

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

**Produtos naturais marinhos: isolamento e identificação de  
metabólitos inéditos a partir de fungos endofíticos e  
cianobactérias utilizando técnicas de eliciação química epigenética  
e desreplicação via redes moleculares**

**Rafael de Felício**

**Ribeirão Preto**  
**2014**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Produtos naturais marinhos: isolamento e identificação de metabólitos inéditos a partir de fungos endofíticos e cianobactérias utilizando técnicas de eliciação química epigenética e desreplicação via redes moleculares**

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

Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos

Orientado: Rafael de Felício

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Hosana Maria Deboni

Co-orientador: Prof. Dr. William Henry Gerwick

**Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, subárea Produtos Naturais e Sintéticos em 15/12/2014. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.**

**Ribeirão Preto  
2014**

## RESUMO

de FELÍCIO, R. **Produtos naturais marinhos: isolamento e identificação de metabólitos inéditos a partir de fungos endofíticos e cianobactérias utilizando técnicas de eliciação química epigenética e desreplicação via redes moleculares**. 2014. 183f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

Os produtos naturais marinhos são apontados com uma das fontes de substâncias bioativas mais importantes para a descoberta de novos fármacos. Neste ambiente, os organismos estão em constante interação ecológica por meio da produção de metabólitos secundários. Fungos endofíticos e cianobactérias representam grupos de micro-organismos que realizam a biossíntese de substâncias com características químicas únicas e atividades biológicas potentes. Entretanto, quando retirados de seu habitat natural, esses seres microbianos geralmente perdem sua capacidade metabólica através de um fenômeno denominado silenciamento gênico, no qual genes biossintéticos deixam de ser transcritos devido a motivos ainda indeterminados. Esse mecanismo genético é intermediado, dentre outros fatores, pelas enzimas DNA-metiltransferase (DNA-MT) e Histona-desacetilase (HDAC). Deste modo, seus inibidores têm sido utilizados com sucesso para promover a eliciação de substâncias que não seriam produzidas em condições laboratoriais. Outra importante abordagem na pesquisa de produtos naturais têm sido a desreplicação baseada na fragmentação (MS/MS) para identificação de substâncias ou análogos. As redes moleculares (molecular networking) constituem uma nova abordagem na qual dados de espectrometria de massas são agrupados de acordo com as semelhanças entre os padrões de fragmentação, formando famílias de moléculas, permitindo a rápida visualização do perfil químico de várias amostras ao mesmo tempo. Deste modo, este trabalho apresenta o isolamento e identificação de metabólitos inéditos a partir de fungos endofíticos e cianobactérias oriundos do ambiente marinho. Para isto, técnicas de eliciação epigenética foram utilizadas em ambos os grupos de organismos, e a desreplicação via redes moleculares foi utilizada em cianobactérias. Fungos endofíticos associados à macroalga vermelha *Bostrychia tenella* foram alvo de estudos químicos e epigenéticos. As linhagens *Xylaria* sp. e *Nigrospora oryzae* foram submetidas ao cultivo em meio sólido arroz, o que resultou no isolamento da substância citocalasina D e de um derivado potencialmente inédito da griseofulvina. A linhagem *Penicillium decaturense* foi cultivada em meio líquido PDB resultando no isolamento da 10,11-deidrocurvularina e possíveis análogos. Experimentos com inibidores epigenéticos (butirato de sódio e procaína) promoveram a modulação do perfil químico desta linhagem, ao estimular a produção de metabólitos não expressos em condições normais de cultivo. Ainda, a linhagem *Acremonium* sp. produziu várias substâncias quando cultivada em meio de líquido Czapek sob a influência de procaína, sendo uma delas potencialmente inédita e derivada da classe de metabólitos das brevianamidas. Frações orgânicas da cianobactéria *Schizothrix* sp., coletada no Panamá, foram analisadas em LC-MS/MS e os dados gerados foram utilizados para a criação de redes moleculares. Este estudo resultou na identificação dos metabólitos barbamida, hectoclorina, curacinas A e D, curazole, acetato de malingamida D, dolastatina 10 e carmaficina B. Ainda, análogos das substâncias curazole, dolastatina D e dois análogos inéditos das carmaficinas foram propostos. A cianobactéria *Moorea producens* JHB, coletada na Jamaica, foi submetida ao cultivo sob influência do

composto butirato de sódio, e produziu dois metabólitos inéditos, propostos de acordo com os dados de fragmentação, como sendo derivados da jamaicamida e da hectoclorina, num tipo de biossíntese cruzada. Portanto, este trabalho confirma os fungos endofíticos e cianobactérias marinhos como promissores quanto a exploração do metabolismo secundário.

Palavras-chave: *Xylaria*, *Nigrospora*, *Penicillium*, *Acremonium*, *Molecular networking*, *Moorea producens*.

---

# I. INTRODUÇÃO

## I. INTRODUÇÃO

### I.1 Produtos Naturais

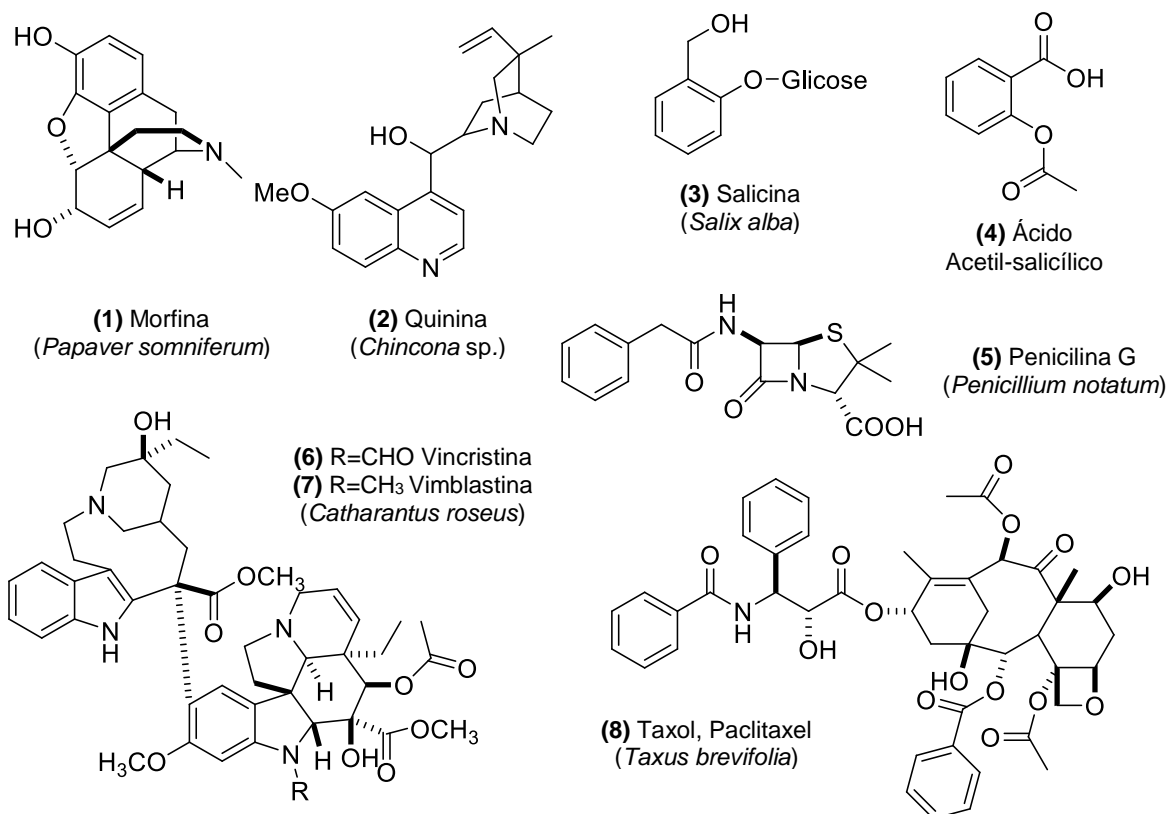
Atualmente, os produtos naturais continuam representando a fonte mais importante de diversidade química para a descoberta de novos *leads* (candidatos à fármacos) para a terapêutica de diversas doenças (Kingston, 2011; Newman, Cragg, 2012; Cragg, Newman, 2013). Um breve resumo sobre a utilização de organismos como fonte para a cura de enfermidades evidencia a contribuição marcante da química de produtos naturais no desenvolvimento de novos medicamentos.

Eventos históricos podem ser citados para exemplificar o início dos estudos das características químicas e biológicas dos produtos naturais. O conhecimento dos povos primitivos contribuiu para a descoberta, em 1804, da morfina (**1**), uma vez que o ópio, obtido a partir da planta *Papaver somniferum*, era usado devido às propriedades soníferas e analgésicas. Cascas de espécies do gênero *Chincona* eram utilizadas para combater a febre, dado que contribuiu para o isolamento da substância quinina (**2**), em 1820, a qual foi protótipo para diversos antimaláricos (Newman, Cragg, 2010, 2012).

