

OH, D.C.; JENSEN, P.R.; KAUFFMAN, C.A.; FENICAL, W. Libertellenones A-D: induction of cytotoxic diterpenoid biosynthesis by marine microbial competition.

Biorganic & Medicinal Chemistry, V. 13, p. 5267-5273, 2005.

OH, D.C.; KAUFFMAN, C.A.; JENSEN, P.R.; FENICAL, W. Induced production of emericellamides A and B from de marine derived fungus *Emericella* sp. In competing co-culture. **Journal of Natural Products**, v. 70, p. 515-520, 2007.

OLIVEIRA, A.L.L. **Avaliação química e biológica de espécimes de *Bostrychia radicans* (Rhodomelaceae)**. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), 2009.

OLIVEIRA, A.L.L.; SILVA, D.B.; TURATTI, I.C.C.; YOKOYA, N.S.; DEBONSI, H.M. Volatile constituents of brazilian *Bostrychia* species (Rhodomelaceae) from mangrove and rocky shore. **Biochemical and Systematic Ecology**, v. 37, p. 761-765, 2009.

OLIVEIRA, E.C. **Introdução à Biologia Vegetal** (2a. ed), EDUSP: São Paulo, 2003.

ONDEYKA, J.; HENSENS, O.D.; ZINK, D.; BALL, R.; LINGHAM, R.B.; BILLS, G. L-696,474, a novel cytochalasin as an inhibitor of HIV-1 protease. II. Isolation and structure. **Journal of Antibiotics**, v. 45, p. 679-685, 1992.

OSONO, T. Phyllosphere fungi on leaf litter of *Fagus crenata*: occurrence, colonization, and succession. **Canadian Journal of Botany**, v. 80, p. 460–469, 2002.

OSTERHAGE, C,; KAMINSKY, R.; KÖNIG, G.M.; WRIGHT, A.D. Ascosalipyrrolidinone A, an antimicrobial alkaloid, from the obligate marine fungus *Ascophyta salicomiae*. **Journal of Organic Chemistry**, v. 65, p. 6412-6417, 2000.

PAUL, V.J.; PUGLISI, M.P.; RITSON-WILLIAMS, R. Marine chemical ecology. **Natural Products Reports**, v. 23, p. 153-180, 2006.

PEARSON, A.J.; SUN, H. An iron-promoted aldehyde-diene cyclocoupling reaction.

Journal of Organic Chemistry, v. 72, p. 7693-7700, 2007.

PEREIRA, R.C.; SOARES-GOMES, A. **Biologia Marinha**. Rio de Janeiro: Interciência, 2002.

PETTIT, R.K. Mixed fermentation for natural product drug discovery. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 83, p. 19-25, 2009.

PINTO, C.A.; SILVA, D.H.S.; BOLZANI, V.S.; LOPES, N.P.; EPIFANIO, R.A. Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. **Química Nova**, v.25, p. 45-61, 2002.

PISHCHANY, G.; McCOY, A.L.; TORRES, V.J.; KRAUSE, J.C.; CROWE-JR, J.E.; FABRY, M.E.; SKAAR, E.P. Specificity for human hemoglobin enhances *Staphylococcus aureus* infection. Cell Host & Microbe, v. 8, p. 544-550, 2010.

PONTIUS, A.; MOHAMED, I.; KRICK, A.; KÖNIG, G. Aromatic polyketides from marine algicolous fungi. **Journal of Natural Products**, v. 71, p. 272-274, 2008.

PUPO, M.T.; GALLO, M.B.C.; VIEIRA, P.C. Biologia química: uma estratégia moderna para a pesquisa em produtos naturais. **Química Nova**, v.30, n.6, p. 1446-1455, 2007.

REVIERS, B. **Biologia e Filogenia das Algas.** Porto Alegre: ARTMED, 2006.

REVIERS, B. Natureza e posição das “algas” na árvore filogenética do mundo vivo. Em: FRANSCESCHINI, I.M.; BURLIGA, A.L.; REVIERS, B.; PRADO, J.F.; RÉZIG, S.H. **Algas: uma abordagem filogenética, taxonômica e ecológica.** Porto Alegre: ARTMED, 2010.

RING, J.; KRÄMER, U.; SCHAFER, T.; BEHRENDT, H. Why are allergies increasing? **Current Opinion in Immunology**, v. 13, p. 701-708, 2001.

RÍOS, J.L.; RECIO, M.C. Medicinal plants and antimicrobial activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100, p. 80-84, 2005.

ROCHA, F.D.; SOARES, A.R.; HOUGHTON, P.J.; PEREIRA, R.C.; KAPLAN, M.A.C.; TEIXEIRA, V.L. Potential cytotoxic activity of some Brazilian seaweeds on human melanoma cells. **Phytotherapy Research**, v. 21, p. 170-175, 2007.

