

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Acesso a produtos naturais mediante a estratégia de cultivos mistos de endofíticos: o fungo *Colletotrichum boninense* FLe 8.1 e a actinobactéria *Streptomyces albospinus* RLe 7

Andrés Mauricio Caraballo Rodríguez

**Ribeirão Preto
2013**

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO**

Acesso a produtos naturais mediante a estratégia de cultivos mistos de endofíticos: o fungo *Colletotrichum boninense* FLe 8.1 e a actinobactéria *Streptomyces albospinus* RLe 7

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos

Orientado: Andrés Mauricio Caraballo Rodríguez

Orientadora: Profa. Dra. Mônica Tallarico Pupo

Versão corrigida da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 22/04/2013. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

RESUMO

CARABALLO RODRÍGUEZ, A. M. **Acesso a produtos naturais mediante a estratégia de cultivos mistos de endofíticos: o fungo *Colletotrichum boninense* FLe 8.1 e a actinobactéria *Streptomyces albospinus* RLe 7.** 2013. 167 f. Dissertação. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

Na literatura encontram-se referências de estudos envolvendo micro-organismos endofíticos, e mais recentemente estudos que avaliam a interação entre micro-organismos o que resulta na modificação, no tipo ou quantidade dos compostos que são produzidos. Neste trabalho foram realizados cultivos simples e mistos do fungo *Colletotrichum boninense* FLe 8.1 e da actinobactéria *Streptomyces albospinus* RLe 7, endofíticos isolados de *Lychnophora ericoides* que pertencem à coleção do Laboratório de Química de Micro-organismos (LQMo) da FCFRP-USP, com o objetivo de aumentar suas capacidades de produção de novos compostos com atividade biológica. O cultivo misto, ou co-cultivo, é uma estratégia que tem sido usada para o acesso aos produtos naturais de origem microbiana. Existem poucos relatos de compostos com atividade biológica isolados a partir de *S. albospinus* e não há relatos de metabólitos secundários obtidos a partir de *C. boninense*. Nenhum desses micro-organismos tem sido descrito como endofítico na literatura e não existem relatos sobre co-cultivos envolvendo qualquer um deles na busca de compostos bioativos. Juntando as informações geradas através das diferentes técnicas de detecção utilizadas, como TLC, HPLC-DAD, GC-MS, ESI-MS, RMN e depois da análise correspondente, foi possível identificar e atribuir as estruturas de algumas substâncias conhecidas de origem microbiana como a mevalonolactona, o tirosol, a fisostigmina, a desferrioxamina E. ESI-MS foi utilizada para análises dos extratos brutos originados dos cultivos em meio arroz parbolizado permitindo visualizar compostos produzidos em baixas quantidades pelos micro-organismos na cultura simples quanto na co-cultura. Além disso, foram obtidos os perfis metabólicos desses micro-organismos a partir de cultivos em placa de Petri, possibilitando a detecção dos metabólitos em regiões específicas da interação microbiana, o que conduziu à identificação da fisostigmina e o seu análogo N-etilcarbamato produzidos pela actinobactéria, na interação com o fungo. Análises posteriores de MS sequencial permitiram obter perfis de fragmentação, os quais, juntamente com os dados dos íons detectados nos extratos, foram comparados com a informação disponível em bases de dados como DNP, METLIN e MassBank. Tais informações geradas a partir dessas análises permitiram sugerir possíveis compostos envolvidos na interação dos micro-organismos endofíticos mencionados. Foi sugerido que a fisostigmina, substância produzida pela actinobactéria *S. albospinus* RLe 7 e isolada nesse trabalho, poderia ter algum papel na inibição do crescimento do fungo *C. boninense* FLe 8.1 já que a inibição só foi observada quando cultivados ambos os micro-organismos na mesma placa de Petri. Porém, bioensaios com fisostigmina pura demonstraram que essa substância não possui atividade antifúngica *per se*, mas é possível que exista uma sinergia com outras substâncias produzidas pela actinobactéria. Os resultados apresentados nesse trabalho demonstram a importância do uso de técnicas de detecção muito sensíveis, como a ESI-MS, na identificação de substâncias envolvidas na troca metabólica e permitiram gerar informações que serão utilizadas em estudos futuros utilizando esses micro-organismos endofíticos.

Palavras-chave: Micro-organismos endofíticos, produtos naturais, *Streptomyces albospinus*, *Colletotrichum boninense*, co-cultivo, fisostigmina.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Importância dos produtos naturais na busca de substâncias com atividade biológica

Os produtos naturais continuam sendo importantes na descoberta de novas substâncias bioativas a fim de desenvolver fármacos com indicações para um grande número de doenças.¹ Os antibióticos, por exemplo, têm sido usados amplamente para o tratamento de doenças infecciosas. Entretanto, a exposição contínua dos micro-organismos presentes no ambiente a antibióticos usados pelo homem é a causa mais provável da resistência a esse tipo de substâncias, mais do que a resistência adquirida intra-hospitalarmente.^{2, 3} Apesar da maioria dos antibióticos utilizados clinicamente na atualidade serem naturalmente produzidos por micro-organismos, muitas dessas substâncias promovem diferentes respostas quando utilizados em concentrações subinibitórias. Como consequência, a função dessas moléculas no ambiente real como mecanismo de comunicação microbiana, precisa ser estudada.⁴

Por essa razão, um dos aspectos da fisiologia microbiana que merece maior consideração é o que tem sido denominado como “Parvoma”, ou compostos bioativos de baixo peso molecular produzidos pelos micro-organismos.^{2, 5, 6} É possível que todas as células vivas apresentem respostas específicas a pequenas moléculas, e que por exemplo, uma substância capaz de produzir antibiose em altas concentrações, produza efeitos contrários em baixas concentrações. Por esta razão, nem todos os metabólitos secundários produzidos por micro-organismos deveriam ser classificados como antibióticos indiscriminadamente, já que essa representa só uma descrição parcial das múltiplas atividades biológicas que uma molécula poderia ter no ambiente real.⁷

Atualmente, o estudo de micro-organismos, devido ao potencial na produção de metabólitos com atividade biológica, tornou-se uma grande área de interesse. Desde a descoberta da penicilina a partir de *Penicillium notatum*, em 1928 por Alexander Fleming, compreendeu-se o significado dos fungos como fontes de novos compostos.⁸ Mundialmente tem sido mencionado que se conhece apenas 7% dos 1,5 milhões de espécies de fungos que estimam-se presentes na Terra,⁹ podendo-se postular que apenas uma mínima porcentagem de metabólitos com importância

farmacológica de origem fúngica tem sido descoberta. Esses micro-organismos produzem uma coleção de metabólitos de várias classes químicas, tais como terpenoides, esteroides, xantonas, quinonas, fenóis, isocumarinas, benzopiranonas, tetralonas, citocalasinas e eniatinas,¹⁰ porém acredita-se que a maioria dos genes envolvidos na biossíntese desses produtos naturais podem ter sido silenciados, tornando-se crítico encontrar diferentes estratégias para expressá-los. Assim, a fim de acessar esse reservatório de metabólitos inexplorados, é necessário induzir sua biossíntese.¹¹

1.2. Micro-organismos endofíticos

O termo “endofítico” tem sido discutido por vários autores, basicamente se referindo àqueles micro-organismos, fungos ou bactérias, que colonizam tecidos vegetais, mas que não produzem efeitos patogênicos no hospedeiro.^{12, 13} Os micro-organismos endofíticos possuem um grande potencial já que a interação com a planta hospedeira resulta na produção de novas moléculas.¹⁰ Na Terra existem quase 300.000 espécies de plantas, e cada uma contém um ou mais micro-organismos endofíticos,^{14, 15} razão pela qual a possibilidade de que a interação entre os micro-organismos conduza à produção de novas moléculas bioativas é grande.

Micro-organismos endofíticos e plantas hospedeiras têm uma relação tanto mutualística como antagonística.¹⁶ Há relatos mencionando tolerância das plantas ao calor e a sais provavelmente devido à presença dos endofíticos,¹⁷ assim como tem sido proposto que os endofíticos decompõem alguns metabólitos vegetais a fim de obter nutrientes e energia,¹⁶ mostrando dessa maneira o benefício dos dois organismos. Sob o ponto de vista antagônico, as plantas têm mecanismos para evitar o crescimento descontrolado dos endofíticos, produzindo uma variedade de metabólitos tóxicos, assim como os fungos sobrevivem contrapondo esses mecanismos de defesa da planta.^{10, 16} É essa continua interação endófito-planta a que faz interessantes este tipo de micro-organismos sob a ótica dos produtos naturais. Curiosamente, apesar do primeiro micro-organismo endofítico ter sido reportado em 1904, eles não receberam muita atenção até há pouco tempo.⁸

Inúmeros estudos avaliando atividade antioxidante,¹⁸ antimicrobiana,¹⁹⁻²⁴ inseticida,²⁵ antifúngica,²⁶⁻²⁸ antimarialárica,^{20, 29} antileishmania,³⁰ antiviral,³¹ e anticancerígena³² de vários micro-organismos endofíticos tem sido publicados,

sendo a maioria deles fungos. Há estudos reportando avaliação biológica dos extratos obtidos,³³ assim como outros estudos resultaram em isolamento e identificação de novos compostos bioativos.³⁴⁻⁴¹

Tem sido publicadas várias revisões ressaltando a importância dos fungos endofíticos na busca de produtos naturais.^{8, 10, 13, 16, 32, 42-44} Aly et al.⁸ fizeram uma revisão exaustiva de relatos de metabólitos obtidos a partir de fungos endofíticos avaliando-os como futuros fármacos. Os autores encontraram um número crescente de publicações e no período de 2 anos, compreendido entre 2008-2009, a pesquisa nessa área levou à descoberta de mais de 100 novos produtos naturais, enquanto o mesmo número de novos compostos foi reportado no período de 8 anos compreendido entre 2000-2007. Alguns autores tem sugerido que os fungos endofíticos podem ser fontes promissoras de compostos anticancerígenos⁴⁵ e antifúngicos,⁴⁶ e mais recentemente outros autores tem concluído que os compostos antimicrobianos são os principais produtos esperados de fungos endofíticos,⁴⁷ e em muitos casos esses compostos estão implicados na proteção da planta frente a micro-organismos fitopatogênicos.¹³

Um fator que justifica a pesquisa nesse grupo de micro-organismos, além de encontrar novas estruturas, é o uso como fontes de compostos bioativos cuja obtenção por síntese é difícil, e obtenção de compostos produzidos pelos vegetais hospedeiros. Por exemplo, a camptotecina (1) foi obtida a partir de um dos fungos da família Phycomycetes como endofítico de *Nothapodytes foetida*,⁴⁸ assim como a partir de *Fusarium solani*, fungo endofítico de *Camptotheca acuminata*.⁴⁹ O exemplo clássico da literatura é o do paclitaxel (2), composto anticancerígeno produzido no córtex de *Taxus brevifolia*. Este composto foi produzido por um dos endófitos desta planta, *Taxomyces andreanae*.⁵⁰ Recentemente tem sido publicados outros exemplos, como o do pro-fármaco desoxipodofilotoxina (3) produzido pelo fungo endofítico *Aspergillus fumigatus* Fresenius,⁵¹ a podofilotoxina (4) produzida pelo fungo endofítico *Phialocephala fortunii*, presente em *Podophyllum peltatum L.*,⁵² e a piperina (5) produzida pelo fungo *Pericornia* sp. endofítico de *Piper longum L.*⁵³

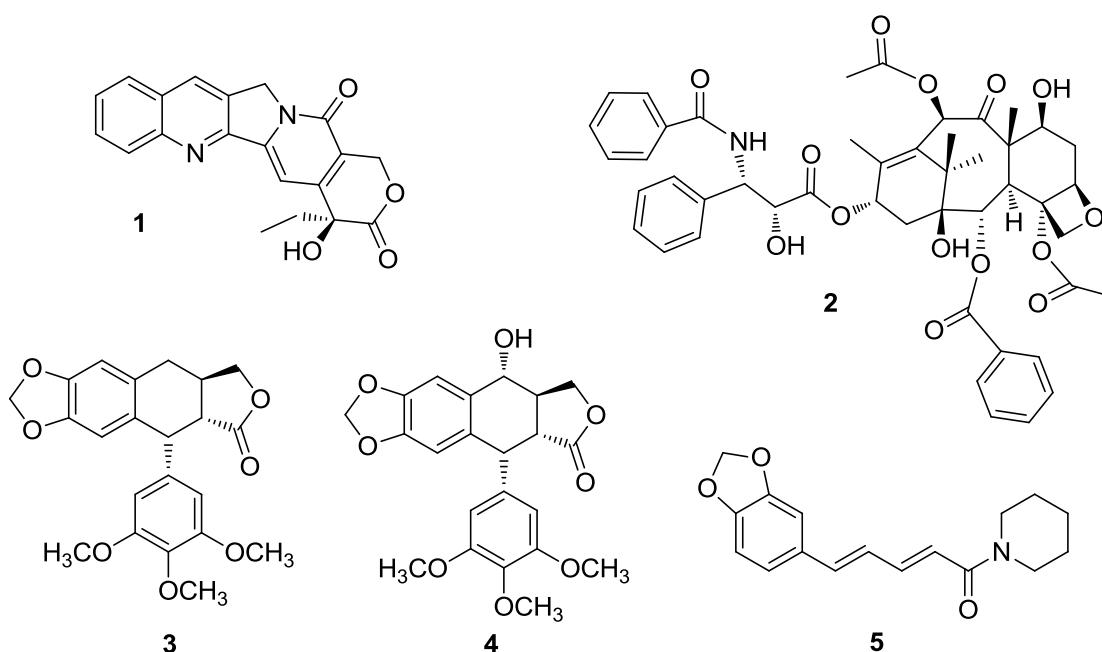


Figura 1. Alguns exemplos representativos de substâncias com atividade anticancerígena obtidos a partir de fungos endofíticos.

Rukachaisirikul e colaboradores⁵⁴ reportaram o isolamento de vinte sete metabólitos a partir de duas linhagens de *Botryosphaeria rhodina*, fungo endofítico das folhas de *Garcinia mangostana*. Dentre os metabólitos mencionados, cinco novos compostos foram isolados da linhagem PSU-M35: botriosfaerilactonas A (**6**), B (**7**), C (**8**), botriosfaeridiona (**9**), botriosfaerihidrofurano (**10**), enquanto a partir da linhagem PSU-M114 foram isolados dois novos metabólitos: botriosfaerinona (**11**) e botriosfaeriodiplodina (**12**). Este exemplo demonstra a diversidade química dos metabólitos secundários, mesmo em linhagens da mesma espécie de micro-organismos.

Na busca de produtos naturais com atividade antimalária, Cao e Clardy⁵⁵ reportaram o isolamento de duas novas naftoquinonas, delitzchianonas A (**13**) e B (**14**) a partir de *Delitzchia winteri*, e uma nova δ-lactona, 8-acetoxi pestalopirona (**15**) a partir do fungo endofítico *Phomatospora bellaminuta*. Nenhuma das novas substâncias mencionadas por esses autores apresentou atividade antimalária considerável.