O desenvolvimento de fármacos a partir de produtos naturais tem como principal marco a descoberta dos salicilatos, derivados do ativo salicina (**3**), metabólito que inspirou a síntese do ácido acetil-salicílico (**4**), em 1898. A princípio usado como analgésico, atualmente esta substância também é indicada como anti-inflamatório, antitérmico, inibidor de agregação plaquetária e no tratamento de artrite reumatoide. Após o sucesso da síntese orgânica no mercado farmacêutico, os produtos naturais voltaram a ser notados somente em 1932, com a comprovação da eficiência da penicilina-G (**5**) como antibiótico (Newman, Cragg, 2010, 2012).

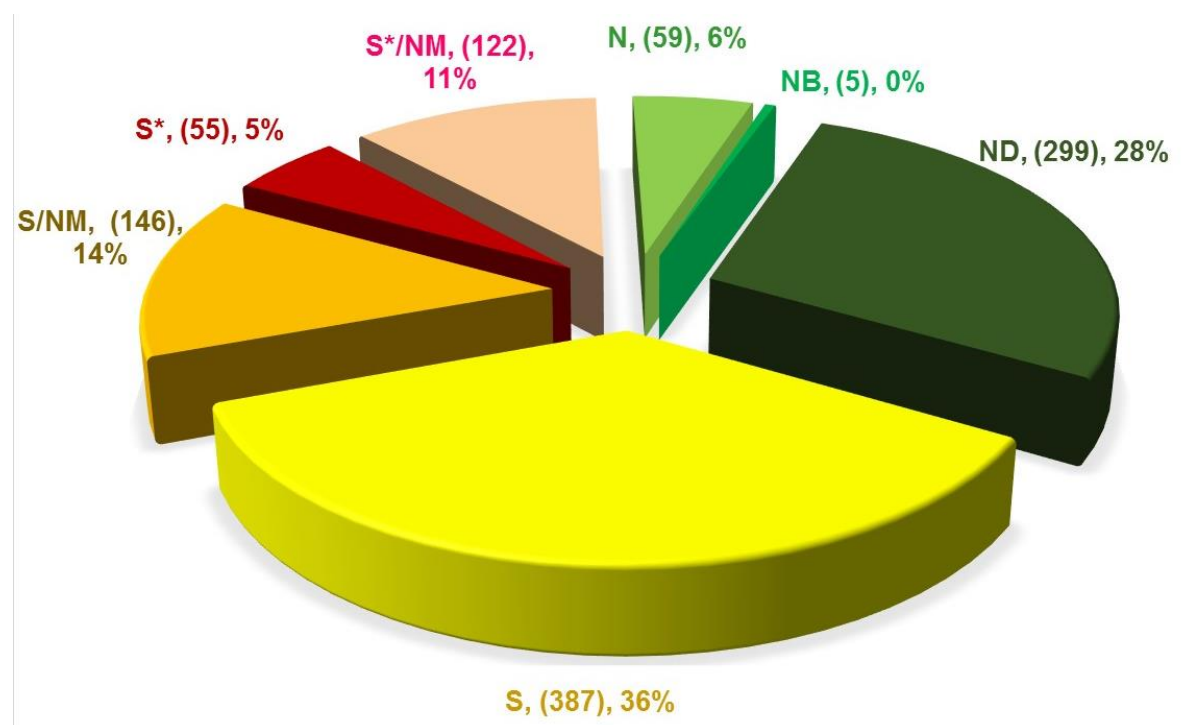
Desde o início do século XXI, produtos naturais estão sendo reconhecidos como o alicerce para o descobrimento de novos agentes químicos terapêuticos, devido à incontestável capacidade biossintética de determinados organismos vivos em produzirem metabólitos bioativos ricos em características estereoquímicas e evoluídos (otimizados) para agir nas moléculas biológicas (sítios enzimáticos). Apesar dos esforços crescentes, rotas sintéticas totais (economicamente viáveis) de muitas destas substâncias não estão descritas. Exemplo concreto disto é o grande número de produtos naturais ou derivados empregados atualmente na terapia do câncer, dos

quais, podemos citar a vincristina (6); a vimblastina (7) e o taxol (8), antineoplásicos cujas estruturas químicas apresentam-se bastante complexas, estabelecendo aos pesquisadores o desafio de planejar a síntese total viável para estes fármacos (Newman, Cragg, 2010, 2012).



**Figura I.1.** Substâncias naturais com as respectivas fontes produtoras e derivados sintéticos que marcaram o histórico da pesquisa em produtos naturais desde o início do século XIX.

A relevância dos metabólitos de origem natural na área farmacêutica pode ser comprovada pela grande participação de produtos naturais e derivados (~64%, Figura I.2) no número de substâncias (de baixo peso molecular) aprovadas para serem usadas como fármacos, no período de janeiro de 1981 a dezembro de 2010 (Newman, Cragg, 2012). Além disso, produtos naturais têm sido apontados como fundamentais para a identificação e caracterização de novos alvos celulares, bem como para a compreensão do mecanismo de ação destas interações moleculares (Bottcher et al., 2010; Schmitt et al., 2011).



**Figura I.2.** Fonte de substâncias de baixo peso molecular aprovadas para o uso como fármacos, no período de janeiro de 1981 a dezembro de 2010 (n=1073). N – Produtos naturais, NB – Produtos naturais em misturas padronizadas (fitoterápicos), ND – Derivados de produtos naturais (modificações semi-sintéticas), S – Sintéticos, S/NM Sintético inspirado a partir de produtos naturais, S\* Sintético contendo grupo farmacofórico de produtos naturais, S\*/NM Sintético contendo grupo farmacofórico inspirado a partir de produtos naturais (adaptado de Newman, Cragg, 2012). No gráfico, encontra-se a legenda, o número absoluto entre parênteses, e a porcentagem relativa ao total (n=1073).

## I.2 Produtos naturais marinhos

O potencial biológico, bioquímico e biossintético extraordinário de organismos marinhos faz com que a exploração de mares e oceanos seja apontada como uma vertente promissora na pesquisa sobre o metabolismo secundário de seus habitantes (Molinski et al., 2009; Hill, Fenical, 2010; Mayer et al., 2011; Blunt et al., 2012; Gerwick, Moore, 2012; Blunt et al., 2013).

O ambiente marinho compreende uma biodiversidade expressiva em relação aos níveis taxonômicos mais elevados (filos e classes). Dos mais de 76 filos reconhecidos pelo “Catalogo da Vida” (dentro os eucariotos), cerca de 60 apresentam representantes marinhos enquanto os ambientes terrestres e/ou água doce possuem organismos em 40 filos (Blunt et al., 2013). Uma porcentagem destes seres vivos apresenta potencial biotecnológico praticamente ilimitado, corroborando para que