ROMMINGER, S. **Avaliação do potencial metabólico de linhagens de fungos isolados de uma espécie de alga marinha do gênero *Sargassum***. Dissertação de Mestrado, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2008.

ROVIROSA, J.; DIAZ-MARRERO, A.; DARIAS, J.; PAINEMAL, K.; SAN MARTIN, A. Secondary metabolites from marine *Penicillium brevicompactum*. **Journal of the Chilean Chemical Society**, v. 51, n. 1, p. 775 - 778, 2006.

RUKACHAISIRIKUL, V.; SOMMART, U.; PHONGPAICHIT, S.; SAKAYAROJ, J.; KIRTIKARA, K. Metabolites from the endophytic fungus *Phomopsis* sp. PSU-D15. **Phytochemistry**, v. 69, p. 783-87, 2008.

SCHERLACH, K.; HERTWECK, C. Triggering cryptic natural product biosynthesis in microorganisms. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 7, p. 1753-1760, 2009.

SCHULZ, B.; DRAEGER, S.; dela CRUZ, T.E.; RHEINHEIMER, J.; SIEMS, K.; LOESGEN, S.; BITZER, J.; SCHLOERKE, O.; ZEECK, A.; KOCK, I.; HUSSAIN, H.; DAÍ, J.; KROHN, K. Screening strategies for obtaining novel, biologically active, fungal secondary metabolites from marine habitats. **Botanica Marina**, v. 51, p. 219-234, 2008.

SLATTERY, M.; RAJBHANDARI, I.; WESSON, K. Competition-mediated antibiotic induction in the marine bacterium *Streptomyces tenjimariensis*. **Microbial Ecology**, v. 41, p. 90-96, 2001.

SOLLINGER, H.W.; DEIERHOI, M.H.; BELZER, F.O.; DIETHELM, A. RS-61443 A phase I clinical trial and pilot rescue study. **Transplantation**, v. 53, p. 428–432,

1992.

STROBEL, G.A. Endophytes as sources of bioactive products. **Microbes and Infection**, v. 5, n.6, p. 535-544, 2003.

STROBEL, G.A. ; DAISY, B. Bioprospecting for microbial endophytes and their natural products. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 67, p. 491-502, 2003.

STROBEL, G.A. ; DAISY, B. ; CASTILLO, U. ; HARPER, J. Natural products from endophytic microrganisms. **Journal of Natural Products**, v. 67 ; p. 257-268. 2004.

SUGIURA, Y. ; MATSUDA, K. ; YAMADA, Y. ; NISHIKAWA, M. ; SHIOYA, K. ; KATSUZAKI, H. ; IMAI, K. ; AMANO, H. Isolation of a new aanti-allergic phlorotannin, phlorofucofuroeckol-B, from an edible brown alga, *Eisenia arborea*. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v. 70, p. 2807-2811, 2006.

SUGIURA, Y. ; MATSUDA, K. ; YAMADA, Y. ; NISHIKAWA, M. ; SHIOYA, K. ; KATSUZAKI, H. ; IMAI, K. ; AMANO, H. Anti-allergic phlorotannins from the edible brown alga, *Eisenia arborea*. **Food Science Technology Research**, v. 13, p. 54-60, 2007.

TAKAHASHI, J.A.; LUCAS, E.M.F. Ocorência e diversidade estrutural de metabólitos fúngicos com atividade antibiótica. **Química Nova**, v. 31, n. 7, p. 1807-1813, 2008.

TAKEARA, R.; JIMENEZ, C.; WILKE, D.V.; MORAES, M.O.; PESSOA, C.; LOPES, N.P.; LOPES, J.L.C.; LOTUFO, T.M.C. ; COSTA-LOTUFO; L.V. Antileukemic effects of *Didemnum psammatodes* (Tunicata: Ascidiacea) constituents.

Comparative Biochemichal and Physiology, Part A, vol. 151, n. 3, p. 363-369, 2008.

TAN, R.X. ; ZOU, W.X. Endophytes : a rich source of functional metabolites. **Natural Products Reports**, v. 18, p. 448-459, 2001.

THAKUR, N.L. ; JAIN, R. ; NATALIO, F. ; HAMER, B. ; THAKUR, A.N. ; MÜLLER, W.E.G. Marine molecular biology : an emerging field of biological sciences. **Biotechnology Advances**, v.26, p. 233-245, 2008.

THOMPSON, J.D.; HIGGINS, D.G.; GIBSON, T.J.; CLUSTAL, W. Improving the sensitivity of progressive multiple alignment through sequence weighting, positions-specific gap penalties and weight matrix choice. **Nucleic Acids Research**, v. 22, p. 4673-4680, 1994.