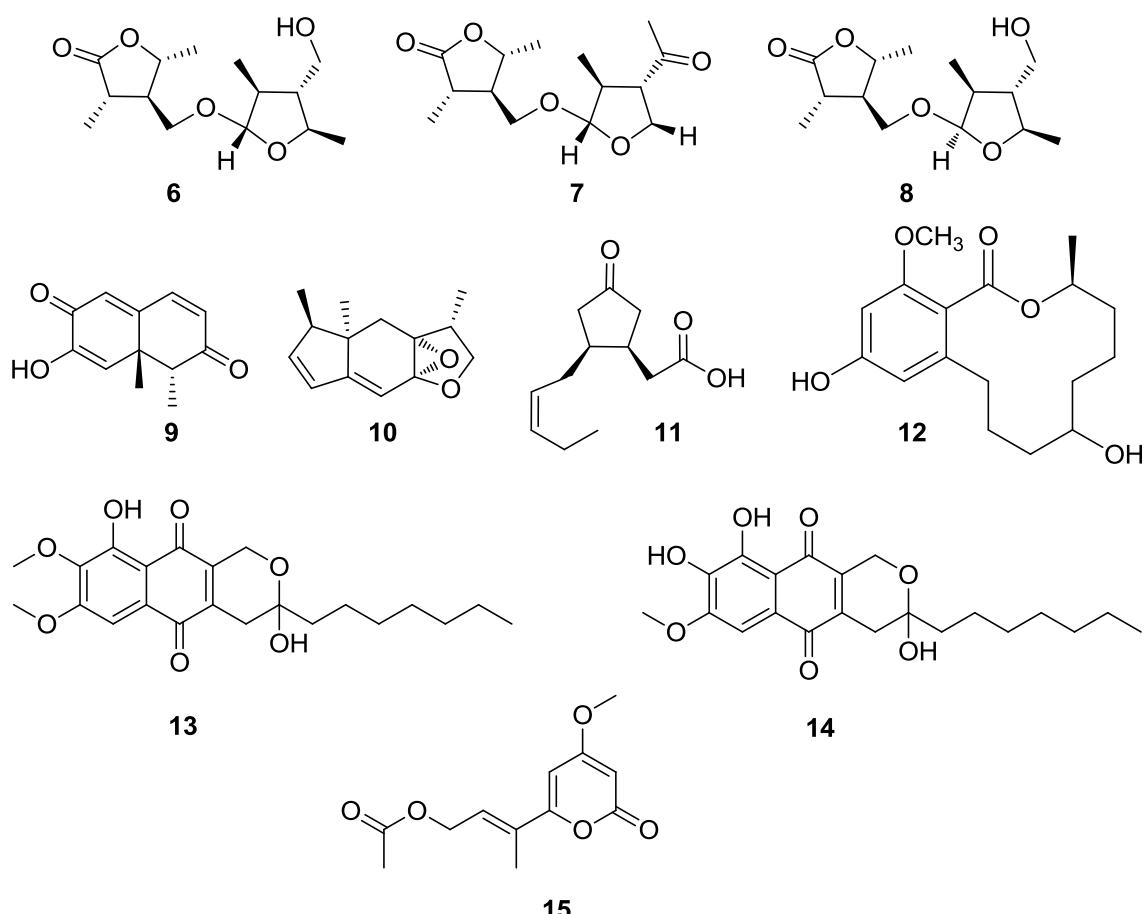


Figura 2. Alguns exemplos de novos metabólitos secundários obtidos a partir de fungos endofíticos

Os fungos endofíticos parecem ser mais inovadores do que fungos isolados de solo. Um estudo mostrou que de 135 metabólitos isolados, a proporção de novas estruturas produzidas por endofíticos foi consideravelmente elevada (51%) quando comparada com a produzida por fungos de solo (38%).¹⁰ Outro estudo incluindo 150 fungos endofíticos mostrou que certos gêneros tais como *Alternaria*, *Chaetomium*, *Colletotrichum*, *Curvularia*, *Nigrospora* e *Xylaria* produzem um grande número de compostos bioativos, entre eles fomopsílicos, caetoglobosinas, prosalanapironas e solanapironas.⁴² Baseado nos resultados de pesquisa em produção metabólica de *Guignardia* sp., *Phomopsis* sp. e *Pestalotiopsis guepinii*, todos fungos endofíticos isolados de *Spondias mombin* (Anacardiaceae), Rodrigues e colaboradores¹⁹ sugeriram a necessidade de aumentar a pesquisa sobre a microbiota brasileira devido à alta biodiversidade extensivamente reportada.

Como mencionado para os fungos, as actinobactérias que residem nos tecidos de plantas vivas sem causar dano a elas são denominadas também de endofíticas.⁵⁶ Elas estão amplamente presentes como endofíticas e adquiriram

grande importância como fontes de compostos bioativos inovadores.^{57, 58} Qin e colaboradores⁵⁷ fizeram uma extensa revisão sobre micro-organismos promissores, actinobactérias endofíticas, mostrando o gênero *Streptomyces* como o mais importante produtor de substâncias bioativas de interesse farmacológico. Actinobactérias do gênero *Streptomyces* têm sido reconhecidas como excelentes produtoras de metabólitos bioativos por outros autores^{59, 60} e recentemente foi revalidada a sua capacidade de produção de novas substâncias com a descoberta de genes de policetídeo sintase envolvidos na biossíntese de policetídeos aromáticos,⁶¹ e estudos dos fatores de regulação da produção de antibióticos.⁶²

Alguns exemplos de metabólitos secundários obtidos a partir de actinobactérias endofíticas incluem as celastramicinas A (**16**) e B (**17**),⁶³ 7'-desmetilnovobiocina (**18**) e 5"-desmetilnovobiocina (**19**),⁶⁴ substâncias com atividade antibiótica, o ácido pterídico (**20**),⁶⁵ regulador de crescimento vegetal, as cedarmicinas A (**21**) e B (**22**)⁶⁶ e o 6-prenilindol (**23**),⁶⁷ substâncias com atividade antifúngica, a fistupirona (**24**),⁶⁸ a qual a pesar de não apresentar atividade antifúngica *in vitro*, inibe a infecção do repolho chinês causada por *Alternaria brassicicola* ao suprimir a germinação dos esporos desse fungo, a anicemicina (**25**),⁶⁹ substância com atividade citotóxica, e a cletramicina (**26**), substância inibidora do crescimento do tubo polínico e que também possui atividade antifúngica, todas elas obtidas do gênero *Streptomyces*.

De fato, as actinobactérias têm sido importantes na procura de novos fármacos, como ressaltado por Raja e Prabakarana.⁵⁸ Esses autores também enfatizaram o papel do gênero *Streptomyces* na produção dos antibióticos e quimioterápicos atualmente comercializados. Eles mencionaram que 45% dos metabólitos microbianos bioativos conhecidos, em torno de 10.000 compostos, foram isolados de actinobactérias, sendo 34% do gênero *Streptomyces* e 11% de outras actinobactérias pouco conhecidas. Isso mostra claramente o grande potencial da pesquisa em produtos naturais provenientes de actinobactérias.

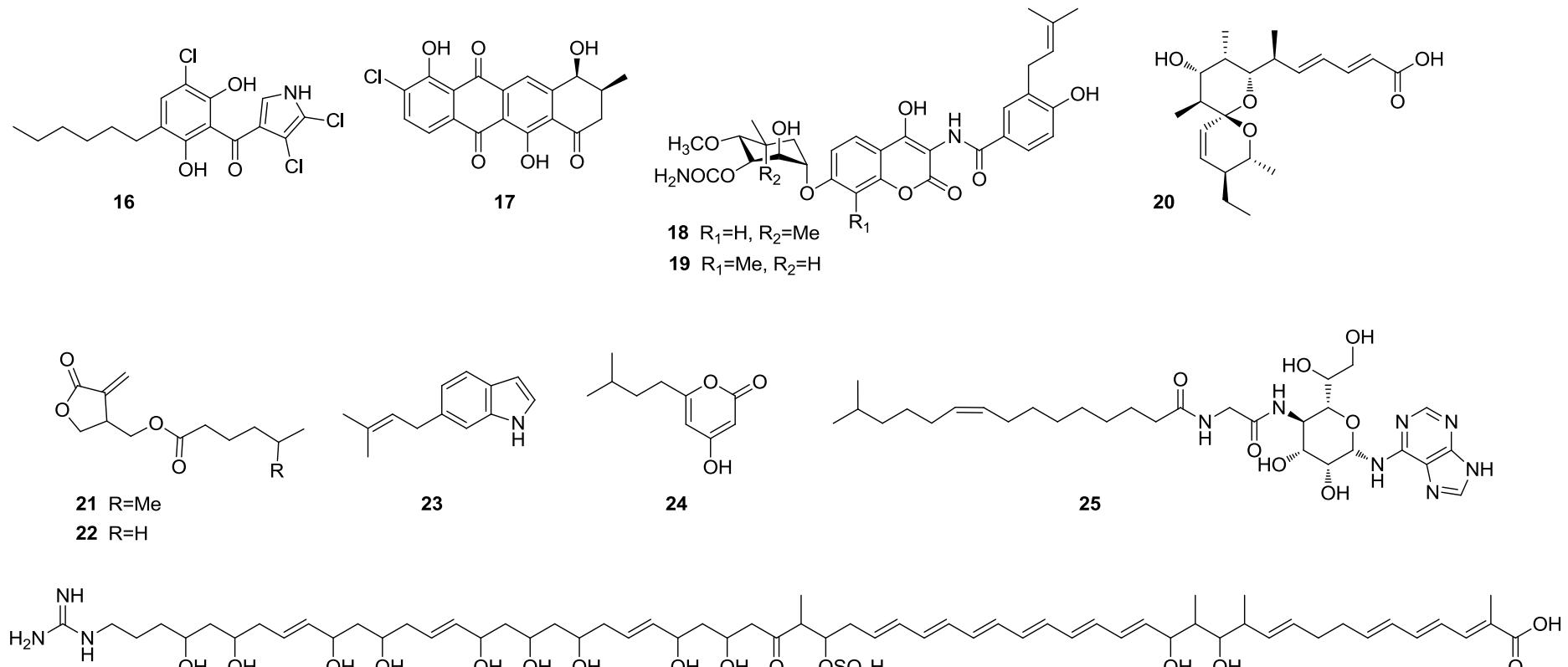


Figura 3. Alguns exemplos de metabólitos secundários obtidos a partir de actinobactérias endofíticas

1.3. Co-cultivo microbiano

A falta de estímulo da interação planta-endofítico no meio de cultivo pode explicar a atenuação na produção de metabólitos secundários pelos micro-organismos isolados a partir de tecido vegetal cultivados exaustiva e sucessivamente.⁷⁰ Foi devido a essa necessidade de estimular a produção de metabólitos pela interação entre micro-organismos que a co-cultura, ou cultura mista, surgiu como uma interessante estratégia para induzir a resposta química de micro-organismos interagindo em um mesmo ambiente. A co-cultura refere-se ao cultivo de diferentes micro-organismos no mesmo meio de cultura induzindo a competição, simulando condições naturais como acontece no interior da planta, resultando na produção de compostos bioativos.^{17, 71-74}

A co-cultura tornou-se uma estratégia bem-sucedida a fim de induzir a produção de compostos de interesse e emergiu devido à falta de conhecimento sobre as complexas redes de interações bióticas.⁷⁵ Cueto e colaboradores,⁷¹ utilizaram a estratégia da co-cultura entre uma linhagem de deuteromiceto e uma bactéria marinha, o que levou à obtenção de uma nova benzofenona, a pestalona (**27**), a qual apresentou elevada atividade antibiótica frente a bactérias resistentes. A pestalona não foi produzida na cultura simples suportando o uso dessa estratégia na busca de novos produtos naturais. Penttinen e colaboradores⁷⁶ obtiveram resultados que sugeriram a interação entre a actinobactéria gram-positiva *Streptomyces californicus* e o fungo *Stachybotrys chartarum* como a razão do estímulo na produção de compostos citostáticos, os quais não foram identificados nesse estudo. Esses resultados demonstraram a importância da competição microbiana na produção de compostos bioativos, ressaltando a utilidade dos ensaios de indução inter-espécie e inter-gênero.

Um exemplo recente de co-cultura entre actinobactéria e fungo foi desenvolvido por Zuck e colaboradores⁷⁷ cultivando *Aspergillus fumigatus* frente a vários micro-organismos. A interação mais significativa foi observada frente à actinobactéria *Streptomyces peucetius*, resultando em dois novos compostos, fumiformamida (**28**) e N,N'-(1Z,3Z)-1,4-bis(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-2,3-di-il)di-formamida (**29**), três compostos já conhecidos, e aumento na produção de três compostos previamente isolados do fungo em cultura simples. Schroeckh e colaboradores⁷⁸ utilizaram a estratégia de co-cultura de *Aspergillus nidulans* frente a

cada uma das 58 actinobactérias de uma coleção, identificando que a actinobactéria *Streptomyces hygroscopicus* foi capaz de ativar a expressão de um *cluster* de genes silenciados do fungo levando à produção de ácido orselínico (30), ácido lecanórico (31), e os inibidores de catepsina K, F-9775A (32) e F-9775B (33). Na revisão de Brakhage e colaboradores,¹¹ foram mencionadas algumas das estratégias para ativar genes silenciados em fungos filamentosos, ressaltando a importância da comunicação inter-espécie conduzindo à produção de substâncias bioativas.

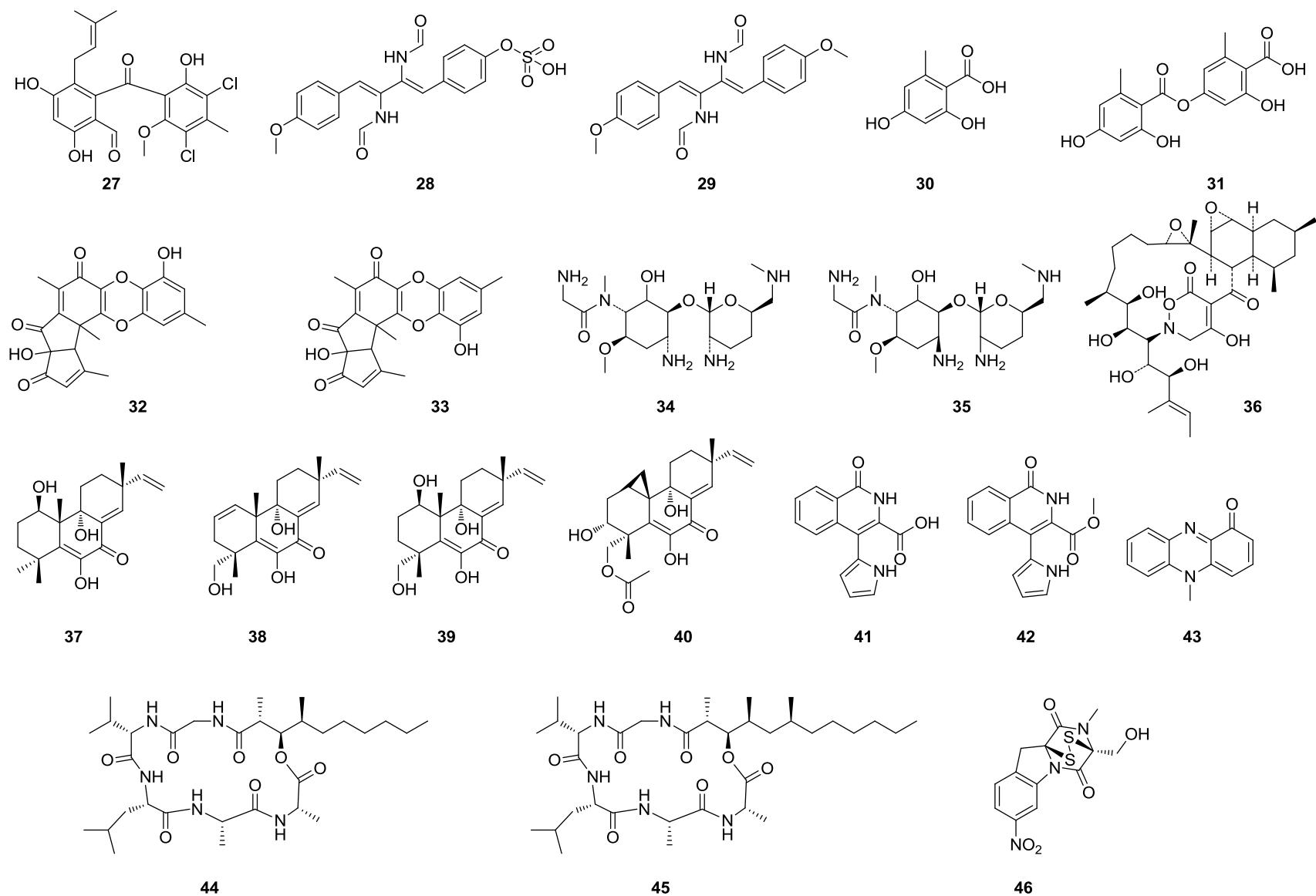


Figura 4. Algumas estruturas químicas de compostos de origem microbiana isolados em estudos utilizando a estratégia de co-cultura.

Como foi mencionado, a co-cultura não somente resulta na produção de compostos não obtidos nas culturas simples de micro-organismos, mas também permite o aumento das quantidades de metabólitos produzidos em cultura simples. Slattery e colaboradores⁷⁹ observaram que de cinquenta e três linhagens de bactérias, cada uma delas co-cultivada com *Streptomyces tenjimariensis*, somente doze induziram a produção dos antibióticos istamicina A (34) e B (35) em quase o dobro do nível produzido em mono-cultura. Esses autores também mencionaram a influência de outros fatores na produção dos compostos tais como acessibilidade aos nutrientes, afinidade taxonômica, assim como requerimentos fisiológicos.