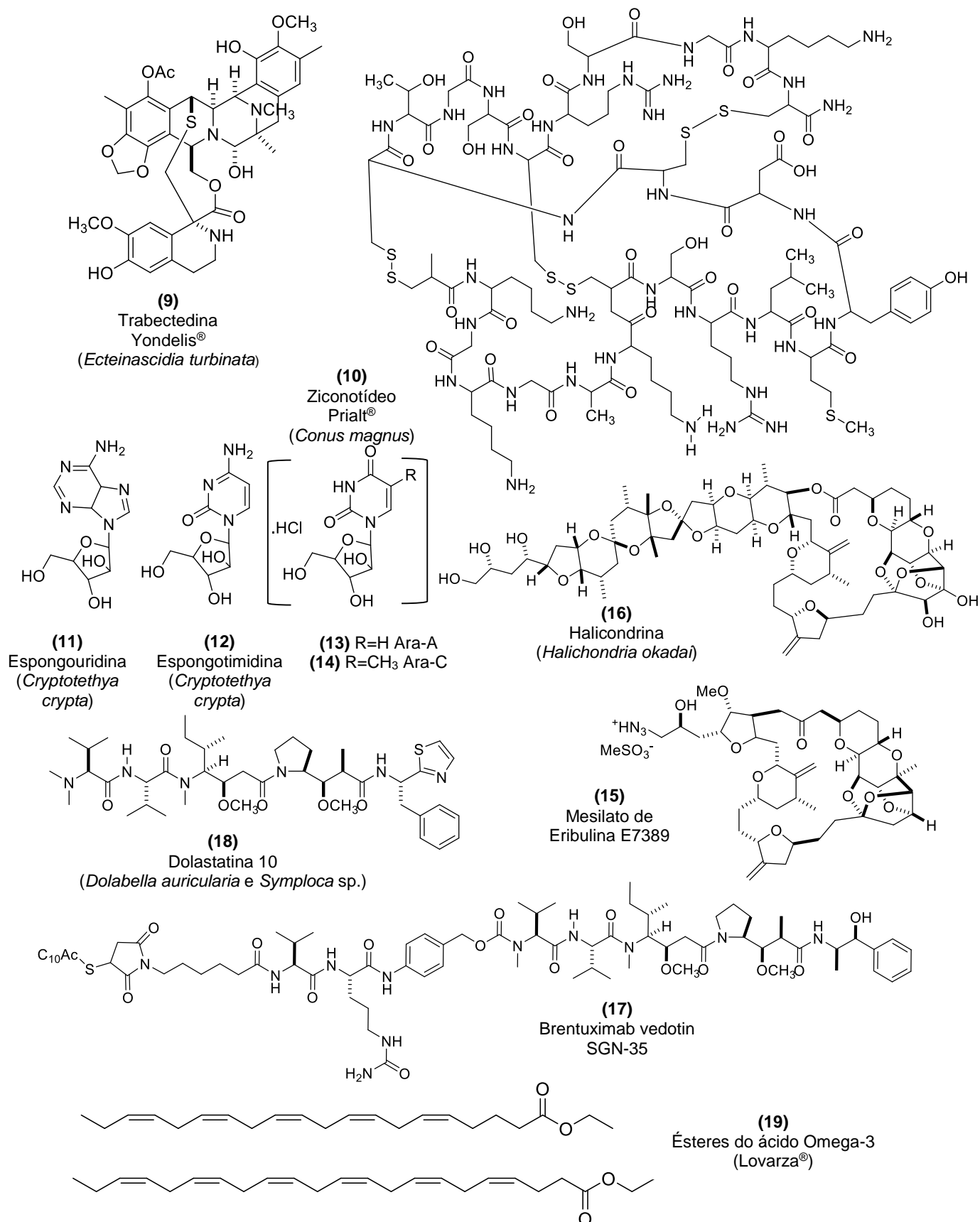


oceanos e mares sejam reconhecidos como a mais ampla fonte para a descoberta de novos agentes terapêuticos (Arrieta et al., 2010). É importante ressaltar que este grande potencial atribuído aos organismos marinhos tem gerado preocupações quanto à preservação destas fontes genéticas, uma vez que a exploração exercida por organizações tem crescido vertiginosamente nos últimos anos (Arrieta et al., 2010).

A pesquisa em produtos naturais marinhos é frequentemente citada como uma importante e promissora abordagem na intensa procura por novas estruturas químicas ativas, principalmente que apresentem mecanismo de ação diferenciado (Molinski et al., 2009). Até o ano de 2009, 2.840 espécies marinhas foram estudadas resultando no isolamento de 20.057 metabólitos publicados em 7.795 artigos científicos. Considerando o universo de cerca de 250.000 espécies marinhas reconhecidas, é estimado que somente 1% dos organismos marinhos já foram investigados (Blunt et al., 2013), o que significa que existe uma enorme variedade de organismos marinhos a serem explorados no que diz respeito à suas propriedades químicas, biológicas e biossintéticas.

Após a “crise” dos anos 90 (queda do interesse pela pesquisa em produtos naturais), o ressurgimento da química de produtos naturais marinhos foi solidificado pela aprovação para uso clínico do antitumoral trabectedina (Yondelis®) (9) e do modulador da dor ziconotídeo (Prialt®) (10), os quais, devido ao seu mecanismo de ação inédito, foram descritos como novas classes de fármacos para humanos (Butler, 2008; Harvey, 2008; Gerwick, Moore, 2012).

Atualmente, além dos já citados, existem outros cinco agentes terapêuticos disponíveis no mercado farmacêutico oriundos do ambiente marinho: o antiviral Vidarabina (Ara-A®) (11) e o antitumoral Cytarabina (Ara-C®) (12) - derivados sintéticos dos nucleosídeos esponouridina (13) e espongotimidina (14); os antitumorais Mesilato de Eribulina (E7389) (15) – derivado da halicondrina (16) e Brentuximab vedotin (SGN-35) (17) – derivado da dolastatina 10 (18); e o regulador da hipertrigliceridemia Ésteres de ômega-3 (Lovarza®) (19). Ainda, há um expressivo número de substâncias (14) em testes clínicos e pré-clínicos, destacando o retorno de mais de 30 anos de esforços e investimento (Gerwick, Moore, 2012).



**Figura I.3.** Produtos naturais marinhos e derivados (e suas respectivas fontes produtoras) aprovados como fármacos (Gerwick, Moore, 2012; Gerwick, Fenner, 2013).

Em relação ao Brasil, os estudos referentes aos produtos naturais marinhos iniciaram-se na década de 1960, a partir de invertebrados marinhos. Durante algumas décadas, a pesquisa foi apenas direcionada ao estudo químico de esponjas e ascídias (Berlinck et al., 2004). Há dez anos, Berlinck e colaboradores (2004) incentivavam a pesquisa em produtos naturais no Brasil, visto seus 8000 quilômetros de costa marinha até então pouco explorados. Neste período, diversos grupos de pesquisa foram nucleados visando o isolamento de novas substâncias e a exploração dos potenciais biológicos e bioquímicos. Atualmente, o Brasil conta com mais de 20 grupos de pesquisa em produtos naturais de origem marinha registrados no Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq).

Recentemente, Blunt e colaboradores (2014) elencaram a contribuição de cientistas de todo o mundo para a pesquisa em produtos naturais, no período de 2007 a 2012. O Brasil foi citado como um contribuidor notável no que diz respeito a publicações sobre síntese, correção de estruturas, estereoquímica, revisões, estudos ecológicos e atividades biológicas, mas como um figurante quanto a publicações que reportam o descobrimento de novos metabólitos. Portanto, a busca por moléculas inéditas a partir do ambiente marinho continua sendo fortemente incentivada para os pesquisadores brasileiros.

### **I.3 Potencial químico e biológico dos micro-organismos marinhos**

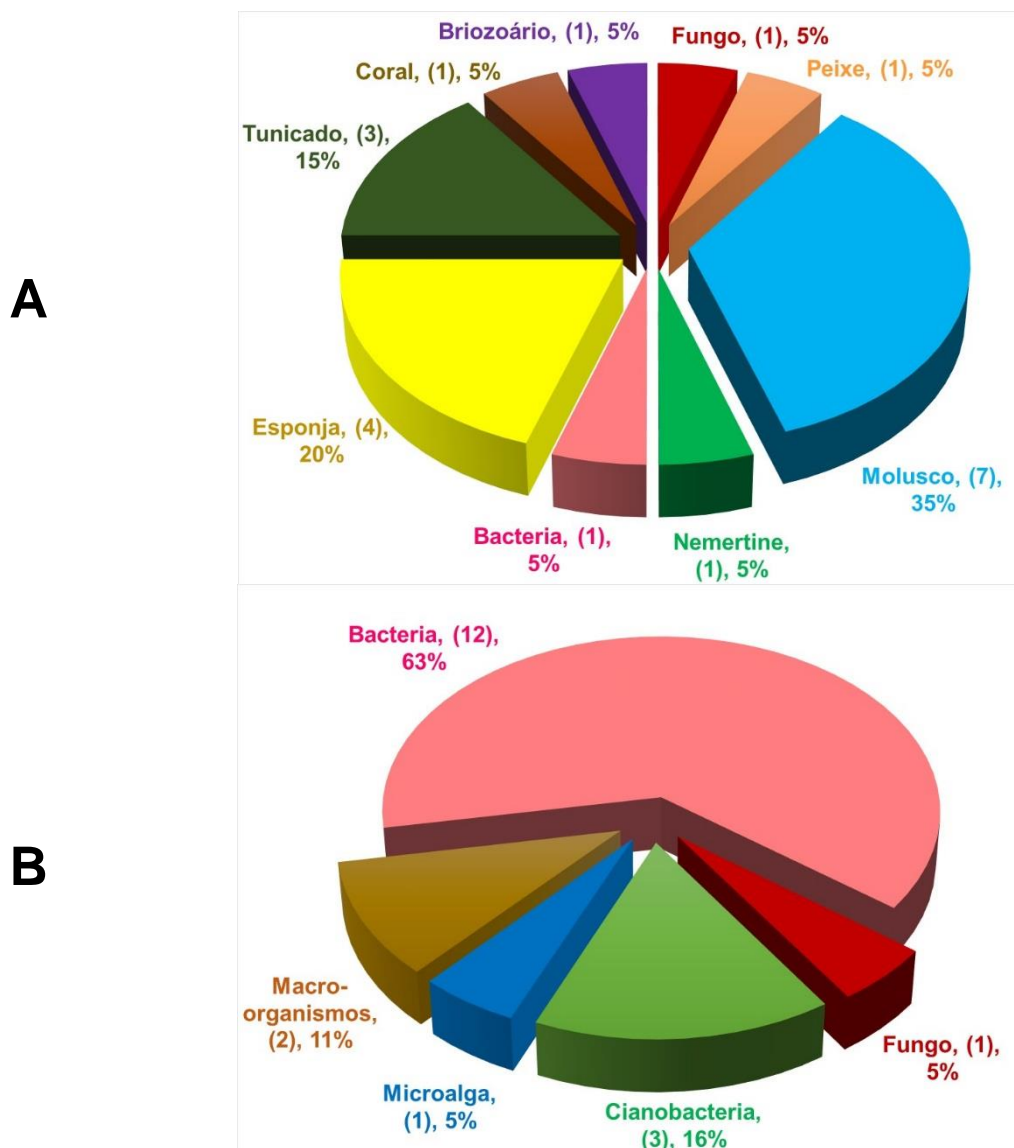
A química de metabólitos de origem microbiana tem sido apontada como uma área extensa e promissora para a obtenção de novos e potentes agentes terapêuticos (Li, Vederas, 2009; Walsh, Fischbach, 2010; Berdy, 2012; Cragg, Newman, 2013; Demain, 2014). Importantes revisões científicas evidenciam a utilização de produtos naturais microbianos para o descobrimento e desenvolvimento de novos fármacos, principalmente antitumorais e antibióticos (Berdy, 2012; Butler et al., 2013; Demain, 2014), e ainda, antifúngicos, antiparasitários, dentre outros (Amedei, D'Elis, 2012).