TREE OF LIFE, 2010. http://tolweb.org/Rhodomelaceae/23531, acessado em 15 de outubro de 2010.

VAIRAPPAN, C.S.; SUZUKI, M.; ABE, T.; MASUDA, M. Halogenated metabolites with antibacterial activity from the Okinawan *Laurencia* species. **Phytochemistry**, v. 58, n.3, p. 517-523, 2001.

VIEGAS-JR, C.; BOLZANI, V.S.; BARREIRO, E.J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, p. 326-337, 2006.

VINOKUROVA, N. G.; IVANUSHKINA, N. E.; KOCHIKINA, G. A.; ARIBASAROV, M. U.; OZERSKAYA, S. M.; **Applied Biochemistry and Microbiology**, v. 41, p. 83-86, 2005.

WAGENNAR, M.M.; CORWIN, J.; STROBEL, G.; CLARDY, J. Three new cytochalasins produced by an endophytic fungus in the genus *Rhinocladiella*. **Journal of Natural Products**, v. 63, p. 1692 – 1695, 2000.

WAGENAAR, M.M.; CLARDY, J. Dicerandrols, new antibiotic and cytotoxic dimers

produced by the fungus *Phomopsis longicolla* isolated from an endangered mint. **Journal of Natural Products**, v. 64, 1006-1009, 2001.

WATSON, S.B.; CRUZ-RIVERA, E. Algal chemical ecology: an introduction to the special issue. **Phycologia**, v. 42, n. 4, p. 319-323, 2003.

WEST, J.A.; ZUCCARELLO, G.C. Biogeography of sexual and asexual populations in *Bostrychia moritziana* (Rhodomelaceae, Rhodophyta). **Phycological Research**, v. 47, p. 115-123, 1999.

WEST, J.A.; ZUCARELLO, G.C.; HOMMERSAND, M.; KARSTEN, U.; GÖRS, S. Observations on *Bostrychia radicosa* comb. nov. (Rhodomelaceae, Rhodophyta). **Phycological Research**, v. 54, p. 1-14, 2006.

WEST, J.A.; HOMMERSAND, M.; ZUCARELLO, G.C. Morphology and reproduction of *Bostrychia pinnata* (Rhodomelaceae, Ceramiales) in laboratory culture. **Phycological Research**, v. 49, p. 285-297, 2001.

WILSON, S.M.; PICKETT-HEAPS, J.D.; WEST, J.A. Fertilization and the cytoskeleton in the red alga *Bostrychia moritziana* (Rhodomelaceae, Rhodophyta). **European Journal of Phycology**, v. 37, p. 509-522, 2002.

WISE, M.L. Monoterpene biosynthesis in marine algae. **Phycologia**, v. 42, n. 4, p. 370-377, 2003.

WITHAKKER, R.H. New concepts of kingdoms of organisms. **Science**, v. 163, p. 150-160, 1969.

XU, Z.; YANG, S. Production of mycophenolic acid by *Penicillium brevicompactum* immobilized in a rotating fibrous-bed bioreactor. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 40, p. 623–628, 2007.

YOUNGS, H.L.; GRETZ, M.R.; WEST, J.A.; SOMMERFELD, M.R. The cell wall chemistry of *Bangia atropurpurea* (Bangiales, Rhodophyta) and *Bostrychia*

moritziana (Ceramiales, Rhodophyta) from marine and freshwater environments. **Phycological Research**, v. 46, n. 1, p. 63-73, 1998.

ZHU, T.J.; DU, L.; HAO, P.F.; LIN, Z.G.; GU, Q.Q. Citrinal A, a novel tricyclic derivative of citrinin, from an algicolous fungus *Penicillium* sp. i-1-1. **Chinese Chemical Letters**, v. 20, p. 917-920, 2009.

ZUCARELLO, G.C.; WEST, J. Phylogeography of the *Bostrychia calliptera – B. pinnata* complex (Rhodomelaceae, Rhodophyta) and divergence rates based on nuclear, mitochondrial and plastid DNA markers. **Phycologia,** v. 41, n. 1, p. 49-60, 2002.

ZUCARELLO, G.C.; WEST, J. Molecular phylogeny of the subfamily Bostrychioideae (Ceramiales, Rhodophyta): Subsuming Stictosiphonia and highlighting polyphyly in species of *Bostrychia.* **Phycologia**, v. 45, p. 24-36, 2006.

ZUCCARO, A. & MITCHELL, J.I. EM: DIGHTON, J.; WHITE, J.F.; OUDEMANS, P., eds. **The fungal community** - 3rd edition; CRC Press: New York, 2005.