Meyer e Stahl⁸⁰ utilizaram a co-cultura a fim de aumentar os níveis de Proteína Antifúngica (AFP) produzida por *Aspergillus giganteus* quando cultivado em presença de *Fusarium oxysporum*. Estes autores demonstraram que a produção de AFP foi dependente do contato célula-célula entre células vivas do fungo, assim como também da composição do meio. Outro estudo ressaltando a importância da interação entre células vivas dos micro-organismos em co-cultura foi publicado por Onaka e colaboradores,⁸¹ demonstrando que bactérias produtoras de ácido micólico induziram a produção de um novo antibiótico, alchivemicina A (36) produzida por *Streptomyces endus*. Os autores concluíram que foi necessária a adição de bactérias vivas produtoras de ácido micólico para observar mudanças no perfil metabólico de várias linhagens de *Streptomyces*, já que experimentos separados onde só foram adicionadas bactérias mortas ou somente ácido micólico não tiveram influência sobre tais perfis.

Degenkolb e colaboradores,⁸² reportaram a obtenção de lipoaminopeptídeos utilizando a co-cultura entre o fungo endofítico *Acremonium* sp e o fungo *Mycogone rósea*, enfatizando assim o uso do co-cultivo a fim de conseguir uma maior diversificação de estruturas microbianas.

Oh e colaboradores,⁸³ demonstraram a indução de biossíntese em resposta à interação microbiana em co-cultivo. A obtenção das libertelonas A-D (37-40), novos diterpenoides, foi obtida mediante o co-cultivo do fungo marinho *Libertella* sp. e uma α-proteobactéria. Esses micro-organismos não produziram nenhum dos compostos mencionados quando cultivados isoladamente, e sim, quando uma pequena quantidade de cultivo bacteriano foi transferida ao meio contendo o fungo. Nenhum desses compostos apresentou atividade antibiótica, porém a libertelona D

apresentou atividade citotóxica quando testada frente a uma linhagem de células de carcinoma de colón humano.

Zhu e colaboradores,⁸⁴ obtiveram a marinamida (**41**) e o seu metil éster (**42**), análogos de 1-isoquinolina, empregando o co-cultivo entre dois fungos endofíticos. Esses compostos apresentaram atividade antibacteriana significativa contra *Escherichia coli*, *Pseudomonas pyocyanea* and *Staphylococcus aureus*. Nenhum desses compostos foi produzido quando cultivado isoladamente.

Angell e colaboradores,⁸⁵ estudaram comunidades microbianas marinhas como fonte de substâncias com atividade antibiótica e antifúngica. Eles observaram a produção de um metabólito azul, piocianina (**43**), em presença de *Pseudomonas aeruginosa*. Os autores sugeriram que *P. aeruginosa* agia sinergicamente com as bactérias selecionadas naquele estudo. Finalmente, eles concluíram que as interações bacterianas têm um forte impacto na produção de metabólitos secundários, e também ressaltaram a importância de pesquisar a atividade biológica dos extratos orgânicos de populações microbianas mistas.

Posteriormente, Oh e colaboradores⁷³ reportaram mais outro estudo de indução envolvendo o fungo marinho *Emericella* sp. e a actinobactéria *Salinispora arenicola*, na produção de metabólitos levando ao isolamento de dois novos depsipeptídeos cíclicos com atividade antimicrobiana, emericelamidas A (**44**) e B (**45**). Enquanto esses compostos foram produzidos em baixa quantidade pelo fungo quando cultivado isoladamente, a co-cultura levou ao aumento de quase 100 vezes a quantidade produzida na cultura simples.

Park e colaboradores⁸⁶ aplicaram a estratégia da co-cultura em micro-organismos obtidos a partir de minas abandonadas, conseguindo a obtenção de um novo composto. A competição entre *Aspergillus fumigatus* e a bactéria *Sphingomonas* sp. levou à obtenção de glionitrina A (**46**), uma nova dicetopiperazina apresentando atividade antibiótica e citotóxica. Os autores desse estudo contemplaram quatro possíveis hipóteses para explicar a obtenção do composto: o fungo poderia ter produzido um precursor que seria posteriormente biotransformado enzimaticamente pela bactéria, alteração da expressão gênica do fungo por algum tipo de estímulo bacteriano, indução da produção por fatores externos, ou indução pela interação competitiva em longo prazo entre o fungo e a bactéria. Esta última hipótese foi aceita pelos autores em função dos resultados dos experimentos

desenvolvidos, nos quais nenhuma das outras hipóteses avaliadas conduziu à produção de gliotrinina A pelo fungo.

1.4. Outros fatores que influenciam a produção de metabólitos secundários

Vale a pena ressaltar que a composição do meio de cultura também influencia a produção metabólica dos micro-organismos. Mínimas alterações nas condições de cultivo podem resultar em mudanças do perfil metabólico dos micro-organismos. Por exemplo, altas concentrações de sacarose e glicose, junto com extratos de malte ou de levedura, e adição de minerais e elementos traço, usualmente resultam em metabólitos altamente variados e em altos rendimentos.⁸⁷ Adicionalmente, a produção de alguns metabólitos secundários de origem fúngica é influenciada por fatores ambientais tais como as fontes de nitrogênio e de carbono, temperatura, luz e pH.⁸ Assim a partir de uma simples linhagem pode ser obtida uma grande variedade de compostos, de acordo com a estratégia OSMAC (*one strain, many compounds*).⁸⁸ Essa estratégia foi utilizada com sucesso por Bode e colaboradores envolvendo fungos e actinobactérias levando à obtenção de mais de 100 compostos apresentando mais de 25 tipos diferentes de estruturas utilizando apenas seis linhagens de micro-organismos.⁸⁸ As manumicinas, obtidas a partir de *Streptomyces parvulus*,⁸⁹ e vários novos espirobisnaftalenos obtidos a partir do fungo *Sphaeropsidales* sp.,⁹⁰ são alguns dos exemplos dos resultados que podem-se conseguir modificando os parâmetros de cultivo.

Miao e colaboradores,⁹¹ também concluíram que os parâmetros de cultivo para o crescimento fúngico (temperatura, pH, salinidade e composição do meio de cultivo) assim como o cultivo em competição frente a bactérias, tiveram efeitos consideráveis sobre o crescimento micelial e a atividade biológica a *Arthrinium c.f. saccarichola*. Esse fungo produziu mais compostos quando cultivado em condições de estresse.

1.5. Espectrometria de massas na detecção de produtos naturais microbianos

Nielsen e Smedsgaard⁹² apresentaram os dados correspondentes à desreplicação e detecção de 474 micotoxinas e metabólitos fúngicos mediante uma metodologia que envolve LC-UV-MS aplicando o método modificado de extração em micro-escala publicado por Smedsgaard⁹³, o qual foi desenhado para ser utilizado em meios ricos que permitam altos rendimentos de metabólitos secundários e mínima interferência nas análises. Além dos dados para os metabólitos incluídos, o estudo apresenta os dados correspondentes aos adutos comumente observados nas análises por ESI-MS.

Mais recentemente, Nielsen e colaboradores⁹⁴ apresentaram um estudo detalhado de fragmentação e formação de adutos por ESI-MS de 719 compostos incluídos na base de dados própria, a qual foi construída através dos anos de pesquisa do grupo. Os autores avaliaram o impacto da exatidão da massa e do padrão isotópico a fim de diferenciar composições elementares de 33.136 compostos válidos incluídos em AntiBase 2008. Os autores demonstraram que ESI-MS no modo positivo de detecção foi o método mais versátil para detectar 93% dos compostos avaliados. A atribuição, apenas utilizando o padrão de formação de adutos, foi possível e sem ambiguidade, para 56% dos compostos detectados por ESI-MS no modo positivo, e 37% no modo negativo. Desta maneira se ressalta o uso da MS a fim de desreplicar misturas de metabólitos secundários de origem microbiana.

A utilização de técnicas de imageamento por espectrometria de massas com ionização-desorção de matriz assistida por laser (MALDI-IMS)^{95, 96} permitiu a descoberta de duas substâncias peptídicas a partir de co-culturas de colônias bacterianas,⁹⁷ demonstrando também a complexidade química da troca metabólica na co-cultura entre *Bacillus subtilis* e *Streptomyces coelicolor*.⁹⁸ MALDI-IMS também pode ser utilizada para gerar hipóteses com relação à função dos metabólitos detectados nas interações microbianas,⁹⁷ assim como permitir a observação da produção de compostos em resposta à competição simulada em cultivos em meio líquido.⁹⁹

Finalmente, vale a pena ressaltar a importância das bases de dados na estratégia de desreplicação. METLIN,¹⁰⁰ base de dados de metabólitos, permite

realizar buscas utilizando informação gerada a partir de MS.¹⁰⁰ Essa base de dados foi desenvolvida a fim de facilitar a identificação de metabólitos através de análises de massas. METLIN é uma base de dados pública, de acesso livre, que fornece as seguintes informações geradas a partir de diferentes fontes biológicas: dados físicos e estruturais de metabólitos endógenos conhecidos, fármacos e metabólitos de fármacos; dados de FT-MS de amostras de referência; dados de MS sequencial de referência de metabólitos conhecidos e derivados; perfis de LC-MS de metabólitos humanos e de alguns organismos modelo.

MassBank¹⁰¹ é outra base de dados pública, de acesso gratuito, de pequenas moléculas (<3000 Da) criada a fim de auxiliar as pesquisas nas ciências da vida. Os dados são compostos por espectros de massa de metabólitos primários, flavonoides, giberelinas, saponinas, carotenoides, fosfolípideos e oligosacarídeos. Assim MassBank contém aproximadamente 9276 dados de ESI-MSⁿ de 1889 compostos químicos. Também há disponíveis dados de EI-MS para compostos voláteis tais como terpenoides, alcoóis alquílicos, aldeídos e ácidos carboxílicos. MassBank é uma base de dados analisados sobre condições experimentais não padronizadas, na qual os contribuidores fornecem as informações desde seus próprios servidores, e que desenvolve e fornece ferramentas para manipular os dados. Assim, para facilitar a identificação, os dados de ESI-MS² foram agrupados por composto fornecendo informação de um mesmo composto em diferentes condições experimentais.

1.6. *Colletotrichum boninense* e *Streptomyces albospinus*

O fungo *Colletotrichum boninense* não tem sido estudado sob o ponto de vista da produção de metabólitos secundários. Esse fungo foi identificado como um dos agentes responsáveis de antracnose em abacate,¹⁰² limão, tomate, manga,¹⁰³ também em amêndoas e morango,¹⁰⁴ assim como em pimenta.¹⁰⁵ Anteriormente, *C. boninense* foi classificado erroneamente como *C. gloeosporioides* devido à similaridade morfológica entre as espécies.^{106, 107} Posteriormente, foi realizada uma caracterização molecular e morfológica mais rigorosa, levando a propor *C. boninense* como uma nova espécie em 2003, habitando uma ampla faixa de plantas tais como *Crinum*, *Clivia* e *Cymbidium*, e com uma distribuição que alcançava o litoral pacífico do Japão.¹⁰⁸ Recentemente foi descrito que *C. boninense* representa

um complexo de espécies.¹⁰⁹ *C. boninense* também tem sido isolado, junto com *C. gloeosporioides*, como endofítico a partir de folhas de *Maytenus ilicifolia*,¹¹⁰ assim como em plantas de café de Colômbia, Hawaí, México e Porto Rico.¹¹¹ Alguns metabólitos tem sido reportados para o gênero *Colletotrichum*, como o ácido coletótrico (**47**) isolado de *C. gloeosporioides*,¹¹² os três novos compostos: ácido 6-isoprenilindol-3-carboxílico (**48**), 3b,5a-diidroxi-6b-acetoxi-ergosta-7,22-dieno (**49**) e 3b,5a-diidroxi-6b-fenilacetiloxi-ergosta-7,22-dieno (**50**) produzidos por *Colletotrichum* sp., endofítico de *Artemisia annua* L. (Asteraceae),¹¹³ dois compostos antifúngicos, (-) cis-4-hidroxi-6-desoxicitalona (**51**) e (4R)-4,8-diidroxi- α -tetralona (**52**), produzidos por linhagens de *C. gloeosporioides* isolado como endofítico de *Cryptocarya mandiocana* (Lauraceae).¹¹⁴

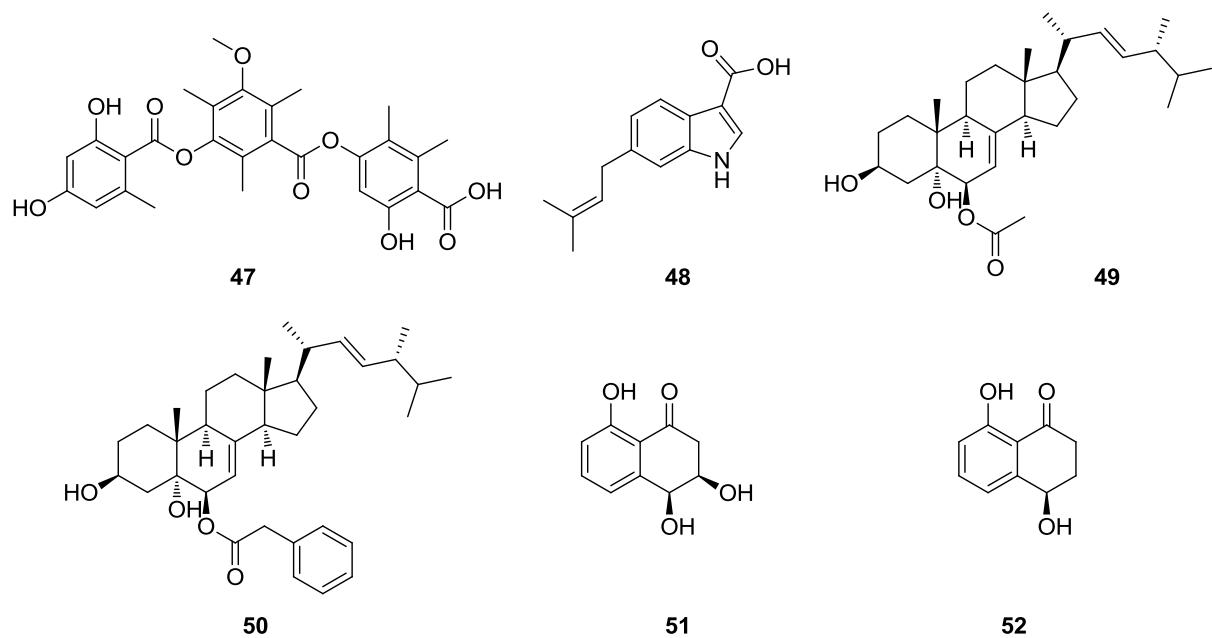


Figura 5. Alguns metabólitos secundários isolados do gênero *Colletotrichum*.

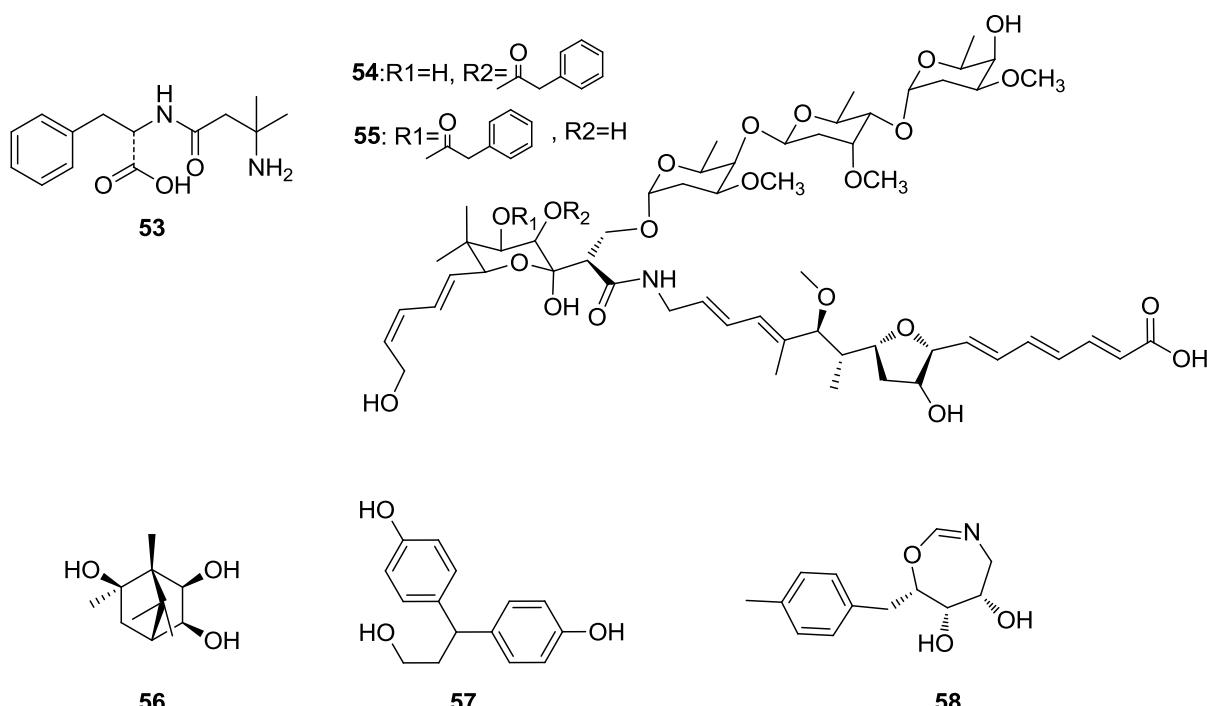


Figura 6. Metabólitos secundários isolados de *Streptomyces albospinus*.