Micro-organismos são altamente versáteis e podem ser encontrados nos mais diversos habitats, ocupando nichos ecológicos até mesmo inóspitos, de todos os ecossistemas ao redor do globo terrestre. É estimado que menos de 1% das espécies de bactérias e menos de 5% das espécies de fungos são conhecidas, sugerindo que no mínimo 10 milhões de espécies microbianas são inéditas, uma vez que se

apresentam “ocultas” na natureza (Berdy, 2012). Ainda, segundo previsões baseadas em estudos genéticos, 90% do potencial biossintético de micro-organismos é desconhecido (Walsh, Fischbach, 2010), o que estimula e reafirma a importância da pesquisa de produtos naturais microbianos tanto para a descoberta de novos medicamentos quanto para a compreensão da biodiversidade e das relações ecológicas.

Micro-organismos marinhos tem demonstrado uma capacidade biossintética notável como produtores de metabólitos funcionais (Fenical, Jensen, 2006; Gerwick, Moore, 2012; Blunt et al., 2013; Cragg, Newman, 2013; Gerwick, Fenner, 2013). Estima-se que, no ambiente marinho, existam aproximadamente  $3,7 \times 10^{30}$  micro-organismos, cujas propriedades químicas e biológicas permanecem potencialmente inexploradas (Fenical, Jensen, 2006; Li, Vederas, 2009). Nesse contexto, estudos comprovaram que existe relação simbiótica forte entre os micro-organismos marinhos e seus hospedeiros invertebrados, o que sugere que as substâncias ativas isoladas a partir de esponjas, ascídias, corais, dentre outros, apresentam origem biossintética microbiana (Glaser, Mayer, 2009; Putz, Proksch, 2009; Gerwick, Moore, 2012; Gerwick, Fenner, 2013).

Considerando a rota biossintética original dos fármacos marinhos aprovados e em avaliação clínica ou pré-clínica para uso como medicamentos, pode-se dizer que existe uma forte suspeita de que suas respectivas fontes orgânicas (entenda-se o organismo produtor) abriguem ou se alimentem de micro-organismos (Figura I.4). Deste modo, bactérias heterotróficas e cianobactérias são os verdadeiros “tesouros” biossintéticos do oceano, sendo os autores reais de 80% dos metabólitos supracitados (Gerwick, Moore, 2012). Além disso, com o advento de técnicas genéticas que tem permitido o isolamento e expressão de *clusters* biossintéticos, micro-organismos e seus respectivos hospedeiros invertebrados marinhos poderão representar uma nova fronteira para a descoberta de produtos naturais candidatos a fármacos (Cragg, Newman, 2013).



**Figura I.4.** Comparação entre as fontes originais coletadas (A) e fontes biossintéticas previstas (B) dos metabólitos marinhos aprovados e/ou em fase clínica de pesquisa para o uso como medicamento (Adaptado de Gerwick, Moore, 2012).

#### I.4 Apresentação do Conteúdo

A apresentação desta tese de doutorado foi dividida em duas partes, as quais são compostas por 2 capítulos cada.

Na parte 1 estão agrupados os trabalhos realizados com fungos endofíticos marinhos. O capítulo 1 aborda o isolamento de substâncias a partir de cultivo em meio sólido arroz das linhagens *Xylaria* sp. e *Nigrospora oryzae*. O capítulo 2 aborda o trabalho de isolamento químico e modulação química epigenética realizado utilizando

a linhagem *Penicillium decaturense*, e estudos de eliciação química epigenética utilizando a linhagem *Acremonium* sp.

A parte 2 foi dedicada à descrição dos trabalhos realizados com cianobactérias marinhas. O capítulo 3 apresenta a identificação de metabólitos a partir de amostras de *Schizothrix* sp. coletadas no Panamá, através da técnica de desreplicação baseada em espectrometria de massas, denominada rede molecular (*molecular networking*). O capítulo 4 apresenta a identificação de novos análogos da substância jamaicamida obtidos através do cultivo da linhagem *Moorea producta* JHB sob eliciação química. Os análogos foram identificados também com o auxílio da ferramenta *molecular networking*.

Ainda, vale ressaltar que esta tese apresenta também uma introdução geral sobre o tema, bem como conclusões gerais e perspectivas sobre os trabalhos desenvolvidos.

---

## **IV. CONCLUSÕES GERAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS**

## IV. CONCLUSÕES GERAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

A química de produtos naturais, em suas amplas e extensas áreas de pesquisa, tem enfrentado desafios importantes nas últimas décadas. O aumento do número de trabalhos explorando os mesmos nichos ecológicos culminaram numa alta taxa de redescobertas de substâncias, o que determinou a queda da participação das substâncias naturais no mercado farmacêutico.

Vários pesquisadores tem se envolvido com a busca por métodos alternativos para acessar uma nova diversidade de produtos naturais, e os respectivos genes biossintéticos responsáveis pela expressão destes. Esses esforços são exemplificados pela grande interação entre as áreas química e biológicas, e cada vez mais novas metodologias têm sido reportadas visando a busca dessa diversidade oculta.

Neste trabalho, contribuimos para o desenvolvimento desta área pouco explorada, ao utilizarmos fontes orgânicas e metodologias analíticas ou relacionadas à genética para alcançar a detecção, isolamento e identificação de novos produtos naturais.

O ambiente marinho foi confirmado como um importante habitat em se tratando de hospedar organismos exímios produtores de substâncias bioativas ou quimicamente únicas. As técnicas de eliciação epigenética e a desreplicação via redes moleculares (*molecular networking*) se mostraram eficientes.

Como perspectivas futuras, uma série de outras substâncias isoladas de fungos endofíticos (Cap 1 e 2) estão em processo de elucidação estrutural. Além disso, os trabalhos com as cianobactérias (Cap 3 e 4) determinaram a continuação de investigações químicas e biossintéticas, que estão sendo realizadas pelo grupo de pesquisa do Prof. Dr. William Gerwick. E ainda, o avanço da abordagem de desreplicação via redes moleculares é muito promissor e, deste modo, esta técnica poderá ser empregada com mais facilidade.



---

## V. REFERÊNCIAS

## V. REFERÊNCIAS

Abdel-Lateff A, König GM, Fisch KM, Holler U, Jones PG, Wright AD. New antioxidant hydroquinone derivatives from the algicolous marine fungus *Acremonium* sp. *Journal of natural products*. 2002;65(11):1605-11.

Abe M, Imai T, Ishii N, Usui M, Okuda T, Oki T. Isolation of an insecticidal compound oxaciline B from *Penicillium* sp. TAMA 71 and confirmation of its chemical structure by X-ray crystallographic analysis. *J Pestic Sci*. 2007;32(2):127-.

Aldridge DC, Turner WB. The identity of zygospurin A and cytochalasin D. *The Journal of antibiotics*. 1969;22(4):170.

Amedei A, D'Elis MM. New therapeutic approaches by using microorganism-derived compounds. *Current medicinal chemistry*. 2012;19(22):3822-40.

Araujo ALW, Lima SOA, Azevedo LJ, Marcon J, Sobral KJ, Lavaca TP. Manual: Isolamento de Micro-organismos Endofíticos. 1ª. Ed. Piracicaba: ESALQ, 2002, 86 p.

Arrieta JM, Arnaud-Haond S, Duarte CM. What lies underneath: conserving the oceans' genetic resources. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(43):18318-24.

Asai T, Chung YM, Sakurai H, Ozeki T, Chang FR, Wu YC, et al. Highly oxidized ergosterols and isariotin analogs from an entomopathogenic fungus, *Gibellula formosana*, cultivated in the presence of epigenetic modifying agents. *Tetrahedron*. 2012;68:5817-23.

Asai T, Chung YM, Sakurai H, Ozeki T, Chang FR, Yamashita K, et al. Tenuipyrone, a novel skeletal polyketide from the entomopathogenic fungus, *Isaria tenuipes*, cultivated in the presence of epigenetic modifiers. *Organic letters*. 2012;14(2):513-5.

Asai T, Otsuki S, Sakurai H, Yamashita K, Ozeki T, Oshima Y. Benzophenones from an endophytic fungus, *Graphiopsis chlorocephala*, from *Paeonia lactiflora* cultivated in the presence of an NAD<sup>+</sup>-dependent HDAC inhibitor. *Organic letters*. 2013;15(8):2058-61.

Asai T, Yamamoto T, Shirata N, Taniguchi T, Monde K, Fujii I, et al. Structurally diverse chaetophenol productions induced by chemically mediated epigenetic manipulation of fungal gene expression. *Organic letters*. 2013;15(13):3346-9.

Avanci NC, Luche DD, Goldman GH, Goldman MH. Jasmonates are phytohormones with multiple functions, including plant defense and reproduction. *Genetics and molecular research : GMR*. 2010;9(1):484-505.

Beau J, Mahid N, Burda WN, Harrington L, Shaw LN, Mutka T, et al. Epigenetic tailoring for the production of anti-infective cytosporones from the marine fungus *Leucostoma persoonii*. *Marine drugs*. 2012;10(4):762-74.

Belofsky GN, Anguera M, Jensen PR, Fenical W, Kock M. Oxepinamides A-C and fumiquinazolines H--I: bioactive metabolites from a marine isolate of a fungus of the genus *Acremonium*. *Chemistry*. 2000;6(8):1355-60.

Berdy J. Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading. *The Journal of antibiotics*. 2012;65(8):441.

Berlinck RG, Hajdu E, da Rocha RM, de Oliveira JH, Hernandez IL, Seleguim MH, et al. Challenges and rewards of research in marine natural products chemistry in Brazil. *J Nat Prod*. 2004;67(3):510-22.

Blunt JW, Buckingham J, Munro M. Taxonomy and Marine Natural Products Research. In: Fattorusso E, Gerwick WH, Tagliatalata-Scafati O, editors. *Handbook of Marine Natural Products*. 1. 1 ed. New York: Springer; 2013. p. 3-54.

Blunt JW, Copp BR, Keyzers RA, Munro MH, Prinsep MR. Marine natural products. *Natural product reports*. 2012;29(2):144-222.

Blunt JW, Copp BR, Keyzers RA, Munro MH, Prinsep MR. Marine natural products. *Natural product reports*. 2014;31(2):160-258.

Boot CM, Tenney K, Valeriote FA, Crews P. Highly N-methylated linear peptides produced by an atypical sponge-derived *Acremonium* sp. *Journal of natural products*. 2006;69(1):83-92.

Bottcher T, Pitscheider M, Sieber SA. Natural products and their biological targets: proteomic and metabolomic labeling strategies. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2010;49(15):2680-98.

Butler MS. Natural products to drugs: natural product-derived compounds in clinical trials. *Natural product reports*. 2008;25(3):475-516.

Butler MS, Blaskovich MA, Cooper MA. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. *The Journal of antibiotics*. 2013;66(10):571-91.

Burgess JG, Jordan EM, Bregu M, Mearns-Spragg A, Boyd KG. Microbial antagonism: a neglected avenue of natural products research. *Journal of biotechnology*. 1999;70(1-3):27-32.

Casadesus J, Low DA. Programmed heterogeneity: epigenetic mechanisms in bacteria. *The Journal of biological chemistry*. 2013;288(20):13929-35.

Chen H-J, Awakawa T, Sun J-Y, Wakimoto T, Abe I. Epigenetic modifier-induced biosynthesis of novel fusaric acid derivatives in endophytic fungi from *Datura stramonium* L. *Nat Prod Biospect*. 2013;3:20-3.

Chen P, Jeannotte R, Weimer BC. Exploring bacterial epigenomics in the next-generation sequencing era: a new approach for an emerging frontier. *Trends in microbiology*. 2014;22(5):292-300.

Chlipala GE, Mo S, Orjala J. Chemodiversity in freshwater and terrestrial cyanobacteria - a source for drug discovery. *Current drug targets*. 2011;12(11):1654-73.

Choi H, Pereira AR, Gerwick WH. The Chemistry of Marine Algae and Cyanobacteria. In: Fattorusso E, Gerwick WH, Tagliatela-Scafati O, editors. *Handbook of Marine Natural Products*. 1. New York: Springer; 2013. p. 55-152.

Cichewicz RH. Epigenome manipulation as a pathway to new natural product scaffolds and their congeners. *Natural product reports*. 2010;27(1):11-22.

Cragg GM, Newman DJ. Natural products: A continuing source of novel drug leads. *Biochimica Et Biophysica Acta-General Subjects*. 2013;1830(6):3670-95.

Dai J, Krohn K, Pescitelli G, Kerti G, Papp T, Koeber KE, et al. Curvularin-type metabolites from the fungus *Curvularia* sp. isolated from a marine alga. *Eur J Org Chem*. 2010;36:6928-37.

Das S, Saha R, Dar SA, Ramachandran VG. *Acremonium* species: a review of the etiological agents of emerging hyalohyphomycosis. *Mycopathologia*. 2010;170(6):361-75.

Davis BM, Chao MC, Waldor MK. Entering the era of bacterial epigenomics with single molecule real time DNA sequencing. *Current opinion in microbiology*. 2013;16(2):192-8.

de Oliveira ALL, de Felicio R, Deboni HM. Marine natural products: chemical and biological potential of seaweeds and their endophytic fungi. *Revista Brasileira De Farmacognosia*. 2012;22(4):906-20.

de Oliveira JR, Mizuno CM, Selegim MH, Javaroti DC, Rezende MO, Landgraf MD, et al. Biotransformation of phenylacetonitrile to 2-hydroxyphenylacetic acid by marine fungi. *Marine biotechnology*. 2013;15(1):97-103.

Demain AL. Importance of microbial natural products and the need to revitalize their discovery. *J Ind Microbiol Biotechnol*. 2014;41(2):185-201.

Dixit RB, Suseela MR. Cyanobacteria: potential candidates for drug discovery. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2013;103(5):947-61.

Dokmanovic M, Clarke C, Marks PA. Histone deacetylase inhibitors: overview and perspectives. *Molecular cancer research : MCR*. 2007;5(10):981-9.

Dong JJ, Bao J, Zhang XY, Xu XY, Nong XH, Qi SH. Alkaloids and citrinins from marine-derived fungus *Nigrospora oryzae* SCSGAF 0111. *Tetrahedron Letters*. 2014;55:2749-53.

Dupont J. *Penicillium*. In: Liu D, editor. *Molecular detection of foodborne pathogens*. New South Wales, Australia: RCPA Biosecurity QAP; 2010. p. 905p.

Edwards DJ, Marquez BL, Nogle LM, McPhail K, Goeger DE, Roberts MA, et al. Structure and biosynthesis of the jamaicamides, new mixed polyketide-peptide neurotoxins from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. *Chem Biol*. 2004;11(6):817-33.

Engene N, Choi H, Esquenazi E, Rottacker EC, Ellisman MH, Dorrestein PC, et al. Underestimated biodiversity as a major explanation for the perceived rich secondary metabolite capacity of the cyanobacterial genus *Lyngbya*. *Environ Microbiol*. 2011;13(6):1601-10.

Engene N, Rottacker EC, Kastovsky J, Byrum T, Choi H, Ellisman MH, et al. *Moorea producens* gen. nov., sp. nov. and *Moorea bouillonii* comb. nov., tropical marine cyanobacteria rich in bioactive secondary metabolites. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2012;62(Pt 5):1171-8.

Fang JY, Chen YX, Lu J, Lu R, Yang L, Zhu HY, et al. Epigenetic modification regulates both expression of tumor-associated genes and cell cycle progressing in human colon cancer cell lines: Colo-320 and SW1116. *Cell research*. 2004;14(3):217-26.

Fenical W, Jensen PR. Developing a new resource for drug discovery: marine actinomycete bacteria. *Nature chemical biology*. 2006;2(12):666-73.

Finefield JM, Frisvad JC, Sherman DH, Williams RM. Fungal origins of the bicyclo[2.2.2]diazaoctane ring system of prenylated indole alkaloids. *Journal of natural products*. 2012;75(4):812-33.

Gademann K, Portmann C. Secondary metabolites from cyanobacteria: complex structures and powerful bioactivities. *Current Organic Chemistry*. 2008;12:326-41.

Gerwick L, Boudreau P, Choi H, Mascuch S, Villa FA, Balunas MJ, et al. *Phytochem Rev* 2013;12:459-465.

Gerwick WH, Reyes S, Alvarado B. Two malyngamides from the Caribbean cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. *Phytochemistry*. 1987;26(6):1701-4.

Gerwick WH, Moore BS. Lessons from the past and charting the future of marine natural products drug discovery and chemical biology. *Chem Biol*. 2012;19(1):85-98.

Gerwick WH, Fenner AM. Drug discovery from marine microbes. *Microb Ecol*. 2013;65(4):800-6.

Glaser KB, Mayer AMS. A renaissance in marine pharmacology: From preclinical curiosity to clinical reality. *Biochemical Pharmacology*. 2009;78(5):440-8.

Graessle S, Loidl P, Brosch G. Histone acetylation: plants and fungi as model systems for the investigation of histone deacetylases. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2001;58(5-6):704-20.

Greve H, Schupp PJ, Eguereva E, Kehraus S, Kelter G, Maier A, et al. Apralactone A and a New Stereochemical Class of Curvularins from the Marine-Derived Fungus sp. *European journal of organic chemistry*. 2008;2008(30).