Da actinobactéria *Streptomyces albospinus* isolada de solos, mesma espécie utilizada neste projeto, existem alguns estudos reportando a obtenção de metabólitos secundários como a fenamida, derivado de fenilalanina (**53**),¹¹⁵ novos membros da família das elfamicinas, os antibióticos fenelfamicina G (**54**) e H (**55**),¹¹⁶ além de três novos compostos: 2-metil-2,5,6-bornanetriol (**56**); 4,4'- (3-hidroxipropano-1,1-diil) difenol (**57**) e 7-(4-metoxibenzil)- 4,5,6,7-tetrahidro-1,3-oxazepina-5,6-diol (**58**).¹¹⁷

Não há estudos ainda reportando *S. albospinus* como micro-organismo endofítico. Também não tem sido estudadas interações em co-cultura envolvendo *S. albospinus* e *C. boninense*. Contudo, este é apenas o começo de um longo caminho na busca de produtos naturais a partir da interação desses micro-organismos endofíticos.

CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

Apesar de terem sido observadas diferenças no perfil metabólico entre a cultura simples e mista em meio líquido entre as linhagens da actinobactéria *S. albspinus* RLe 7 e o fungo *C. boninense* FLe 8.1, a dificuldade no isolamento das substâncias ainda continua sendo uma limitante como resultado da baixa quantidade produzida nas condições de cultivo testadas em meio líquido. Foram identificadas e caracterizadas duas substâncias com conhecida atividade biológica de origem fúngica, a mevalonolactona e o tirosol.

O uso de outras condições de cultivo permitiu identificar e isolar a fisostigmina, conhecido inibidor da acetilcolinesterase. Essa substância foi identificada a partir dos cultivos da actinobactéria *S. albspinus* RLe 7 em meio sólido, arroz parbolizado e ISP-2 ágar, fazendo uso da espectrometria de massas como técnica muito sensível para detectar metabólitos em muita baixa quantidade. Outros possíveis metabólitos foram detectados mediante MS, e junto com o auxílio de bases de dados, foi possível identificar ou propor candidatos prováveis a serem atribuídos aos sinais detectados por MS, como se demonstrou também com a desferrioxamina E, sideróforo produzido por *Streptomyces*, ou os derivados de fosfatidicolina no fungo *C. boninense*. O isolamento e caracterização da fisostigmina permitiu detectar o análogo N-etilcarbamato da fisostigmina, substância ainda não reportada como produto natural, mediante MS/MS, ressaltando o uso dessa técnica na busca de produtos naturais de origem microbiana.

A fisostigmina não apresentou atividade antifúngica contra o fungo *C. boninense* FLe 8.1, sugerindo de fato que outras substâncias puderam ter sido produzidas, atuando de maneira independente ou em sinergia, possivelmente junto com a fisostigmina. Isto poderia ter acontecido com o derivado N-etilcarbamato da fisostigmina, identificado por MS, já que outros análogos da fisostigmina possuem atividade antibiótica.

Outras técnicas de detecção foram utilizadas demonstrando que existem muitos metabólitos produzidos em baixa quantidade, o que dificultou seu isolamento, identificação e caracterização estrutural. Porém, sendo a desreplicação um importante passo cujo objetivo busca distinguir entre compostos conhecidos e inéditos²⁶⁸, a abordagem utilizada neste projeto gerou informações importantes, as quais foram comparadas com a literatura disponível, sobre os perfis metabólicos dos

micro-organismos utilizados no desenvolvimento, e que servirão como base para futuros trabalhos que conduzam ao esclarecimento da relação microbiana em termos de troca metabólica desses micro-organismos.

Reunindo as informações geradas através das diferentes técnicas de detecção utilizadas (TLC, HPLC-DAD, GC-MS, ESI-MS, RMN), e depois de uma cuidadosa análise, foi possível identificar e atribuir as estruturas de algumas substâncias conhecidas de origem microbiana (mevalonolactona, tirosol, fisostigmina, desferrioxamina E) sendo produzidas por micro-organismos que ainda não foram descritos na literatura como endofíticos e que não tem sido amplamente estudados.

Pode-se concluir a importância de utilizar a espectrometria de massas como uma das técnicas mais sensíveis para direcionar a busca de moléculas de interesse, ou seja, para realizar isolamento de compostos de interesse guiado por espectrometria de massas,⁹⁹ uma vez que a triagem biológica não permitiu observar atividade citotóxica considerável dos extratos. Isto não significa, porém, que não existam moléculas de interesse com outras atividades biológicas. Isto foi demonstrado com a fisostigmina, a qual, apesar de não mostrar atividade antifúngica *per se* quando testada frente ao fungo *C. boninense* FLe 8.1, possui elevada atividade anticolinesterase que em seu momento lhe permitiu ser uma molécula importante para a realização de modificações estruturais a fim de obter derivados ativos com menor toxicidade, para o uso na doença do Alzheimer.²⁷⁰ Além disso, deve-se levar em conta que outros derivados da fisostigmina possuem atividade antibiótica,^{201, 215} indicando que *S. albspinus* RLe 7 pode ter a capacidade de produzir outros derivados com essa atividade, potencial que pode ser explorado mediante a estratégia de co-cultura utilizando outras linhagens de micro-organismos endofíticos, assim como outros meios de cultura.

Para finalizar, é necessário ressaltar a importância não só dos artigos científicos e bases de dados de produtos naturais, mas também das informações contidas nas patentes, já que muitos dos resultados das pesquisas científicas resultam sendo protegidos por sistemas de propriedade intelectual que não se disponibilizam em artigos de pesquisa. Além disso, as informações de MS incluídas nas bases de dados são parte essencial das estratégias de desreplicação, o que facilitará a descoberta de novos produtos naturais.

REFERÊNCIAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. **Journal of Natural Products**, v. 75, p. 311-335, 2012.
2. DAVIES, J. Darwin and microbiomes. **Embo Reports**, v. 10, p. 805-805, 2009.
3. DAVIES, J. Inactivation of antibiotics and the Dissemination of Resistance Genes. **Science**, v. 264, p. 375-382, 1994.,
4. ROMERO, D.; TRAXLER, M. F.; LOPEZ, D.; KOLTER, R., Antibiotics as signal molecules. **Chemical Reviews**, v. 111, p. 5492-5505, 2011.
5. DAVIES, J.; RYAN, K. S. Introducing the parvome: bioactive compounds in the microbial world. **ACS Chemical Biology**, v. 7, p. 252-259, 2012.
6. DAVIES, J. How to discover new antibiotics: harvesting the parvome. **Current Opinion in Chemical Biology**, v.15, p. 5-10, 2011.
7. DAVIES, J., Are antibiotics naturally antibiotics? **Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology**, v. 33, p. 496-499, 2006.
8. ALY, A. H.; DEBBAB, A.; KJER, J.; PROKSCH, P. Fungal endophytes from higher plants: a prolific source of phytochemicals and other bioactive natural products. **Fungal Diversity**, v., 41, p. 1-16, 2010.
9. HAWKSWORTH, D. L. Fungal diversity and its implications for genetic resource collections. **Studies in Mycology**, p. 9-17, 2004.
10. SCHULZ, B.; BOYLE, C.; DRAEGER, S.; ROMMERT, A. K.; KROHN, K. Endophytic fungi: a source of novel biologically active secondary metabolites. **Mycological Research**, v. 106, p. 996-1004, 2002.
11. BRAKHAGE, A. A.; SCHROECKH, V. Fungal secondary metabolites - Strategies to activate silent gene clusters. **Fungal Genetics and Biology**, v. 48, p. 15-22, 2011.
12. STROBEL, G.; DAISY, B.; CASTILLO, U.; HARPER, J. Natural products from endophytic microorganisms. **Journal of Natural Products**, v. 67, p. 257-268, 2004.
13. GUNATILAKA, 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.
14. GAMBOA, M. A.; BAYMAN, P. Communities of endophytic fungi in leaves of a tropical timber tree (*Guarea guidonia* : Meliaceae). **Biotropica**, v. 33, p. 352-360, 2001.

15. STROBEL, G.; DAISY, B. Bioprospecting for microbial endophytes and their natural products. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 67, p. 491-502, 2003.
16. WANG, Y.; DAI, C. C. Endophytes: a potential resource for biosynthesis, biotransformation and biodegradation. **Annals of Microbiology**, v. 61, p. 207-215, 2011.
17. ALY, A. H.; DEBBAB, A.; PROKSCH, P. Fungal endophytes: unique plant inhabitants with great promises. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 90, p. 1829-1845, 2011.
18. SONG, Y. C.; HUANG, W. Y.; SUN, C.; WANG, F. W.; TAN, R. X. Characterization of graphislactone a as the antioxidant and free radical-scavenging substance from the culture of *Cephalosporium* sp 1FB-E001, an endophytic fungus in *Trachelospermum jasminoides*. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 28, p. 506-509, 2005.
19. RODRIGUES, K. F.; HESSE, M.; WERNER, C. Antimicrobial activities of secondary metabolites produced by endophytic fungi from *Spondias mombin*. **Journal of Basic Microbiology**, v. 40, p. 261-267, 2000.
20. WIYAKRUTTA, S.; SRIUBOLMAS, N.; PANPHUT, W.; THONGON, N.; DANWISETKANJANA, K.; RUANGRUNGSI, N.; MEEVOOTISOM, V. Endophytic fungi with anti-microbial, anti-cancer and anti-malarial activities isolated from Thai medicinal plants. **World Journal of Microbiology & Biotechnology**, v. 20, p. 265-272, 2004.
21. DE SIQUEIRA, V. M.; CONTI, R.; DE ARAUJO, J. M.; SOUZA-MOTTA, C. M. Endophytic fungi from the medicinal plant *Lippia sidoides* Cham. and their antimicrobial activity. **Symbiosis**, v. 53, p. 89-95, 2011.
22. RADJI, M.; SUMIATI, A.; RACHMAYANI, R.; ELYA, B. Isolation of fungal endophytes from *Garcinia mangostana* and their antibacterial activity. **African Journal of Biotechnology**, v. 10, p. 103-107, 2011.
23. IGARASHI, Y.; OGURA, H.; FURIHATA, K.; OKU, N.; INDANANDA, C.; THAMCHAIPENET, A. Maklamicin, an Antibacterial Polyketide from an Endophytic *Micromonospora* sp. **Journal of Natural Products**, v. 74, p. 670-674, 2011.
24. ZHAO, K.; PENTTINEN, P.; GUAN, T.; XIAO, J.; CHEN, Q.; XU, J.; LINDSTROM, K.; ZHANG, L.; ZHANG, X.; STROBEL, G. A. The diversity and anti-microbial activity of endophytic actinomycetes isolated from medicinal plants in panxi plateau, China. **Current Microbiology**, v. 62, p. 182-190, 2011.
25. HU, M. Y.; ZHONG, G. H.; SUN, Z. T.; SH, G.; LIU, H. M.; LIU, X. Q. Insecticidal activities of secondary metabolites of endophytic *Pencillium* sp in *Derris elliptica* Benth. **Journal of Applied Entomology**, v. 129, p. 413-417, 2005.
26. HUSSAIN, H.; KROHN, K.; ULLAH, Z.; DRAEGER, S.; SCHULZ, B., Bioactive chemical constituents of two endophytic fungi. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 35, p. 898-900, 2007.

27. TEJESVI, M. V.; KINI, K. R.; PRAKASH, H. S.; SUBBIAH, V.; SHETTY, H. S. Genetic diversity and antifungal activity of species of *Pestalotiopsis* isolated as endophytes from medicinal plants. **Fungal Diversity**, v. 24, p. 37-54, 2007.
28. MACIAS-RUBALCAVA, M. L.; HERNANDEZ-BAUTISTA, B. E.; JIMENEZ-ESTRADA, M.; GONZALEZ, M. C.; GLENN, A. E.; HANLIN, R. T.; HERNANDEZ-ORTEGA, S.; SAUCEDO-GARCIA, A.; MURIA-GONZALEZ, J. M.; ANAYA, A. L. Naphthoquinone spiroketal with allelochemical activity from the newly discovered endophytic fungus *Edenia gomezpompae*. **Phytochemistry**, v. 69, p. 1185-1196, 2008.
29. JIMENEZ-ROMERO, C.; ORTEGA-BARRIA, E.; ARNOLD, A. E.; CUBILLA-RIOS, L. Activity against *Plasmodium falciparum* of lactones isolated from the endophytic fungus *Xylaria* sp. **Pharmaceutical Biology**, v. 46, p. 700-703, 2008.
30. ROSA, L. H.; GONCALVES, V. N.; CALIGIORNE, R. B.; ALVES, T. M. A.; RABELLO, A.; SALES, P. A.; ROMANHA, A. J.; SOBRAL, M. E. G.; ROSA, C. A.; ZANI, C. L. Leishmanicidal, trypanocidal, and cytotoxic activities of endophytic fungi associated with bioactive plants in Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 41, p. 420-430, 2010.
31. GUO, B. Y.; DAI, J. R.; NG, S.; HUANG, Y. C.; LEONG, C. Y.; ONG, W.; CARTE, B. K. Cytonic acids A and B: Novel tridepside inhibitors of hCMV protease from the endophytic fungus *Cytonaema* species. **Journal of Natural Products**, v. 63, p. 602-604, 2000.
32. KHARWAR, R. N.; MISHRA, A.; GOND, S. K.; STIERLE, A.; STIERLE, D. Anticancer compounds derived from fungal endophytes: their importance and future challenges. **Natural Product Reports**, v. 28, p. 1208-1228, 2011.
33. FERNANDES, M. D. V.; SILVA, T.; PFENNING, L. H.; DA COSTA-NETO, C. M.; HEINRICH, T. A.; DE ALENCAR, S. M.; DE LIMA, M. A.; IKEGAKI, M. Biological activities of the fermentation extract of the endophytic fungus *Alternaria alternata* isolated from *Coffea arabica* L. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, p. 677-685, 2009.
34. KROHN, K.; KOCK, I.; ELSASSER, B.; FLORKE, U.; SCHULZ, B.; DRAEGER, S.; PESCITELLI, G.; ANTUS, S.; KURTAN, T. Bioactive natural products from the endophytic fungus *Ascochyta* sp from *Melilotus dentatus* - Configurational assignment by solid-state CD and TDDFT calculations. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 1123-1129, 2007.
35. ZHANG, W.; KROHN, K.; DRAEGER, S.; SCHULZ, B. Bioactive isocoumarins isolated from the endophytic fungus *Microdochium bolleyi*. **Journal of Natural Products**, v. 71, p. 1078-1081, 2008.
36. ALY, A. H.; EDRADA-EBEL, R.; WRAY, V.; MULLER, W. E. G.; KOZYTOMSKA, S.; HENTSCHEL, U.; PROKSCH, P.; EBEL, R. Bioactive metabolites from the endophytic fungus *Ampelomyces* sp isolated from the medicinal plant *Urospermum picroides*. **Phytochemistry**, v. 69, p. 1716-1725, 2008.