Gu W, Ding H. Two new tetralone derivatives from the culture of *Xylaria hypoxylon* AT-028. *Chinese Chemical Letters*. 2008;19(11):1323-6.

Gutierrez RM, Gonzalez AM, Ramirez AM. Compounds derived from endophytes: a review of phytochemistry and pharmacology. *Current medicinal chemistry*. 2012;19(18):2992-3030.

Harrigan GG, Yoshida WY, Moore RE, Nagle DG, Park PU, Biggs J, et al. Isolation, structure determination, and biological activity of dolastatin 12 and lyngbyastatin 1 from *Lyngbya majuscula*/*Schizothrix calcicola* cyanobacterial assemblages. *Journal of natural products*. 1998;61(10):1221-5.

Harvey AL. Natural products in drug discovery. *Drug discovery today*. 2008;13(19-20):894-901.

Hay ME. Marine chemical ecology? what's known and what's next? *J Exp Mar Biol Ecol*. 1996;200:103-34.

Henrikson JC, Hoover AR, Joyner PM, Cichewicz RH. A chemical epigenetics approach for engineering the in situ biosynthesis of a cryptic natural product from *Aspergillus niger*. *Org Biomol Chem*. 2009;7(3):435-8.

Hertweck C. Hidden biosynthetic treasures brought to light. *Nature chemical biology*. 2009;5(7):450-2.

Hill RT, Fenical W. Pharmaceuticals from marine natural products: surge or ebb? *Current opinion in biotechnology*. 2010;21(6):777-9.

Hoffmeister D, Keller NP. Natural products of filamentous fungi: enzymes, genes, and their regulation. *Natural product reports*. 2007;24(2):393-416.

Holinsworth B, Martin JD. Siderophore production by marine-derived fungi. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*. 2009;22(4):625-32.

Hou Y, Braun DR, Michel CR, Klassen JL, Adnani N, Wyche TP, et al. Microbial strain prioritization using metabolomics tools for the discovery of natural products. *Anal Chem*. 2012;84(10):4277-83.

Humair B, Gonzalez N, Mossialos D, Reimann C, Hass D. *ISME J.*, **3**, 955-65, 2009.

Ioca LP, Allard PM, Berlinck RG. Thinking big about small beings--the (yet) underdeveloped microbial natural products chemistry in Brazil. *Natural product reports*. 2014;31(5):646-75.

Ito T, Masubuchi M. Dereplication of microbial extracts and related analytical technologies. *The Journal of antibiotics*. 2014;67(5):353-60.

Izumikawa M, Khan ST, Komaki H, Nagai A, Inaba S, Takagi M, et al. JBIR-37 and -38, novel glycosyl benzenediols, isolated from the sponge-derived fungus, *Acremonium* sp. SpF080624G1f01. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2009;73(9):2138-40.

Jang JH, Kanoh K, Adachi K, Shizuri Y. Awajanomycin, a Cytotoxic gamma-lactone-delta-lactam metabolite from marine-derived *Acremonium* sp. AWA16-1. *Journal of natural products*. 2006;69(9):1358-60.

Jang JH, Kanoh K, Adachi K, Shizuri Y. New dihydrobenzofuran derivative, awajanoran, from marine-derived *Acremonium* sp. AWA16-1. *The Journal of antibiotics*. 2006;59(7):428-31.

Jeon Y-T, Ryu K-H, Kang M-K, Pham QT, Kim S-U. Alternariol monomethyl ether and  $\alpha$ ,  $\beta$ -dehydrocurvularin from endophytic fungi *Alternaria* spp. inhibit appressorium formation of *Magnaporthe grisea*. *J Kor Soc Appl Biol Chem*. 2010;53:39-42.

Jiang W, Zhou W, Uchida H, Kikumori M, Irie K, Watanabe R, et al. A new lynnbyatoxin from the Hawaiian cyanobacterium *Moorea producens*. *Marine drugs*. 2014;12(5):2748-59.

Johansen KT, Wubshet SG, Nyberg NT, Jaroszewski JW. From retrospective assessment to prospective decisions in natural product isolation: HPLC-SPE-NMR analysis of *Carthamus oxyacantha*. *J Nat Prod*. 2011;74(11):2454-61.

Johnson TWJ, Sparrow FKJ. Fungi in Oceans and Estuaries. New York: Hafner Publishing Co.; 1961.

Jones EBG, Jennings DH. The effect of salinity on the growth of marine fungi and a comparison with non-marine species. *Trans Br mycol Soc.* 1964;47.

Jones EBG, Stanley SJ, Pinruan U. Marine endophyte sources of new chemical natural products: a review. *Botanica Marina.* 2008;51:8.

Jones AC, Gerwick L, Gonzalez D, Dorrestein PC, Gerwick WH. Transcriptional analysis of the jamaicamide gene cluster from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula* and identification of possible regulatory proteins. *BMC Microbiol.* 2009;9:247.

Jones AC, Gu L, Sorrels CM, Sherman DH, Gerwick WH. New tricks from ancient algae: natural products biosynthesis in marine cyanobacteria. *Curr Opin Chem Biol.* 2009;13(2):216-23.

Jones AC, Monroe EA, Eisman EB, Gerwick L, Sherman DH, Gerwick WH. The unique mechanistic transformations involved in the biosynthesis of modular natural products from marine cyanobacteria. *Natural product reports.* 2010;27(7):1048-65.

Jones AC, Monroe EA, Podell S, Hess WR, Klages S, Esquenazi E, et al. Genomic insights into the physiology and ecology of the marine filamentous cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2011;108(21):8815-20.

Kalaitzis JA, Lauro FM, Neilan BA. Mining cyanobacterial genomes for genes encoding complex biosynthetic pathways. *Natural product reports.* 2009;26(11):1447-65.

Kasper PT, Rojas-Cherto M, Mistrik R, Reijmers T, Hankemeier T, Vreeken RJ. Fragmentation trees for the structural characterisation of metabolites. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2012;26(19):2275-86.

Kehr JC, Gatte Picchi D, Dittmann E. Natural product biosyntheses in cyanobacteria: A treasure trove of unique enzymes. *Beilstein journal of organic chemistry.* 2011;7:1622-35.

Kingston DG. Modern natural products drug discovery and its relevance to biodiversity conservation. *J Nat Prod.* 2011;74(3):496-511.

Kjer J, Debbab A, Aly AH, Proksch P. Methods for isolation of marine-derived endophytic fungi and their bioactive secondary products. *Nature protocols.* 2010;5(3):479-90.



Kohlmeyer J, Kohlmeyer E. Marine mycology: The higher fungi. New York: Academic Press; 1979.

Kosalkova K, Garcia-Estrada C, Ullan RV, Godio RP, Feltrer R, Teijeira F, et al. The global regulator LaeA controls penicillin biosynthesis, pigmentation and sporulation, but not roquefortine C synthesis in *Penicillium chrysogenum*. *Biochimie*. 2009;91(2):214-25.

Kozlovskii AG, Zhelifonova VP, Antipova TV. [Fungi of the genus *Penicillium* as producers of physiologically active compounds (review)]. *Prikladnaia biokhimiia i mikrobiologija*. 2013;49(1):5-16.

Kusari S, Pandey SP, Spiteller M. Untapped mutualistic paradigms linking host plant and endophytic fungal production of similar bioactive secondary metabolites. *Phytochemistry*. 2013;91:81-7.

Leao PN, Engene N, Antunes A, Gerwick WH, Vasconcelos V. The chemical ecology of cyanobacteria. *Natural product reports*. 2012;29(3):372-91.

Li C, Gloer JB, Wicklow DT, Dowd PF. Antiinsectan decaturin and oxalicine analogues from *Penicillium thiersii*. *Journal of natural products*. 2005;68(3):319-22.

Li JW, Vederas JC. Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier? *Science*. 2009;325(5937):161-5.

Li SM. Prenylated indole derivatives from fungi: structure diversity, biological activities, biosynthesis and chemoenzymatic synthesis. *Natural product reports*. 2010;27(1):57-78.

Loidl P. A plant dialect of the histone language. *Trends in plant science*. 2004;9(2):84-90.

Mansson M, Phipps RK, Gram L, Munro MH, Larsen TO, Nielsen KF. Explorative solid-phase extraction (E-SPE) for accelerated microbial natural product discovery, dereplication, and purification. *J Nat Prod*. 2010;73(6):1126-32.

Marquez B, Verdier-Pinard P, Hamel E, Gerwick WH. Curacin D, an antimitotic agent from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. *Phytochemistry*. 1998;49(8):2387-9.

Marquez BL, Watts KS, Yokochi A, Roberts MA, Verdier-Pinard P, Jimenez JI, et al. Structure and absolute stereochemistry of hectochlorin, a potent stimulator of actin assembly. *J Nat Prod*. 2002;65(6):866-71.

Martin JF, Ullan RV, Garcia-Estrada C. Regulation and compartmentalization of beta-lactam biosynthesis. *Microbial biotechnology*. 2010;3(3):285-99.

Mayer AM, Rodriguez AD, Berlinck RG, Fusetani N. Marine pharmacology in 2007-8: Marine compounds with antibacterial, anticoagulant, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the immune and nervous system, and other miscellaneous mechanisms of action. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2011;153(2):191-222.

McPhail KL, Correa J, Linington RG, Gonzalez J, Ortega-Barria E, Capson TL, et al. Antimalarial linear lipopeptides from a Panamanian strain of the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. *Journal of natural products*. 2007;70(6):984-8.

Meng LH, Li XM, Lv CT, Li CS, Xu GM, Huang CG, et al. Sulfur-containing cytotoxic curvularin macrolides from *Penicillium sumatrense* MA-92, a fungus obtained from the rhizosphere of the mangrove *Lumnitzera racemosa*. *Journal of natural products*. 2013;76(11):2145-9.

Meyers SP. Observations on the physiological ecology of marine fungi. *Bulletin of the Misali marine Biological Institute Kyoto, University*. 1968;12:207-25.

Miloslavich P, Diaz JM, Klein E, Alvarado JJ, Diaz C, Gobin J, et al. Marine biodiversity in the Caribbean: regional estimates and distribution patterns. *PloS one*. 2010;5(8):e11916.

Mohd A, Jyoti DA. Current trends in drug discovery: target identification to clinical development of the drug. *Int Res J Pharm*. 2012;3(4):23-7.

Molinski TF, Dalisay DS, Lievens SL, Saludes JP. Drug development from marine natural products. *Nature reviews Drug discovery*. 2009;8(1):69-85.

Monneret C. Histone deacetylase inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*. 2005;40(1):1-13.

Moore JM, Bradshaw E, Seipke RF, Hutchings MI, McArthur M. Use and discovery of chemical elicitors that stimulate biosynthetic gene clusters in *Streptomyces* bacteria. In: Hopwood DA, editor. *Natural product biosynthesis by microorganisms and plants, Part C. Methods in Enzymology*. 517. 1 ed. San Diego, CA, USA: Elsevier; 2012.

Nagarajan M, Maruthanayagam V, Sundararaman M. A review of pharmacological and toxicological potentials of marine cyanobacterial metabolites. *Journal of applied toxicology : JAT*. 2012;32(3):153-85.

Neff SA, Lee SU, Asami Y, Ahn JS, Oh H, Baltrusaitis J, et al. Aflaquinolones A-G: secondary metabolites from marine and fungicolous isolates of *Aspergillus* spp. *Journal of natural products*. 2012;75(3):464-72.

Newman DJ, Cragg GM. Natural products as drugs and leads to drugs: the historical perspective. In: Buss AD, Butler MS. Natural product chemistry for drug discovery. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2010. cap. 1, p. 3-27.

Newman DJ, Cragg GM. Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *J Nat Prod.* 2012;75(3):311-35.

Nguyen DD, Wu CH, Moree WJ, Lamsa A, Medema MH, Zhao X, et al. MS/MS networking guided analysis of molecule and gene cluster families. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2013;110(28):E2611-20.

Nogle LM, Gerwick WH. Somocystinamide A, a novel cytotoxic disulfide dimer from a Fijian marine cyanobacterial mixed assemblage. *Organic letters.* 2002;4(7):1095-8.

Nogle LM, Williamson RT, Gerwick WH. Somamides A and B, two new depsipeptide analogues of dolastatin 13 from a Fijian cyanobacterial assemblage of *Lyngbya majuscula* and *Schizothrix* species. *Journal of natural products.* 2001;64(6):716-9.

Nunnery JK, Mevers E, Gerwick WH. Biologically active secondary metabolites from marine cyanobacteria. *Curr Opin Biotechnol.* 2010;21(6):787-93.

Onaka H, Mori Y, Igarashi Y, Furumai T. Mycolic acid-containing bacteria induce natural-product biosynthesis in *Streptomyces* species. *Applied and environmental microbiology.* 2011;77(2):400-6.

Orjala J, Gerwick WH. Barbamide, a chlorinated metabolite with molluscicidal activity from the Caribbean cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. *J Nat Prod.* 1996;59(4):427-30.

Osada H, Hertweck C. Exploring the chemical space of microbial natural products. *Current opinion in chemical biology.* 2009;13(2):133-4.

Osmanova N, Schultze W, Ayoub N. Azaphilones: a class of fungal metabolites with diverse biological activities. *Phytochemistry Reviews.* 2010;9(2):28.

Paskova L, Smesny Trtkova K, Fialova B, Benedikova A, Langova K, Kolar Z. Different effect of sodium butyrate on cancer and normal prostate cells. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA.* 2013;27(5):1489-95.

Pereira AR, Kale AJ, Fenley AT, Byrum T, Debonsi HM, Gilson MK, et al. The carmaphycins: new proteasome inhibitors exhibiting an alpha,beta-epoxyketone warhead from a marine cyanobacterium. *Chembiochem.* 2012;13(6):810-7.

Pereira RC, Costa-Lotufo LV. Bioprospecting for bioactives from seaweeds: potential, obstacles and alternatives. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2012;22(4):12.

Perrin RM, Fedorova ND, Bok JW, Cramer RA, Wortman JR, Kim HS, et al. Transcriptional regulation of chemical diversity in *Aspergillus fumigatus* by LaeA. *PLoS pathogens*. 2007;3(4):e50.

Peterson SW, Bayer EM, Wicklow DT. *Penicillium thiersii*, *Penicillium angulare* and *Penicillium decaturense*, new species isolated from wood-decay fungi in North America and their phylogenetic placement from multilocus DNA sequence analysis. *Mycologia*. 2004;96(6):1280-93.

Pontius A, Mohamed I, Krick A, Kehraus S, Konig GM. Aromatic polyketides from marine algicolous fungi. *Journal of natural products*. 2008;71(2):272-4.

Poon AP, Gu H, Roizman B. ICP0 and the US3 protein kinase of herpes simplex virus 1 independently block histone deacetylation to enable gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(26):9993-8.

Putz A, Proksch P. Chemical defense in Marine ecosystems. In: Wink M, editor. *Functions and Biotechnology of Plant Secondary Metabolites*. 39. 2 ed. Singapore: Blackwell Publishing Ltd; 2009. p. 410.

Ramaswamy AV, Sorrels CM, Gerwick WH. Cloning and biochemical characterization of the hectochlorin biosynthetic gene cluster from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. *Journal of natural products*. 2007;70(12):1977-86.

Ren J, Singh BN, Huang Q, Li Z, Gao Y, Mishra P, et al. DNA hypermethylation as a chemotherapy target. *Cellular signalling*. 2011;23(7):1082-93.

Robyr D, Suka Y, Xenarios I, Kurdistani SK, Wang A, Suka N, et al. Microarray deacetylation maps determine genome-wide functions for yeast histone deacetylases. *Cell*. 2002;109(4):437-46.

Russo P, Cesario A. New anticancer drugs from marine cyanobacteria. *Current drug targets*. 2012;13(8):1048-53.

Rukachaisirikul V, Khamthong N, Sukpondma Y, Phongpaichit S, Hutadilok-Towatana N, Graidist P, et al. Cyclohexene, diketopiperazine, lactone and phenol derivatives from the sea fan-derived fungi *Nigrospora* sp. PSU-F11 and PSU-F12. *Archives of pharmacal research*. 2010;33(3):375-80.

Santino A, Taurino M, De Domenico S, Bonsegna S, Poltronieri P, Pastor V, et al. Jasmonate signaling in plant development and defense response to multiple (a)biotic stresses. *Plant cell reports*. 2013;32(7):1085-98.

Scherlach K, Boettger D, Remme N, Hertweck C. The chemistry and biology of cytochalasans. *Natural product reports*. 2010;27(6):869-86.

Scherlach K, Hertweck C. Triggering cryptic natural product biosynthesis in microorganisms. *Org Biomol Chem*. 2009;7(9):1753-60.

Schmitt EK, Moore CM, Krastel P, Petersen F. Natural products as catalysts for innovation: a pharmaceutical industry perspective. *Curr Opin Chem Biol*. 2011;15(4):497-504.

Schultze W, Osmanova N, Ayoub N. Azaphilones: a class of fungal metabolites with diverse biological activities. *Phytochemistry Reviews*. 2010;9(2):315-42.

Serra R, Peterson S, Ctcor, Venancio A. Multilocus sequence identification of *Penicillium* species in cork bark during plank preparation for the manufacture of stoppers. *Research in microbiology*. 2008;159(3):178-86.

Seyedsayamdost MR. High-throughput platform for the discovery of elicitors of silent bacterial gene clusters. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(20):7266-71.

Shwab EK, Bok JW, Tribus M, Galehr J, Graessle S, Keller NP. Histone deacetylase activity regulates chemical diversity in *Aspergillus*. *Eukaryotic cell*. 2007;6(9):1656-64.

Shwab EK, Keller NP. Regulation of secondary metabolite production in filamentous ascomycetes. *Mycological research*. 2008;112(Pt 2):225-30.