37. KROHN, K.; KOUAM, S. F.; CLUDIUS-BRANDT, S.; DRAEGER, S.; SCHULZ, B., Bioactive nitronaphthalenes from an endophytic fungus, *Coniothyrium* sp., and their chemical synthesis. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 3615-3618, 2008.
38. GU, W., Bioactive metabolites from *Alternaria brassicicola* ML-P08, an endophytic fungus residing in *Malus halliana*. **World Journal of Microbiology & Biotechnology**, v. 25, p. 1677-1683, 2009.
39. DEBBAB, A.; ALY, A. H.; EDRADA-EBEL, R.; WRAY, V.; MUELLER, W. E. G.; TOTZKE, F.; ZIRRGIEBEL, U.; SCHAECHTELE, C.; KUBBUTAT, M. H. G.; LIN, W. H.; MOSADDAK, M.; HAKIKI, A.; PROKSCH, P.; EBEL, R. Bioactive metabolites from the endophytic fungus *Stemphylium globuliferum* isolated from *Mentha pulegium*. **Journal of Natural Products**, v. 72, p. 626-631, 2009.
40. HUSSAIN, H.; AKHTAR, N.; DRAEGER, S.; SCHULZ, B.; PESCITELLI, G.; SALVADORI, P.; ANTUS, S.; KURTAN, T.; KROHN, K. New bioactive 2,3-epoxycyclohexenes and isocoumarins from the endophytic fungus *Phomopsis* sp from *Laurus azorica*. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 749-756, 2009.
41. GALLO, M. B. C.; CAVALCANTI, B. C.; BARROS, F. W. A.; DE MORAES, M. O.; COSTA-LOTUFO, L. V.; PESSOA, C.; BASTOS, J. K.; PUPO, M. T. Chemical constituents of *Papulaspora immersa*, an endophyte from *Smallanthus sonchifolius* (Asteraceae), and their cytotoxic activity. **Chemistry & Biodiversity**, v. 7, p. 2941-2950, 2010.
42. SURYANARAYANAN, T. S.; THIRUNAVUKKARASU, N.; GUVINDARAJULU, M. B.; SASSE, F.; JANSEN, R.; MURALI, T. S. Fungal endophytes and bioprospecting. **Fungal Biology Reviews**, v. 23, p. 9-19, 2009.
43. VERMA, V. C.; KHARWAR, R. N.; STROBEL, G. A. Chemical and functional diversity of natural products from plant associated endophytic fungi. **Natural Product Communications**, v. 4, p. 1511-1532, 2009.
44. BORGES, W. S.; BORGES, K. B.; BONATO, P. S.; SAID, S.; PUPO, M. T. Endophytic fungi: natural products, enzymes and biotransformation reactions. **Current Organic Chemistry**, v. 13, p. 1137-1163, 2009.
45. PAN, L.; CHAI, H.; KINGHORN, A. D. The continuing search for antitumor agents from higher plants. **Phytochemistry Letters**, v. 3, p. 1-8, 2010.
46. HUANG, Y. J.; WANG, J. F.; LI, G. L.; ZHENG, Z. H.; SU, W. J. Antitumor and antifungal activities in endophytic fungi isolated from pharmaceutical plants *Taxus mairei*, *Cephalotaxus fortunei* and *Torreya grandis*. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, v. 31, p. 163-167, 2001.
47. YU, H.; ZHANG, L.; LI, L.; ZHENG, C.; GUO, L.; LI, W.; SUN, P.; QIN, L. Recent developments and future prospects of antimicrobial metabolites produced by endophytes. **Microbiological Research**, v. 165, p. 437-449, 2010.

48. PURI, S. C.; VERMA, V.; AMNA, T.; QAZI, G. N.; SPITELLER, M. An endophytic fungus from *Nothapodytes foetida* that produces camptothecin. **Journal of Natural Products**, v. 68, p. 1717-1719, 2005.
49. KUSARI, S.; ZUEHLKE, S.; SPITELLER, M. An endophytic fungus from *camptotheca acuminata* that produces camptothecin and analogues. **Journal of Natural Products**, v. 72, p. 2-7, 2009.
50. STIERLE, A.; STROBEL, G.; STIERLE, D. Taxol and taxane production by *Taxomyces-andreanae*, an endophytic fungus of pacific yew. **Science**, v. 260, p. 214-216, 1993.
51. KUSARI S, L. M., SPITELLER M. *Aspergillus fumigatus* Fresenius, an endophytic fungus from *Juniperus communis* L. Horstmann as a novel source of the anticancer pro-drug deoxypodophyllotoxin. **Journal of Applied Microbiology**, v. 107, p. 1019–1030, 2009.
52. EYBERGER, A. L.; DONDAPATI, R.; PORTER, J. R. Endophyte fungal isolates from *Podophyllum peltatum* produce podophyllotoxin. **Journal of Natural Products**, v. 69, p. 1121-1124, 2006.
53. VERMA, V. C.; LOBKOVSKY, E.; GANGE, A. C.; SINGH, S. K.; PRAKASH, S. Piperine production by endophytic fungus *Periconia* sp isolated from *Piper longum* L. **Journal of Antibiotics**, v. 64, p. 427-431, 2011.
54. RUKACHAISIRIKUL, V.; ARUNPANICHLERT, J.; SUKPONDMA, Y.; PHONGPAICHIT, S.; SAKAYAROJ, J. Metabolites from the endophytic fungi *Botryosphaeria rhodina* PSU-M35 and PSU-M114. **Tetrahedron**, v. 65, p. 10590-10595, 2009.
55. CAO, S.; CLARDY, J. New naphthoquinones and a new delta-lactone produced by endophytic fungi from Costa Rica. **Tetrahedron Letters**, v. 52, p. 2206-2208, 2011.
56. STONE, J. K.; BACON, C. W.; WHITE, J. F. An overview of endophytic microbes: endophytism defined. **Microbial Endophytes**, p. 3-29, 2000.
57. QIN, S.; XING, K.; JIANG, J.-H.; XU, L.-H.; LI, W.-J. Biodiversity, bioactive natural products and biotechnological potential of plant-associated endophytic actinobacteria. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 89, p. 457-473, 2011.
58. RAJA, A.; PRABAKARANA, P. Actinomycetes and drug-An overview. **American Journal of Drug Discovery and Development**, v. 1, p. 75-84, 2011.
59. BERDY, J. Bioactive microbial metabolites. A personal view. **Journal of Antibiotics**, v. 59, p. 1-1, 2005.
60. TUNTIWACHWUTTIKUL, P.; TAECHOWISAN, T.; WANBANJOB, A.; THADANITI, S.; TAYLOR, W. C. Lansai A-D, secondary metabolites from *Streptomyces* sp SUC1. **Tetrahedron**, v. 64, p. 7583-7586, 2008.

61. KOMAKI, H.; HARAYAMA, S. Sequence Diversity of Type-II Polyketide Synthase Genes in *Streptomyces*. **Actinomycetologica**, v. 20, p. 42-48, 2006.
62. VAN WEZEL, G. P.; McDOWALL, K. J. The regulation of the secondary metabolism of *Streptomyces*: new links and experimental advances. **Natural Product Reports**, v. 28, p. 1311-1333, 2011.
63. PULLEN, C.; SCHMITZ, P.; MEURER, K.; BAMBERG, D. D. V.; LOHMANN, S.; FRANCA, S. D. C.; GROTH, I.; SCHLEGEL, B.; MOLLMANN, U.; GOLLMICK, F.; GRAFE, U.; LEISTNER, E. New and bioactive compounds from *Streptomyces* strains residing in the wood of *Celastraceae*. **Planta**, v. 216, p. 162-167, 2002.
64. SASAKI, T.; IGARASHI, Y.; SAITO, N.; FURUMAI, T., TPU-0031-A and B, new antibiotics of the novobiocin group produced by *Streptomyces* sp TP-A0556. **Journal of Antibiotics**, v. 54, p. 441-447, 2001.
65. IGARASHI, Y.; IIDA, T.; YOSHIDA, R.; FURUMAI, T. Pteridic acids A and B, novel plant growth promoters with auxin-like activity from *Streptomyces hygroscopicus* TP-A0451. **Journal of Antibiotics**, v. 55, p. 764-767, 2002.
66. SASAKI, T.; IGARASHI, Y.; SAITO, N.; FURUMAI, T. Cedarmycins A and B, new antimicrobial antibiotics from *Streptomyces* sp TP-A0456. **Journal of Antibiotics**, v. 54, p. 567-572, 2001.
67. SASAKI, T.; IGARASHI, Y.; OGAWA, M.; FURUMAI, T. Identification of 6-prenylindole as an antifungal metabolite of *Streptomyces* sp TP-A0595 and synthesis and bioactivity of 6-substituted indoles. **Journal of Antibiotics**, v. 55, p. 1009-1012, 2002.
68. IGARASHI, Y.; OGAWA, M.; SATO, Y.; SAITO, N.; YOSHIDA, R.; KUNOH, H.; ONAKA, H.; FURUMAI, T. Fistupyrone, a novel inhibitor of the infection of Chinese cabbage by *Alternaria brassicicola*, from *Streptomyces* sp TP-A0569. **Journal of Antibiotics**, v. 53, p. 1117-1122, 2000.
69. IGARASHI, Y.; OOTSU, K.; ONAKA, H.; FUJITA, T.; UEHARA, Y.; FURUMAI, T. Anicemycin, a new inhibitor of anchorage-independent growth of tumor cells from *Streptomyces* sp TP-A0648. **Journal of Antibiotics**, v. 58, p. 322-326, 2005.
70. LI, J. Y.; SIDHU, R. S.; FORD, E. J.; LONG, D. M.; HESS, W. M.; STROBEL, G. A. The induction of taxol production in the endophytic fungus *Periconia* sp from *Torreya grandifolia*. **Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology**, v. 20, p. 259-264, 1998.
71. CUETO, M.; JENSEN, P. R.; KAUFFMAN, C.; 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.
72. HO, W. H.; TO, P. C.; HYDE, K. A., Induction of antibiotic production of freshwater fungi using mix-culture fermentation. **Fungal Diversity**, v. 12, p. 45-51, 2003.

73. OH, D.-C.; KAUFFMAN, C. A.; JENSEN, P. R.; FENICAL, W. Induced production of emericellamides A and B from the marine-derived fungus *Emericella* sp in competing co-culture. **Journal of Natural Products**, v. 70, p. 515-520, 2007.
74. PETTIT, R. K. Mixed fermentation for natural product drug discovery. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 83, p. 19-25, 2009.
75. LU, C. H.; SHEN, Y. M., Harnessing the potential of chemical defenses from antimicrobial activities. **Bioessays**, v. 26, p. 808-813, 2004.
76. PENTTINEN, P.; PELKONEN, J.; HUTTUNEN, K.; HIRVONEN, M. R. Co-cultivation of *Streptomyces californicus* and *Stachybotrys chartarum* stimulates the production of cytostatic compound(s) with immunotoxic properties. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 217, p. 342-351, 2006.
77. ZUCK, K. M.; SHIPLEY, S.; NEWMAN, D. Induced production of N-formyl alkaloids from *Aspergillus fumigatus* by co-culture with *Streptomyces peucetius*. **Journal of Natural Products**, v. 74, p. 1653-1657, 2011.
78. SCHROECKH, V.; SCHERLACH, K.; NUETZMANN, H.-W.; SHELEST, E.; SCHMIDT-HECK, W.; SCHUEMANN, J.; MARTIN, K.; HERTWECK, C.; BRAKHAGE, A. A. Intimate bacterial-fungal interaction triggers biosynthesis of archetypal polyketides in *Aspergillus nidulans*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, p. 14558-14563, 2009.
79. SLATTERY, M.; RAJBHANDARI, I.; WESSON, K. Competition-mediated antibiotic induction in the marine bacterium *Streptomyces tenjimariensis*. **Microbial Ecology**, v. 41, p. 90-96, 2001.
80. MEYER, V.; STAHL, U. The influence of co-cultivation on expression of the antifungal protein in *Aspergillus giganteus*. **Journal of Basic Microbiology**, v. 43, p. 68-74, 2003.
81. ONAKA, H.; MORI, Y.; IGARASHI, Y.; FURUMAI, T. Mycolic acid-containing bacteria induce natural-product biosynthesis in *Streptomyces* species. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 77, p. 400-406, 2011.
82. DEGENKOLB, T.; HEINZE, S.; SCHLEGEL, B.; STROBEL, G.; GRAFE, U. Formation of new lipoaminopeptides, acremostatins A, B, and C, by co-cultivation of *Acremonium* sp Tbp-5 and *Mycogone rosea* DSM 12973. **Bioscience Biotechnology and Biochemistry**, v. 66, p. 883-886, 2002.
83. OH, D. C.; JENSEN, P. R.; KAUFFMAN, C. A.; FENICAL, W. Libertellenones A-D: Induction of cytotoxic diterpenoid biosynthesis by marine microbial competition. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 13, p. 5267-5273, 2005.
84. ZHU, F.; LIN, Y. Marinamide, a novel alkaloid and its methyl ester produced by the application of mixed fermentation technique to two mangrove endophytic fungi from the South China Sea. **Chinese Science Bulletin**, v. 51, p. 1426-1430, 2006.

85. ANGELL, S.; BENCH, B. J.; WILLIAMS, H.; WATANABE, 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.
86. PARK, H. B.; KWON, H. C.; LEE, C.-H.; YANG, H. O. Glionitrin A, an antibiotic-antitumor metabolite derived from competitive interaction between abandoned mine microbes. **Journal of Natural Products**, v. 72, p. 248-252, 2009.
87. FRISVAD, J. C.; ANDERSEN, B.; THRANE, U. The use of secondary metabolite profiling in chemotaxonomy of filamentous fungi. **Mycological Research**, v. 112, p. 231-240, 2008.
88. BODE, H. B.; BETHE, B.; HOFS, R.; ZEECK. A. Big effects from small changes: possible ways to explore nature's chemical diversity. **Chembiochem**, v. 3, p. 619-627, 2002.
89. SATTLER, I.; THIERICKE, R.; ZEECK, A. The manumycin-group metabolites. **Natural Product Reports**, v. 15, p. 221-240, 1998.
90. BODE, H. B.; WALKER, M.; ZEECK, A. Secondary metabolites by chemical screening, 42 - Cladospirones B to I from *Sphaeropsidales* sp F-24 '707 by variation of culture conditions. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 3185-3193, 2000.
91. MIAO, L.; KWONG, T. F. N.; QIAN, P.-Y. Effect of culture conditions on mycelial growth, antibacterial activity, and metabolite profiles of the marine-derived fungus *Arthrinium* c.f. *saccharicola*. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 72, p. 1063-1073, 2006.
92. NIELSEN, K. F.; SMEDSGAARD, J. Fungal metabolite screening: database of 474 mycotoxins and fungal metabolites for dereplication by standardised liquid chromatography-UV-mass spectrometry methodology. **Journal of Chromatography A**, v. 1002, p. 111-136, 2003.
93. SMEDSGAARD, J. Micro-escale extraction procedure for standardized screening of fungal metabolite production in cultures. **Journal of Chromatography A**, v. 760, p. 264-270. 1997.
94. NIELSEN, K. F.; MANSSON, M.; RANK, C.; FRISVAD, J. C.; LARSEN, T. O. Dereplication of Microbial Natural Products by LC-DAD-TOFMS. **Journal of Natural Products**, v. 74, p. 2338-2348, 2011.
95. ESQUENAZI, E.; COATES, C.; SIMMONS, L.; GONZALEZ, D.; GERWICK, W. H.; DORRESTEIN, P. C. Visualizing the spatial distribution of secondary metabolites produced by marine cyanobacteria and sponges via MALDI-TOF imaging. **Molecular Biosystems**, v. 4, p. 562-570, 2008.
96. WATROUS, J. D.; DORRESTEIN, P. C. Imaging mass spectrometry in microbiology. **Nature Reviews Microbiology**, v. 9, p. 683-694, 2011.