Simmons TL, Coates RC, Clark BR, Engene N, Gonzalez D, Esquenazi E, et al. Biosynthetic origin of natural products isolated from marine microorganism-invertebrate assemblages. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(12):4587-94.

Singh RK, Tiwari SP, Rai AK, Mohapatra TM. Cyanobacteria: an emerging source for drug discovery. *The Journal of antibiotics*. 2011;64(6):401-12.

Sithranga Boopathy N, Kathiresan K. Anticancer drugs from marine flora: an overview. *Journal of oncology*. 2010;2010:214186.

Smedsgaard J, Nielsen J. Metabolite profiling of fungi and yeast: from phenotype to metabolome by MS and informatics. *Journal of experimental botany*. 2005;56(410):273-86.

Smith WL, Edlind TD. Histone deacetylase inhibitors enhance *Candida albicans* sensitivity to azoles and related antifungals: correlation with reduction in CDR and ERG upregulation. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2002;46(11):3532-9.

Song J, Liu X, Wu J, Meehan MJ, Blevitt JM, Dorrestein PC, et al. A highly efficient, high-throughput lipidomics platform for the quantitative detection of eicosanoids in human whole blood. *Anal Biochem*. 2013;433(2):181-8.

Tan LT. Pharmaceutical agents from filamentous marine cyanobacteria. *Drug discovery today*. 2013;18(17-18):863-71.

Thornburg CC, Cowley ES, Sikorska J, Shaala LA, Ishmael JE, Youssef DT, et al. Apratoxin H and apratoxin A sulfoxide from the Red Sea cyanobacterium *Moorea producens*. *Journal of natural products*. 2013;76(9):1781-8.

Trivella DB, Pereira AR, Stein ML, Kasai Y, Byrum T, Valeriote FA, et al. Enzyme inhibition by hydroamination: design and mechanism of a hybrid carmaphycin-syringolin enone proteasome inhibitor. *Chem Biol*. 2014;21(6):782-91.

Trisuwan K, Rukachaisirikul V, Sukpondma Y, Preedanon S, Phongpaichit S, Sakayaroj J. Pyrone derivatives from the marine-derived fungus *Nigrospora* sp. PSU-F18. *Phytochemistry*. 2009;70(4):554-7.

Trojer P, Brandtner EM, Brosch G, Loidl P, Galehr J, Linzmaier R, et al. Histone deacetylases in fungi: novel members, new facts. *Nucleic acids research*. 2003;31(14):3971-81.

Tubaki K. Studies on the Japanese marine fungi, lignicolous group (III), algicolous group and a general consideration. *Annu Rep Inst Ferment*. 1969;4:12-41.

Valerio E, Chaves S, Tenreiro R. Diversity and impact of prokaryotic toxins on aquatic environments: a review. *Toxins*. 2010;2(10):2359-410.

VanderMolen KM, Darveaux BA, Chen WL, Swanson SM, Pearce CJ, Oberlies NH. Epigenetic Manipulation of a Filamentous Fungus by the Proteasome-Inhibitor Bortezomib Induces the Production of an Additional Secondary Metabolite. *RSC advances*. 2014;4(35):18329-35.

Verdier-Pinard P, Lai JY, Yoo HD, Yu J, Marquez B, Nagle DG, et al. Structure-activity analysis of the interaction of curacin A, the potent colchicine site antimetabolic agent, with tubulin and effects of analogs on the growth of MCF-7 breast cancer cells. *Mol Pharmacol*. 1998;53(1):62-76.

Vervoort HC, Draskovic M, Crews P. Histone deacetylase inhibitors as a tool to up-regulate new fungal biosynthetic products: isolation of EGM-556, a cyclodepsipeptide, from *Microascus* sp. *Organic letters*. 2011;13(3):410-3.

Wallwey C, Li SM. Ergot alkaloids: structure diversity, biosynthetic gene clusters and functional proof of biosynthetic genes. *Natural product reports*. 2011;28(3):496-510.

Walsh CT, Fischbach MA. Natural products version 2.0: connecting genes to molecules. *J Am Chem Soc*. 2010;132(8):2469-93.

Wang B, Waters AL, Sims JW, Fullmer A, Ellison S, Hamann MT. Complex marine natural products as potential epigenetic and production regulators of antibiotics from a marine *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbial ecology*. 2013;65(4):1068-75.

Wang X, Sena Filho JG, Hoover AR, King JB, Ellis TK, Powell DR, et al. Chemical epigenetics alters the secondary metabolite composition of guttate excreted by an atlantic-forest-soil-derived *Penicillium citreonigrum*. *Journal of natural products*. 2010;73(5):942-8.

Watrous J, Roach P, Alexandrov T, Heath BS, Yang JY, Kersten RD, et al. Mass spectral molecular networking of living microbial colonies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(26):E1743-52.

Watrous J, Roach P, Heath B, Alexandrov T, Laskin J, Dorrestein PC. Metabolic profiling directly from the Petri dish using nanospray desorption electrospray ionization imaging mass spectrometry. *Anal Chem*. 2013;85(21):10385-91.

Westrick JA, Szlag DC, Southwell BJ, Sinclair J. A review of cyanobacteria and cyanotoxins removal/inactivation in drinking water treatment. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2010;397(5):1705-14.

Whalley AJS, Edwards RL. Secondary metabolites and systematic arrangement within the Xylariaceae. *Canadian Journal of Botany*. 1995;73(S1):9.

Williams RB, Henrikson JC, Hoover AR, Lee AE, Cichewicz RH. Epigenetic remodeling of the fungal secondary metabolome. *Org Biomol Chem*. 2008;6(11):1895-7.

Williamson RT, Singh IP, Gerwick WH. Taveuniamides: new chlorinated toxins from a mixed assemblage of marine cyanobacteria. *Tetrahedron*. 2004;60:7025-33.

Wubshet SG, Johansen KT, Nyberg NT, Jaroszewski JW. Direct (13)C NMR detection in HPLC hyphenation mode: analysis of *Ganoderma lucidum* terpenoids. *J Nat Prod*. 2012;75(5):876-82.

Xie LW, Ouyang YC, Zou K, Wang GH, Chen MJ, Sun HM, et al. Isolation and difference in anti-*Staphylococcus aureus* bioactivity of curvularin derivatives from fungus *Eupenicillium* sp. Applied biochemistry and biotechnology. 2009;159(1):284-93.

Xu H, Fang WS, Chen XG, He WY, Cheng KD. Cytochalasin D from *Hypocrella bambusae*. Journal of Asian natural products research. 2001;3(2):151-5.

Yakasai AA, Davison J, Wasil Z, Halo LM, Butts CP, Lazarus CM, et al. Nongenetic reprogramming of a fungal highly reducing polyketide synthase. Journal of the American Chemical Society. 2011;133(28):10990-8.

Yang JY, Sanchez LM, Rath CM, Liu X, Boudreau PD, Bruns N, et al. Molecular networking as a dereplication strategy. J Nat Prod. 2013;76(9):1686-99.

Yang X-L, Awakawa T, Wakimoto T, Abe I. Induced production of the novel glycolipid ustilagic acid C in the plant pathogen *Ustilago maydis*. Tetrahedron Letters. 2013;54:3655-7.

Yang XL, Huang L, Ruan XL. Epigenetic modifiers alter the secondary metabolite composition of a plant endophytic fungus, *Pestalotiopsis crassiuscula* obtained from the leaves of *Fragaria chiloensis*. Journal of Asian natural products research. 2014;16(4):412-7.

Zhan J, Gunatilaka AA. Microbial transformation of curvularin. Journal of natural products. 2005;68(8):1271-3.

Zhan J, Wijeratne EM, Seliga CJ, Zhang J, Pierson EE, Pierson LS, 3rd, et al. A new anthraquinone and cytotoxic curvularins of a *Penicillium* sp. from the rhizosphere of *Fallugia paradoxa* of the Sonoran desert. The Journal of antibiotics. 2004;57(5):341-4.

Zhang P, Bao B, Dang HT, Hong J, Lee HJ, Yoo ES, et al. Anti-inflammatory sesquiterpenoids from a sponge-derived Fungus *Acremonium* sp. Journal of natural products. 2009;72(2):270-5.

Zhang W, Shao C-L, Chen M, Liu Q-A, Wang C-Y. Brominated resorcylic acid lactones from the marine-derived fungus *Cochliobolus lunatis* induced by histone deacetylase inhibitors. Tetrahedron Letters. 2014;55:4888-91.

Zhang Y, Li C, Swenson DC, Gloer JB, Wicklow DT, Dowd PF. Novel antiinsectan oxalicine alkaloids from two undescribed fungicolous *Penicillium* spp. Organic letters. 2003;5(5):773-6.

Zhao J, Shan T, Mou Y, Zhou L. Plant-derived bioactive compounds produced by endophytic fungi. Mini reviews in medicinal chemistry. 2011;11(2):159-68.



Zhelifonova VP, Antipova TV, Kozlovskii AG. Secondary metabolites in taxonomy of the *Penicillium* Fungi. *Mikrobiologiya*. 2010;79(3):291-300.