97. LIU, W.-T.; YANG, Y.-L.; XU, Y.; LAMSA, A.; HASTE, N. M.; YANG, J. Y.; NG, J.; GONZALEZ, D.; ELLERMEIER, C. D.; STRAIGHT, P. D.; PEVZNER, P. A.; POGLIANO, J.; NIZET, V.; POGLIANO, K.; DORRESTEIN, P. C. Imaging mass spectrometry of intraspecies metabolic exchange revealed the cannibalistic factors of *Bacillus subtilis*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, p. 16286-16290, 2010.
98. YANG, Y.-L.; XU, Y.; STRAIGHT, P.; DORRESTEIN, P. C. Translating metabolic exchange with imaging mass spectrometry. **Nature Chemical Biology**, v. 5, p. 885-887, 2009.
99. YANG, Y.-L.; XU, Y.; KERSTEN, R. D.; LIU, W.-T.; MEEHAN, M. J.; MOORE, B. S.; BANDEIRA, N.; DORRESTEIN, P. C. Connecting chemotypes and phenotypes of cultured marine microbial assemblages by imaging mass spectrometry. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 50, p. 5839-5842, 2011.
100. SMITH, C. A.; O'MAILLE, G.; WANT, E. J.; QIN, C.; TRAUGER, S. A.; BRANDON, T. R.; CUSTODIO, D. E.; ABAGYAN, R.; SIUZDAK, G. METLIN - A metabolite mass spectral database. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 27, p. 747-751, 2005.
101. HORAI, H.; ARITA, M.; KANAYA, S.; NIHEI, Y.; IKEDA, T.; SUWA, K.; OJIMA, Y.; TANAKA, K.; TANAKA, S.; AOSHIMA, K.; ODA, Y.; KAKAZU, Y.; KUSANO, M.; TOHGE, T.; MATSUDA, F.; SAWADA, Y.; HIRAI, M. Y.; NAKANISHI, H.; IKEDA, K.; AKIMOTO, N.; MAOKA, T.; TAKAHASHI, H.; ARA, T.; SAKURAI, N.; SUZUKI, H.; SHIBATA, D.; NEUMANN, S.; IIDA, T.; TANAKA, K.; FUNATSU, K.; MATSUURA, F.; SOGA, T.; TAGUCHI, R.; SAITO, K.; NISHIOKA, T. MassBank: a public repository for sharing mass spectral data for life sciences. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 45, p. 703-714, 2010.
102. SILVA-ROJAS, H. V.; AVILA-QUEZADA, G. D., Phylogenetic and morphological identification of *Colletotrichum boninense*: a novel causal agent of anthracnose in avocado. **Plant Pathology**, v. 60, p.899-908, 2011.
103. MARTINEZ, E. P.; HIO, J. C.; OSORIO, J. A.; TORRES, M. F. Identification of *Colletotrichum* species causing anthracnose on Tahiti lime, tree tomato and mango. **Agronomía Colombiana**, v. 27, p. 211-218, 2009.
104. FREEMAN, S.; KATAN, T.; SHABI, E. Characterisation of *Colletotrichum* species responsible for anthracnose diseases of various fruits. **Plant Disease**, v. 82, p. 596-605, 1998.
105. TOZZE, H. J., JR.; MASSOLA, N. M., JR.; CAMARA, M. P. S.; GIORIA, R.; SUZUKI, O.; BRUNELLI, K. R.; BRAGA, R. S.; KOBORI, R. F. First report of *Colletotrichum boninense* causing anthracnose on Pepper in Brazil. **Plant Disease**, v. 93, p. 106-106, 2009.
106. MORIWAKI, J.; TSUKIBOSHI, T.; SATO, T. Grouping of *Colletotrichum* species in Japan based on rDNA sequences. **Journal of General Plant Pathology**, v. 68, p. 307-320, 2002.

107. JOHNSTON, P. R.; PENNYCOOK, S. R.; MANNING, M. A. Taxonomy of fruit-rotting fungal pathogens: what's really out there? . **New Zealand Plant Protection**, v. 58, p. 42-46, 2005.
108. MORIWAKI, J.; SATO, T.; TSUKIBOSHI, T. Morphological and molecular characterization of *Colletotrichum boninense* sp. nov. from Japan. **Mycoscience**, v. 44, p. 47-53, 2003.
109. DAMM, U.; CANNON, P. F.; WOUDENBERG, J. H. C.; JOHNSTON, P. R.; WEIR, B. S.; TAN, Y. P.; SHIVAS, R. G.; CROUS, P. W. The *Colletotrichum boninense* species complex. **Studies in Mycology**, v. 73, p. 1-36, 2012.
110. VELGA PILEGGI, S. A.; VIEIRA DE OLIVEIRA, S. F.; ANDRADE, C. W.; VICENTE, V. A.; DALZOTO, P. D. R.; DA CRUZ, G. K.; GABARDO, J.; MASSOLA, N. S., JR.; TOZZE, H. J., JR.; PILEGGI, M.; KAVA-CORDEIRO, V.; GALLITERASAWA, L. V.; PIMENTEL, I. C.; STRINGARI, D.; GLIENKE, C. Molecular and morphological markers for rapid distinction between 2 *Colletotrichum* species. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 55, p. 1076-1088, 2009.
111. VEGA, F. E.; SIMPKINS, A.; AIME, M. C.; POSADA, F.; PETERSON, S. W.; REHNER, S. A.; INFANTE, F.; CASTILLO, A.; ARNOLD, A. E. Fungal endophyte diversity in coffee plants from Colombia, Hawai'i, Mexico and Puerto Rico. **Fungal Ecology**, v. 3, p. 122-138, 2010.
112. ZOU, W. X.; MENG, J. C.; LU, H.; CHEN, G. X.; SHI, G. X.; ZHANG, T. Y.; TAN, R. X. Metabolites of *Colletotrichum gloesporioides*, an endophytic fungus in *Artemisia mongolica*. **Journal of Natural Products**, v. 63, p. 1529-1530, 2000.
113. LU, H.; ZOU, W. X.; MENG, J. C.; HU, J.; TAN, R. X. New bioactive metabolites produced by *Colletotrichum* sp., an endophytic fungus in *Artemisia annua*. **Plant Science**, v. 151, p. 67-73, 2000.
114. INACIO, M. L.; SILVA, G. H.; TELES, H. L.; TREVISAN, H. C.; CAVALHEIRO, A. J.; BOLZANI, V. D. S.; YOUNG, M. C. M.; PFENNING, L. H.; ARAUJO, A. R. Antifungal metabolites from *Colletotrichum gloeosporioides*, an endophytic fungus in *Cryptocarya mandiocana* Nees (Lauraceae). **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 34, p. 822-824, 2006.
115. MAKKAR, N. S.; NICKSON, T. E.; TRAN, M.; BIEST, N.; MILLERWIDEMAN, M.; LAWSON, J.; MCGARY, C. I.; STONARD, R. Phenamide, a fungicidal metabolite from *Streptomyces albospinus* A19301 - Taxonomy, fermentation, isolation, physicochemical and biological properties. **Journal of Antibiotics**, v. 48, p. 369-374, 1995.
116. BROETZ, E.; KULIK, A.; VIKINESWARY, S.; LIM, C.-T.; TAN, G. Y. A.; ZINECKER, H.; IMHOFF, J. F.; PAULULAT, T.; FIEDLER, H.-P. Phenelfamycins G and H, new elfamycin-type antibiotics produced by *Streptomyces albospinus* Acta 3619. **Journal of Antibiotics**, v. 64, p. 257-266, 2011.
117. YU, L.; DAI, H.-F.; ZHAO, Y.-X.; ZENG, Y.-B.; JIANG, W.-T.; MEI, W.-L.; ZENG, H.-C. Three new compounds from soil actinomycete *Streptomyces albospinus* 15-4-2. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 13, p. 901-906, 2011.

118. CONTI, R. Micro-organismos de interesse farmacêutico e agrícola: estudo químico e biosintético. Tese de doutorado em Ciências. Universidade de São Paulo, campus de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2012.
119. CHAGAS, F. O. D. Utilização de culturas mistas como estratégia para estimular a biossíntese de produtos naturais por fungos endofíticos. Dissertação de mestrado em Ciências. Universidade de São Paulo, campus de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2010.
120. STROBEL, G. A.; DIRKSE, E.; SEARS, J.; MARKWORTH, C. Volatile antimicrobials from *Muscador albus*, a novel endophytic fungus. **Microbiology**, v. 147, p. 2943-2950, 2001.
121. BRUCE, A.; STEWART, D.; VERRALL, S.; WHEATLEY, R. E. Effect of volatiles from bacteria and yeast on the growth and pigmentation of sapstain fungi. **International Biodeterioration & Biodegradation**, v. 51, p.101-108, 2003.
122. MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, p. 55-63, 1983.
123. DE SOUZA, A. M.; Poppi, R. J. Teaching experiment of chemometrics for exploratory analysis of edible vegetable oils by mid infrared spectroscopy and principal component analysis: a tutorial. Part I. **Quimica Nova**, v. 35, p. 223-229, 2012.
124. CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Método de referência para testes de diluição em caldo para determinação da sensibilidade a terapia antifúngica de fungos filamentosos In *Norma Aprovada. Documento M38-A do NCCLS [ISBN 1-56238-470-8]*. , NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 Estados Unidos, 2002.
125. EGUCHI, T.; WATANABE, E.; KAKINUMA, K. Practical enantioselective synthesis of fully deuterated (R)-mevalonolactone. **Tetrahedron**, v. 59, p. 6035-6038, 2003.
126. LAKNER, F. J.; HAGER, L. P. Chloroperoxidase as enantioselective epoxidation catalyst: an efficient synthesis of (R)-(-)-mevalonolactone. **Journal of Organic Chemistry**, v. 61, p. 3923-3925, 1996.
127. WEBER, D.; GORZALCZANY, S.; MARTINO, V.; ACEVEDO, C.; STERNER, O.; ANKE, T. Metabolites from endophytes of the medicinal plant *Erythrina cristagalli*. **Zeitschrift Fur Naturforschung C-A Journal of Biosciences**, v. 60, p. 467-477, 2005.
128. PITTAJAKHAJONWUT, P.; THEERASILP, M.; KONGSAEREE, P.; RUNGROD, A.; TANTICHAOEN, M.; THEBTARANONT, Y. Pughiinin A, a sesquiterpene from the fungus *Kionochaeta pughii* BCC 3878. **Planta Medica**, v. 68, p. 1017-1019, 2002.
129. Dictionary of Natural Products. In CRCnetBASE: <http://dnp.chemnetbase.com>. Último acesso: dez 2012.

130. NIKU-PAAVOLA, M. L.; LAITILA, A.; MATTILA-SANDHOLM, T.; HAIKARA, A. New types of antimicrobial compounds produced by *Lactobacillus plantarum*. **Journal of Applied Microbiology**, v. 86, p. 29-35, 1999.
131. ALBUQUERQUE, P.; CASADEVALL, A. Quorum sensing in fungi - a review. **Medical Mycology**, v. 50, p. 337-345, 2012.
132. NARAYANAN, T. K.; RAO, G. R. Production of Beta-(4-hydroxiphenyl)ethanol and Beta-(4-hydroxiphenyl)lactic acid by *Candida* species. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 22, p. 384-389, 1976.
133. CHEN, H.; FUJITA, M.; FENG, Q. H.; CLARDY, J.; FINK, G. R. Tyrosol is a quorum-sensing molecule in *Candida albicans*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, p. 5048-5052, 2004.
134. GUIMARÃES, D. O. Produtos naturais de fungos endofíticos associados a espécies de Asteraceae e ensaio antibiótico no modelo de infecção em "Caenorhabditis elegans". Tese de doutorado em Ciências. Universidade de São Paulo, Campus de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil, <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60138/tde-08022010-092443/>, 2010.
135. GUIMARAES, D. O.; BORGES, W. S.; KAWANO, C. Y.; RIBEIRO, P. H.; GOLDMAN, G. H.; NOMIZO, A.; THIEMANN, O. H.; OLIVA, G.; LOPES, N. P.; PUPO, M. T. Biological activities from extracts of endophytic fungi isolated from *Viguiera arenaria* and *Tithonia diversifolia*. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, v. 52, p. 134-144, 2008.
136. LONGNECKER, K.; KUJAWINSKI, E. B. Composition of dissolved organic matter in groundwater. **Geochimica Et Cosmochimica Acta**, v. 75, p. 2752-2761, 2011.
137. KOKAI TOKKYO KOHO. Sato, K.; Yokoi, S. **Preparation of novel milbemycin 13-esters**. JP 06345770 A, Jun. 10, 1993, Dez. 20, 1994.
138. NONAKA, K.; TSUKIYAMA, T.; OKAMOTO, Y.; SATO, K.; KUMASAKA, C.; YAMAMOTO, T.; MARUYAMA, F.; YOSHIKAWA, H. New milbemycins from *Streptomyces hygroscopicus* subsp aureolacrimosus: Fermentation, isolation and structure elucidation. **Journal of Antibiotics**, v. 53, p. 694-704, 2000.
139. BAKER, G. H.; BLANCHFLOWER, S. E.; DORGAN, R. J. J.; EVERETT, J. R.; MANAGER, B. R.; READING, C. R.; READSHAW, S. A.; SHELLY, P. Further novel milbemycin antibiotics from *Streptomyces* sp E225 fermentation, isolation and structure elucidation. **Journal of Antibiotics**, v. 49, p. 272-280, 1996.
140. BAYER A.-G. Robert, S.; Martin, K.; Wolfgang, B.; Michael, D.; Wolfgang, R.; Bernd, D.; Werner, O.; Peter, A.; Wilhelm, S.; Achim, H.; Ulrike, W.-N.; Robert, S. **Fermentation of milbemycin analogs with Streptomyces**. DE 3916931, May 24, 1989, Dec. 6, 1990.

141. MEYER, J. M.; ABDALLAH, M. A., The siderochromes of non-fluorescent pseudomonads - production of nocardamine by *Pseudomonas-Stutzeri*. **Journal of General Microbiology**, v. 118, p. 125-129, 1980.
142. BROWN, R. F. C.; BÜCHI, G.; KELLER-SCHIERLEIN, W.; PERLOG, V.; RENZ, J. Über die Konstitution des Nocardamins. **Helvetica Chimica Acta**, v. 43, p. 1868-1871, 1960.
143. RINEHART, K. L.; SPICER, L. D.; EPSTEIN, W. W.; BECK, J. R. Streptolydigin.1. Streptolic Acid. **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, p. 4035-4037, 1963.
144. RINEHART, K. L.; BORDERS, D. B. Streptolydigin. 2. Ydiginic Acid. **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, p. 4037-4038, 1963.
145. RINEHART, K. L.; BECK, J. R.; KINSTLE, T. H.; KRAUSS, D.; BORDERS, D. B. Streptolydigin. 3. Chromophore and structure. **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, p. 4038-4039, 1963.
146. HOU, Y.; BRAUN, D. R.; MICHEL, C. R.; KLASSEN, J. L.; ADNANI, N.; WYCZE, T. P.; BUGNI, T. S. Microbial strain prioritization using metabolomics tools for the discovery of natural products. **Analytical Chemistry**, v. 84, p. 4277-4283, 2012.
147. WU, W.; MASSART, D. L.; DEJONG, S. The kernel PCA algorithms for wide data .1. Theory and algorithms. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 36, p.165-172, 1997.
148. WATSON, J. T.; SPARKMAN, O. D., Mass Spectrometry/Mass Spectrometry, in Introduction to Mass Spectrometry: Instrumentation, Applications and Strategies for Data Interpretation. John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK., 2008; Vol. Fourth Edition.
149. SAKAI, Y.; YOSHIDA, T.; OCHIAI, K.; UOSAKI, Y.; SAITO, Y.; TANAKA, F.; AKIYAMA, T.; AKINAGA, S.; MIZUKAMI, T. GEX1 compounds, novel antitumor antibiotics related to herboxidiene, produced by *Streptomyces* sp - 1. Taxonomy, production, isolation, physicochemical properties and biological activities. **Journal of Antibiotics**, v. 55, p. 855-862, 2002.
150. ITO, S.; MATSUYA, T.; OMURA, S.; OTANI, M.; NAKAGAWA, A.; TAKESHIM.H; IWAI, Y.; OHTANI, M.; HATA, T. A Nem antibiotic, kinamycin. **Journal of Antibiotics**, v. 23, p. 315-317, 1970.
151. HATA, T.; OMURA, S.; IWAI, Y.; NAKAGAWA, A.; OTANI, M.; ITO, S.; MATSUYA, T. New antibiotic, kinamycin - fermentation, isolation, purification and properties. **Journal of Antibiotics**, v. 24, p. 353-359, 1971.
152. SATO, Y.; GOULD, S. J. Biosynthesis of kinamycin-D-incorporation of 1,2 C-13 acetate and of 2-H-2(3),1-C-13 acetate. **Tetrahedron Letters**, v. 26, p. 4023-4026, 1985.

153. GOULD, S. J.; TAMAYO, N.; MELVILLE, C. R.; CONE, M. C. Revised structures for the kinamycin antibiotics - 5-diazobenzo b fluorenes rather than benzo b carbazole cyanamides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 116, p. 2207-2208, 1994.
154. LIN, H. C.; CHANG, S. C.; WANG, N. L.; CHANG, L. R. FL-120A, FL-120B, FL-120C, FL-120D, FL-120B', FL-120-C', FL120-D', New products related to kinamycin from *Streptomyces-Chattanoogensis* Subsp *Taitungensis* Subsp Nov .1. Taxonomy, fermentation and biological properties. **Journal of Antibiotics**, v. 47, p. 675-680, 1994.
155. YOUNG, J. J.; HO, S. N.; JU, W. M.; CHANG, L. R. FL-120A-Similar-to-D', new products related to kinamycin from *Streptomyces-Chattanoogensis* Subsp *Taitungensis* Subsp Nov .2. isolation and structure determination. **Journal of Antibiotics**, v. 47, p. 681-687, 1994.
156. NIKKEN CHEMICALS CO LTD. Ooka, M.; Tamioka, T.; Shiozu, S.; Suzuki, H. **Olimycin, an antifungal substance**. JP 35013898 B4, Sep. 21, 1960.
157. YAMANAKA, K.; OIKAWA, H.; OGAWA, H. O.; HOSONO, K.; SHINMACHI, F.; TAKANO, H.; SAKUDA, S.; BEPPU, T.; UEDA, K., Desferrioxamine E produced by *Streptomyces griseus* stimulates growth and development of *Streptomyces tanashiensis*. **Microbiology**, v. 151, p. 2899-2905, 2005.
158. WANG, G. Y. S.; BORGESON, B. M.; CREWS, P. Pitholides A-D, polyketides from a marine tunicate-derived culture of *Pithomyces* sp. **Tetrahedron Letters**, v. 38, p. 8449-8452, 1997.
159. AJINOMOTO CO INC. Obayashi, Y.; Yoshimura, T.; Ikenoue, Y.; Fudo, R.; Murata, M.; Ando, T. **Novel Antitumor compounds and the process for producing the same**. WO 9744479, Mar. 13, 1996, Apr. 21, 1999.
160. SINGH, S. B.; ZINK, D. L.; QUAMINA, D. S.; PELAEZ, F.; TERAN, A.; FELOCK, P.; HAZUDA, D. J. Integrastatins: structure and HIV-1 integrase inhibitory activities of two novel racemic tetracyclic aromatic heterocycles produced by two fungal species. **Tetrahedron Letters**, v. 43, p. 2351-2354, 2002.
161. CHU, M.; MIERZWA, R.; TRUUMEES, I.; KING, A.; PATEL, M.; PICHARDO, J.; HART, A.; DASMAHAPATRA, B.; DAS, P. R.; PUAR, M. S. Sch 65676: A novel fungal metabolite with the inhibitory activity against the cytomegalovirus protease. **Tetrahedron Letters**, v. 37, p. 3943-3946, 1996.
162. SANTOS-SANCHEZ, N. F.; MORALES-RIOS, M. S.; JOSEPH-NATHAN, P. NMR and theoretical conformational studies of the anticholinergic physostigmine. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 39, p. 696-700, 2001.
163. MERCK & CO INC. Daoust, D. R. **Physostigmine microbiological prodn - by aerobic cultivation of Streptomyces griseofuscus**, US 3734832 A, Sep. 24, 1971, May 22, 1973.

164. TAKEDA CHEM IND LTD. Iwasa, T.; Harada, S.; Sato, Y. **Preparation of physostigmine, used as pharmaceutical, by culturing a strain of *Streptomyces*.** JP 54062390 A, Oct. 24, 1977, May 19, 1979.
165. AESCULAPIUS FARMACEUTICI S.R.L. Puricelli, L. **New hexa:hydro-3A,8-di:methyl-pyrrolo-(2,3-B)-indole(s) and analogues, used to treat cholinergic disorders especially the enhancement of memory.** EP550007 A, -A2, -A3. Dec 23, 1992, Jul 7, 1993.
166. PHARMAGROUP INTERNATIONAL. Yu, Q.; Grossi, A.; Massari, D. C. **New optically pure 5-oxygenated (3S)-1,3-di:methyl-oxindole -3-acetic acids - are intermediates for physostigmine compounds and other alkaloid(s).** US 5310935 A, Jun. 30, 1992, May 10, 1994.
167. MEDOLANUM FARMACEUTICI S.P.A. Lappa, S.; Pagella, P. G.; Ferrari, E.; Maiorana, S.; Marchesini, D.; Alisi, M. A.; Brufani, M.; Cesta, M. C.; Filocamo, L.; Gostoli, G.; Eieocamo, L.; Brufani, M. E. **Preparation of aminoalkylcarbamic esters of eseroline suitable for use as cholinesterase activity inhibitors.** EP575954-A1, Jun. 22, 1993, Dec. 29, 1993.
168. SALWAY, A. H. Researches on the constitution of physostigmine Part I. **Journal of the Chemical Society**, v. 101, p. 978-989, 1912.
169. ELLIS, S.; PLACHTE, F. L.; SIRAS, O. H. The destruction of physostigmine in buffered solutions and in serum. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 79, p. 295-308, 1943.
170. ELLIS, S.; KAYER, O.; PLACHTE, F. L. Breakdown products of physostigmine, their inhibitory effect on cholinesterase and their pharmacological action. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 79, p. 309-319, 1943.
171. ELLIS, S. Chemical studies on physostigmine breakdown products and related epinephrine derivatives. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 79, p. 364-372, 1943.
172. POOBRASERT, O.; CORDELL, G. A. Blue degradation products of rubreserine. **Journal of Natural Products**, v. 60, p. 578-580, 1997.
173. CHEN, J. L.; YEH, M. K.; CHIANG, C. H. Anaerobic stability of aqueous physostigmine solution. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 26, p. 1007-1011, 2000.
174. POOBRASERT, O.; CHAI, H.; PEZZUTO, J. M.; CORDELL, G. A. Cytotoxic degradation product of physostigmine. **Journal of Natural Products**, v. 59, p. 1087-1089, 1996.
175. SLENO, L.; CAMPAGNA-SLATER, V.; VOLMER, D. A. Dissociation reactions of protonated anthracycline antibiotics following electrospray ionization-tandem mass spectrometry. **International Journal of Mass Spectrometry**, v. 255, p. 130-138, 2006.

176. REDDY, G. C. S.; SAHAI, R.; FEHLHABER, H. W.; GANGULI, B. N. Isolation and structure of a new epsilon-rhodomycin compound produced by a *Streptomyces* Species Hpl Y-11472. **Journal of Antibiotics**, v. 38, p. 1423-1425, 1985.
177. MAHMOUD, K. A. S. Nafisamycin, cyclisation product of a new enediyne precursor, highly cytotoxic mansouramycins, karamomycins possessing a novel heterocyclic skeleton and further unusual secondary metabolites from terrestrial and marine bacteria. Doctorate thesis. Georg-August-Universität zu Göttingen, 2008.
178. KIRST, H. A.; DORMAN, D. E.; OCCOLOWITZ, J. L.; JONES, N. D.; PASCHAL, J. W.; HAMILL, R. L.; SZYMANSKI, E. F. The Structure of A201A, a novel nucleoside antibiotic. **Journal of Antibiotics**, v. 38, p. 575-586, 1985.
179. SHIMIZU, K.; OHKUBO, S.; MORIMOTO, M.; TOMITA, F. New anti-tumor antibiotic DC-14. **Journal of Antibiotics**, v; 35, p. 87-89, 1982.
180. ECKARDT, K.; IHN, W.; TRESSELT, D.; KREBS, D. The chemical structures of streptovirudins. **Journal of Antibiotics**, v. 34, p. 1631-1632, 1981.
181. ECKARDT, K.; THRUM, H.; BRADLER, G.; TONEW, E.; TONEW, M. Streptovirudins, new antibiotics with antibacterial and antiviral activity .2. isolation, chemical characterization and biological-activity of streptovirudins A1, A2, B1, B2, C1, C2, D1 and D2. **Journal of Antibiotics**, v. 28, p. 274-279, 1975.
182. KUNNARI, T.; KLIKA, K. D.; BLANCO, G.; MENDEZ, C.; MANTSALA, P.; HAKALA, J.; SILLANPAA, R.; TAHTINEN, P.; SALAS, J.; YLIHONKO, K. Hybrid compounds generated by the introduction of a nogalamycin-producing plasmid into *Streptomyces argillaceus*. **Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1**, p. 1818-1825, 2002.
183. HOOPER, A. M.; RICKARDS, R. W. 3-amino-5-hydroxybenzoic acid in antibiotic biosynthesis. XI. Biological origins and semisynthesis of thionaphthomycins, and the structures of naphthomycins I and j. **Journal of Antibiotics**, v. 51, p. 845-851, 1998.
184. MATSUZAWA, Y.; YOSHIMOTO, A.; SHIBAMOTO, N.; TOBE, H.; OKI, T.; NAGANAWA, H.; TAKEUCHI, T.; UMEZAWA, H. New anthracycline metabolites from mutant strains of *Streptomyces-Galilaeus* Ma144-M1 .2. Structure of 2-hydroxyaklavinone and new aklavinone glycosides. **Journal of Antibiotics**, v. 34, p. 959-964, 1981.
185. YOSHIMOTO, A.; MATSUZAWA, Y.; OKI, T.; TAKEUCHI, T.; UMEZAWA, H., New anthracycline metabolites from mutant strains of *Streptomyces-Galilaeus* Ma144-M1 .1. Isolation and characterization of various blocked mutants. **Journal of Antibiotics**, v. 34, p. 951-958, 1981.
186. HAXELL, M. A.; BISHOP, B. F.; BRYCE, P.; GRATION, K. A. F.; KARA, H.; MONDAY, R. A.; PACEY, M. S.; PERRY, D. A.; KOJIMA, Y.; MAEDA, H.; NISHIYAMA, S.; TONE, J.; HUANG, L. H. C-13-Beta-acyloxymilbemycins, a new family of macrolides - discovery, structural determination and biological properties. **Journal of Antibiotics**, v. 45, p. 659-670, 1992.

187. TSUCHIYA, K.; KIMURA, C.; NISHIKAWA, K.; HARADA, T.; NISHIKIORI, T.; TATSUTA, K. NK154183A and B, antitumor substances produced by *Streptomyces* sp. **Journal of Antibiotics**, v. 49, p. 1281-1283, 1996.
188. SHIMI, I. R.; DEWEDAR, A.; ABDALLAH, N. Yemenimycin, a new antibiotic. **Journal of Antibiotics**, v. 24, p. 283-289, 1971.
189. EGYPT. Shimi, I. **Antibiotic yemenimycin and preparation - by cultivation of Streptomyces albus(shimi)**. US 3839560-A, Apr. 10, 1972, Oct. 1, 1974.
190. S. S. PHARMACEUTICAL CO., LTD. Ono, J.; Asaoka, T.; Sato, J.; Yokoi, K.; Nakajima, T. **Antibiotic SS8228B and its preparation**. JP 60-137294, Dec. 26, 1983, Jul. 20, 1985.
191. S. S. PHARMACEUTICAL CO., LTD. Ono, J.; Asaoka, T.; Sato, J.; Yokoi, K.; Nakajima, T. **Antibiotic Substance SS8228B and its Preparation**. JP 60-047688, Ago. 26, 1983, Mar. 15, 1985.
192. ACHENBACH, H.; KARL, W. Investigations on metabolites of microorganisms. 6. structure of antibiotic aldgamycin-E. **Chemische Berichte-Recueil**, v. 108, p. 759-771, 1975.
193. CHU, M.; YARBOROUGH, R.; SCHWARTZ, J.; PATEL, M. G.; HORAN, A. C.; GULLO, V. P.; DAS, P. R.; PUAR, M. S. SCH-47554 and SCH-47555, 2 Novel antifungal antibiotics produced from a *Streptomyces* sp. **Journal of Antibiotics**, v. 46, p. 861-865, 1993.
194. SETO, H.; AKAO, H.; FURIHATA, K.; OTAKE, N. The structure of a new antibiotic, hygrolidin. **Tetrahedron Letters**, v. 23, p. 2667-2670, 1982.
195. VETLUGINA, L. A. Antibiotic roseofungin, its isolation and physicochemical properties. **Antibiotiki (Moscow)**, v. 13, p. 992-997, 1968.
196. JI, Z.; WEI, S.; ZHANG, J.; WU, W.; WANG, M. Identification of streptothrin class antibiotics in the early-stage of antibiotics screening by electrospray ionization mass spectrometry. **Journal of Antibiotics**, v. 61, p. 660-667, 2008.
197. GLAUSER, G.; GINDRO, K.; FRINGELI, J.; DE JOFFREY, J.-P.; RUDAZ, S.; WOLFENDER, J.-L. Differential analysis of mycoalexins in confrontation zones of grapevine fungal pathogens by ultrahigh pressure liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry and capillary nuclear magnetic resonance. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 57, p. 1127-1134, 2009.
198. MARTA, M.; GATTA, F.; POMPONI, M. Physostigmine analogs anticholinesterases - effects of the lengthening of the n-carbamic chain on the inhibition-kinetics. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1120, p. 262-266, 1992.
199. MARTA, M.; CASTELLANO, C.; OLIVERIO, A.; PAVONE, F.; PAGELLA, P. G.; BRUFANI, M.; POMPONI, M. New analogs of physostigmine - alternative drugs for alzheimers-disease. **Life Sciences**, v. 43, p. 1921-1928, 1988.

200. LUO, W. M.; YU, Q. S.; ZHAN, M.; PARRISH, D.; DESCHAMPS, J. R.; KULKARNI, S. S.; HOLLOWAY, H. W.; ALLEY, G. M.; LAHIRI, D. K.; BROSSI, A.; GREIG, N. H. Novel anticholinesterases based on the molecular skeletons of furobenzofuran and methanobenzodioxepine. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, p. 998-994, 2005.
201. TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. Shirafuji, H.; Tsuboya, S.; Harada, S. **Acetylcholinesterase inhibitors TAN-1169 and their manufacture with Streptomyces species.** JP 02270875 A, Apr. 12, 1990, Nov. 5, 1990.
202. GOMI, S.; AMANO, S.; SATO, E.; MIYADOH, S.; KODAMA, Y. Novel antibiotics SF2738A, SF2738B and SF2738C and their analogs produced by *Streptomyces* sp. **Journal of Antibiotics**, v. 47, p. 1385-1394, 1994.
203. SURUP, F.; WAGNER, O.; VON FRIELING, J.; SCHLEICHER, M.; OESS, S.; MUELLER, P.; GROND, S. The iromycins, a new family of pyridone metabolites from *Streptomyces* sp. I. Structure, NOS inhibitory activity, and biosynthesis. **Journal of Organic Chemistry**, v. 72, p. 5085-5090, 2007.
204. KIKUCHI, M.; KUMAGAI, K.; ISHIDA, N.; ITO, Y.; YAMAGUCHI; FURUMAI, T.; OKUDA, T. Isolation, purification and properties of kikumycins A and B. **Journal of Antibiotics**, v.18, p. 243- 250, 1965.
205. HAWAS, U. W.; SHAABAN, M.; SHAABAN, K. A.; SPEITLING, M.; MAIER, A.; KELTER, G.; FIEBIG, H. H.; MEINERS, M.; HELMKE, E.; LAATSCH, H. Mansouramycins A-D, cytotoxic isoquinolinequinones from a marine *Streptomycete*. **Journal of Natural Products**, v. 72, p. 2120-2124, 2009.
206. IRIE, K.; KAJIYAMA, S.; FUNAKI, A.; KOSHIMIZU, K.; HAYASHI, H.; ARAI, M. Biosynthesis of (-)-indolactam-V, the basic ring-structure of tumor promoters teleocidins. **Tetrahedron Letters**, v. 31, p. 101-104, 1990.
207. IRIE, K.; KAJIYAMA, S.; KOSHIMIZU, K.; HAYASHI, H.; ARAI, M. Isolation and biosynthesis of (-)-indolactam-I, a new congener of indole alkaloid tumor promoter teleocidins. **Tetrahedron Letters**, v. 31, p. 7337-7340, 1990.
208. KANAMARU, T.; SUGINO, H.; ASANO, T.; KAKINUMA, A. Studies on pepsin inhibitors produced by Actinomycetes, 2: Purification and elucidation of the structures of pepsin inhibitors produced by *Streptomyces* No.2907. **Journal of the Takeda Research Laboratories**, v. 35, p. 128-135, 1976.
209. AOYAGI, T.; YAGISAWA, Y.; KUMAGAI, M.; HAMADA, M.; MORISHIM.H.; TAKEUCHI, T.; UMEZAWA, H. New Pepstatins, Pepstatins BU, PR and AC produced by *Streptomyces*. **Journal of Antibiotics**, v. 26, p. 539-541, 1973.
210. JOHDO, O.; TONE, H.; OKAMOTO, R.; YOSHIMOTO, A.; NAGANAWA, H.; SAWA, T.; TAKEUCHI, T. Microbial glycosidation of some anthracycline antibiotics by an antibiotic-negative mutant of aclarubicin producer. **Journal of Antibiotics**, v. 46, p. 1219-1231, 1993.

211. XIANG, W.-S.; WANG, J.-D.; WANG, X.-J.; ZHANG, J. Bingchamides A and B, two novel cyclic pentapeptides from the *Streptomyces bingchengensis*: fermentation, isolation, structure elucidation and biological properties. **Journal of Antibiotics**, v. 62, p. 501-505, 2009.
212. NOZAKI, Y.; HIDA, T.; IINUMA, S.; ISHII, T.; SUDO, K.; MUROI, M.; KANAMARU, T. TAN-1120, A new anthracycline with potent angiostatic activity. **Journal of Antibiotics**, v. 46, p. 569-579, 1993.
213. KELLERSCHIERLEIN, W.; MEYER, M.; ZEECK, A.; DAMBERG, M.; MACHINEK, R.; ZAHNER, H.; LAZAR, G. Metabolites of microorganisms. 220. Isolation and structural elucidation of naphthomycins-B and naphthomycins-C. **Journal of Antibiotics**, v. 36, p. 484-492, 1983.
214. TAKEDA CHEM IND LTD. Kikinuma, A.; Kanamaru, T.; Sugino, H.; Asano, T.; Yoneda, M. **Pepsinostreptin and pepsinostreptin-p and their methylesters - protease inhibitors used to treat ulcers, hyperpepsia.** BE797862 A1, Apr. 6, 1973, Jul. 31, 1973.
215. IWASA, T.; HARADA, S.; SATO, Y. Miticidal antibiotics C-8030 B, C, D, and physostigmine produced by *Streptomyces pseudogriseolus* subsp. *iriomotensis* subsp. nov. **Journal of the Takeda Research Laboratories**, v. 40, p. 12-26, 1981.
216. TAKEDA CHEM IND LTD. Iwasa, K.; Harada, S.; Sato, Y. **Antibiotic C-8030 B,C,D, and E having insecticidal and miticidal activities, obtd. from Streptomyces strain.** JP54061101-A, Oct. 24, 1977, May 17, 1979.
217. HASKELL, T. H.; FRENCH, J. C.; BARTZ, Q. R. Paromomycin. 4. Structural studies. **Journal of the American Chemical Society**, v. 81, p. 3482-3483, 1959.
218. KHAMNA, S.; YOKOTA, A.; LUMYONG, S. Actinomycetes isolated from medicinal plant rhizosphere soils: diversity and screening of antifungal compounds, indole-3-acetic acid and siderophore production. **World Journal of Microbiology & Biotechnology**, v. 25, p. 649-655, 2009.
219. LAUTRU, S.; DEETH, R. J.; BAILEY, L. M.; CHALLIS, G. L. Discovery of a new peptide natural product by *Streptomyces coelicolor* genome mining. **Nature Chemical Biology**, v. 1, p. 265-269, 2005.
220. BARONA-GOMEZ, F.; LAUTRU, S.; FRANCOU, F.-X.; LEBLOND, P.; PERNODET, J.-L.; CHALLIS, G. L. Multiple biosynthetic and uptake systems mediate siderophore-dependent iron acquisition in *Streptomyces coelicolor* A3(2) and *Streptomyces ambofaciens* ATCC 23877. **Microbiology**, v. 152, p. 3355-3366, 2006.
221. BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. D.; MACHADO, B. D. Siderophores: "A microorganism's answer". **Quimica Nova**, v. 25, p. 1155-1164, 2002.
222. BICKEL, H.; BOSSHARDT, R.; GAUMANN, E.; REUSSER, P.; VISCHER, E.; VOSER, W.; WETTSTEIN, A.; ZAHNER, H. Stoffwechselprodukte Von Actinomyceten. 26. Über die isolierung und charakterisierung der ferrioxamine a-f, neuer wuchsstoffe der sideramin-gruppe. **Helvetica Chimica Acta**, v. 43, p. 2118-2128, 1960.

223. CIBA SA. Gaeumann, E.; Prelog, V.; Bickel, H.; Vischer, E. **Ferrioxamine b.** GB 963905 A, Oct. 25, 1960, Jul. 15, 1964.
224. CIBA LTD. Prelog, V.; Gaeumann, E.; Vischer, E.; Bickel, H. **Compositions containing ferrioxamine b or salts thereof.** CA 664441 A, Jun. 4, 1963.
225. FURUMAI, T.; SUZUKI, M. Studies on biosynthesis of basic 16-membered macrolide antibiotics, platenomycins .2. Production, isolation and structures of 3-0-propionyl-5-O-mycaminosyl platenolides-i and platenolides-ii, 9-dehydro demycarosyl platenomycin and demycarosyl platenomycin. **Journal of Antibiotics**, v. 28, p. 775-782, 1975.
226. TOMIYA, T.; URAMOTO, M.; ISONO, K. Isolation and structure of phosphazomycin-C. **Journal of Antibiotics**, v. 43, p. 118-121, 1990.
227. HORVATH, G.; GYIMESI, J.; MEHESFAL.Z. Structure of olefinic, a new polyenic antibiotic exhibiting antibacterial activity. **Tetrahedron Letters**, p. 3643-3648, 1973.
228. PHIPPS, R. K.; BLUNT, J. W.; COLE, A. L. J.; MUNRO, M. H. G. Anthracycline derivatives from a marine-derived New Zealand Streptomycete. **Arkivoc**, p. 94-100. 2004.
229. BEUCK, S.; SCHWABE, T.; GRIMME, S.; SCHLOERER, N.; KAMBER, M.; SCHAENZER, W.; THEVIS, M. Unusual mass spectrometric dissociation pathway of protonated isoquinoline-3-carboxamides due to multiple reversible water adduct formation in the gas phase. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, v. 20, p. 2034-2048, 2009.
230. COVAL, S. J.; HRADIL, C. M.; LU, H. S. M.; CLARDY, J.; SATOURI, S.; STROBEL, G. A. Pyrenoline-A And Pyrenoline-B, 2 New phytotoxins from *Pyrenophora-teres*. **Tetrahedron Letters**, v. 31, p. 2117-2120, 1990.
231. YE, Y.; JOSTEN, I.; ARNOLD, N.; STEFFAN, B.; STEGLICH, W. Isolation of a fluorone pigment from the Indian paint fungus *Echinodontium tinctorium* and *Pyrofomes albomarginatus*. **Tetrahedron**, v. 52, p. 5793-5798, 1996.
232. ARMSTRON, J. J.; TURNER, W. B., Structure of Lambertellin. **Journal of the Chemical Society**, p. 5927-5930, 1965.
233. DE, SAROJ. R.; GHORAI, S. K.; MAL, D., Synthesis and rearrangement of quinone-embedded epoxycyclopentenones: a new avenue to pyranonaphthoquinones and indenopyranones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 74, p. 1598-1604, 2009.
234. SANCHEZ, J. F.; ENTWISTLE, R.; HUNG, J.-H.; YAEGASHI, J.; JAIN, S.; CHIANG, Y.-M.; WANG, C. C. C.; OAKLEY, B. R. Genome-based deletion analysis reveals the prenyl xanthone biosynthesis pathway in *Aspergillus nidulans*. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, p. 4010-4017, 2011.

235. ADEBOYA, M. O.; EDWARDS, R. L.; LAESSOE, T.; MAITLAND, D. J.; WHALLEY, A. J. S. Metabolites of the higher fungi .30. Threo- and erythro-telfairic acid and 2,3-didehydrotelfairic anhydride from the fungus *Xylaria telfairii*. **Liebigs Annalen**, p. 1437-1441, 1996.
236. WAN, J.; LIN, Y.; WU, X.; ZHOU, S.; VRIJMOED, L. L. P. Avicennin A, a new isocoumarine from mangrove endophytic fungus No. 2533 from the South China Sea. **Zhongshan Daxue Xuebao, Ziran Kexueban**, v. 40, p. 127-128, 2001.
237. PORTER, J. K.; BACON, C. W.; ROBBINS, J. D.; HIMMELSBACH, D. S.; HIGMAN, H. C. Indole alkaloids from *Balanisia-epichloe* (Weese). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 25, p. 88-93, 1977.
238. NEUMAN, A.; GILLIERPANDRAUD, H.; LONGCHAMBON, F. Cristal structure of N-acetyl-Beta-D-mannosamine. **Acta Crystallographica Section B-Structural Science**, v. 31, p. 2628-2631, 1975.
239. REIS, A.; DOMINGUES, P.; FERRER-CORREIA, A. J. V.; DOMINGUES, M. R. M. Peptide-phospholipid cross-linking reactions: Identification of leucine enkephalin-alka(nal-glycerophosphatidylcholine adducts by tandem mass spectrometry. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, v. 17, p. 657-660, 2006.
240. PODILA, G. K.; Rogers, L. M.; Kolattukudy, P. E., Chemical signals from avocado surface wax trigger germination and appressorium formation in *Colletotrichum-Gloeosporioides*. **Plant Physiology**, v. 103, p. 267-272, 1993.
241. MYSYAKINA, I. S.; FEOFILLOVA, E. P. The role of lipids in the morphogenetic processes of mycelial fungi. **Microbiology**, v. 80, p. 297-306, 2011.
242. HAMILL, R. L.; HIGGENS, C. E.; BOAZ, H. E.; GORMAN, M. Structure of beauvericin, a new depsipeptide antibiotic toxic to *Artemia Salina*. **Tetrahedron Letters**, v. 10, p. 4255-4258, 1969.
243. BYSTROV, V. F.; KOZMIN, S. A.; MIKHALEV, II; OVCHINNI.YA; KHALILUL.KK; IVANOV, V. T. Biologically-active alkali-metal complexones. A ¹³C-NMR study of ion-dipole interaction. **FEBS Letters**, v. 21, p. 34-38, 1972.
244. KHALED, M. A.; DAVIES, D. B. Solution and ion-complexed conformations of beauvericin determined by proton magnetic-resonance spectroscopy. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 704, p. 186-196, 1982.
245. PRESSMAN, B. C. Biological applications of ionophores. **Annual Review of Biochemistry**, v. 45, p. 501-530, 1976.
246. IVANOV, V. T.; KOGAN, G. A.; TULCHINS.VM; MIROSHNI.AV; MIKHALYO, II; EVSTRATO.AV; ZENKIN, A. A.; KOSTETSK.PV; OVCHINNI.YA; LOKSHIN, B. V. Far-infrared spectra of alkali-metal ion complexes with valinomycin, beauvericin, nonactin and perhydroantamanide in solution. **FEBS Letters**, v. 30, p. 109-204, 1973.

247. HESSELTINE, C. W.; PIDACKS, C.; WHITEHILL, A. R.; BOHONOS, N.; HUTCHINGS, B. L.; WILLIAMS, J. H. Coprogen, a new growth factor for coprophilic fungi. **Journal of the American Chemical Society**, v. 74, p. 1362-1362, 1952.
248. SIMIONATO, A. V. C.; DE SOUZA, G. D.; RODRIGUES, E.; GLICK, J.; VOYROS, P.; CARRILHO, E. Tandem mass spectrometry of coprogen and deferoxamine hydroxamic siderophores. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 20, p. 193-199, 2006.
249. BITZER, J.; ZEECK, A. 6-deoxy-alpha-L-talopyranosides from *Streptomyces* sp. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 3661-3666, 2006.
250. NUKINA, M.; SASSA, T.; IKEDA, M.; UMEZAWA, T.; TASAKI, H. Pyriculariol, a new phytotoxic metabolite of *Pyricularia oryzae* Cavara. **Agricultural and Biological Chemistry**, v. 45, p. 2161-2162, 1981.
251. HOCHLOWSKI, J. E.; ANDRES, W. W.; THERIAULT, R. J.; JACKSON, M.; MCALPINE, J. B., Abbeymycin, A new anthramycin-type antibiotic produced by a Streptomycete. **Journal of Antibiotics**, v. 40, p. 145-148, 1987.
252. ZHANG, Q. L.; SCHRADER, K. K.; ELSOHLY, H. N.; TAKAMATSU, S. New cell-cell adhesion inhibitors from *Streptomyces* sp UMA-044. **Journal of Antibiotics**, v. 56, p. 673-681, 2003.
253. NEUMANN, R.; PETER, H. H. Insecticidal organophosphates - nature made them 1st. **Experientia**, v. 43, p. 1235-1237, 1987.
254. LEE, C.-H.; LIM, H.; MOON, S.; SHIN, C.; KIM, S.; KIM, B.-J.; LIM, Y. Novel anticancer agent, benzylhydroxyoctenone, isolated from *Streptomyces* sp causes G(1) cell cycle arrest and induces apoptosis of HeLa cells. **Cancer Science**, v. 98, p. 795-802, 2007.
255. HENKEL, T.; BREIDINGMACK, S.; ZEECK, A.; GRABLEY, S.; HAMMANN, P. E.; HUTTER, K.; TILL, G.; THIERICKE, R.; WINK, J. Secondary metabolites by chemical-screening .18. narbosines, new carbohydrate metabolites from *Streptomyces*. **Liebigs Annalen Der Chemie**, p. 575-580, 1991.
256. TAKEUCHI, M.; INUKAI, M.; ENOKITA, R.; IWADO, S.; TAKAHASHI, S.; ARAI, M. Malioxamycin, a new antibiotic with spheroplast-forming activity .1. producing organism, fermentation, isolation and characterization. **Journal of Antibiotics**, v. 33, p. 1213-1219, 1980.
257. KAKEN CHEMICAL CO., LTD. Kado, M.; Akasaki, K.; Shirado, S.; Kiyono, A. **Manufacture of a new antibiotic morimycin.** JP 70000955 B, Jun. 8, 1966, Jan. 13, 1970.
258. HAMADA, M.; TAKEUCHI, T.; KONDO, S.; IKEDA, Y.; NAGANAWA, H.; MAEDA, K.; OKAMI, Y.; UMEZAWA, H. A new antibiotic, negamycin. **Journal of Antibiotics**, v. 23, p. 170-171, 1970.

259. IMAI, S.; FUJIOKA, K.; FURIHATA, K.; SETO, H. Studies on cell-growth stimulating substances of low-molecular-weight .4. misakimycin, a mammalian-cell growth-stimulating substance produced by *Streptomyces misakiensis*. **Journal of Antibiotics**, v. 46, p. 1323-1325, 1993.
260. WANG, G. Y. S.; ABRELL, L. M.; AVELAR, A.; BORGESON, B. M.; CREWS, P. New hirsutane based sesquiterpenes from salt water cultures of a marine sponge-derived fungus and the terrestrial fungus *Coriolus consors*. **Tetrahedron**, v. 54, p. 7335-7342, 1998.
261. KLINGNER, A.; HUNDESHAGEN, B.; KERNEBECK, H.; BOTHE, H. Localization of the yellow pigment formed in roots of gramineous plants colonized by arbuscular fungi. **Protoplasma**, v. 185, p. 50-57, 1995.
262. STERNER, O.; ANKE, T.; SHELDICK, W. S.; STEGLICH, W. New sterpurane and isolactarane sesquiterpenes from the fungus *Merulius-tremellosus*. **Tetrahedron**, v. 46, p. 2389-2400, 1990.
263. AYER, W. A.; MCCASKILL, R. H.; REFFSTRUP, T. Metabolites of birds' nest fungi. Part 17. Nidulol and nidulone, novel sesquiterpenes from some bird's nest fungi. **Revista Lationamericana de Química**, v. 12, p. 118-120, 1981.
264. ESQUENAZI, E.; DALY, M.; BAHRAINWALA, T.; GERWICK, W. H.; DORRESTEIN, P. C. Ion mobility mass spectrometry enables the efficient detection and identification of halogenated natural products from cyanobacteria with minimal sample preparation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, p. 6639-6644, 2011.
265. WANG, H.-Y.; CHU, X.; ZHAO, Z.-X.; HE, X.-S.; GUO, Y.-L. Analysis of low molecular weight compounds by MALDI-FTICR-MS. **Journal of Chromatography B**, v. 879, p. 1166-1179, 2011.
266. WATROUS, J. D.; ALEXANDROV, T.; DORRESTEIN, P. C. The evolving field of imaging mass spectrometry and its impact on future biological research. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 46, p. 209-222, 2011.
267. WATROUS, J.; HENDRICKS, N.; MEEHAN, M.; DORRESTEIN, P. C. Capturing bacterial metabolic exchange using thin film desorption electrospray ionization-imaging mass spectrometry. **Analytical Chemistry**, v. 82, p. 1598-1600, 2010.
268. SHAABAN, M. Bioactive secondary metabolites from marine and terrestrial bacteria: isoquinolinequinones, bacterial compounds with a novel pharmacophor. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten., Georg-August-Universität zu Göttingen, 2004.
269. WATROUS, J.; ROACH, P.; ALEXANDROV, T.; HEATH, B. S.; YANG, J. Y.; KERSTEN, R. D.; VAN DER VOORT, M.; POGLIANO, K.; GROSS, H.; RAAIJMAKERS, J. M.; MOORE, B. S.; LASKIN, J.; BANDEIRA, N.; DORRESTEIN, P. C. Mass spectral molecular networking of living microbial colonies. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 109, p. E1743-E1752, 2012.

270. BROSSI, A. Bioactive alkaloids. 4. Results of recent investigations with colchicine and physostigmine. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 33, p. 2311-2319, 1990.