



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Produtos naturais envolvidos na simbiose entre *Streptomyces* spp. e insetos sociais

Carla Menegatti

**Ribeirão Preto
2021**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Produtos naturais envolvidos na simbiose entre *Streptomyces* spp. e insetos sociais

Carla Menegatti

**Ribeirão Preto
2021**

CARLA MENEGATTI

Produtos naturais envolvidos na simbiose entre *Streptomyces* spp. e insetos sociais

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos

Orientadora: Profa. Dra. Mônica Tallarico Pupo

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas no dia 22/02/2021. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2021

RESUMO

MENEGATTI, C. **Produtos naturais envolvidos na simbiose entre *Streptomyces* spp. e insetos sociais**. 2021. 108f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Os produtos naturais de micro-organismos desempenham um importante papel na descoberta de novos compostos bioativos. Insetos e micro-organismos estão envolvidos em complexas interações simbióticas e muitos compostos naturais inéditos e bioativos têm sido identificados destas relações. Sabe-se que os insetos sociais estão sujeitos a condições climáticas e populacionais que aumentam sua susceptibilidade a parasitas. Assim umas das estratégias de defesa adquirida durante a evolução dos insetos foi a associação simbiótica a bactérias capazes de biossintetizar compostos antimicrobianos contra patógenos. Este trabalho estudou os produtos naturais biossintetizados por bactérias associadas a formigas do gênero *Acromyrmex* (tribo Attini) e as abelhas sem ferrão *Melipona scutellaris* (tribo Meliponini). Após ensaios de triagem biológica, quatro actinobactérias ativas contra os entomopatógenos - linhagens de fungos *Escovopsis* – quando associadas a formigas – e ao patógeno *Paenibacillus larvae* – quando em associação com as abelhas – foram quimicamente estudadas através de métodos cromatográficos, espectroscópicos e espectrométricos. Os respectivos extratos foram preparados e ensaiados contra os parasitas *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani* e *L. infantum*. A partir dos resultados dos ensaios de triagem biológica, a actinobactéria *Streptomyces* sp. ICBG 328 foi selecionada para os estudos químicos, pois foi capaz de inibir duas linhagens do fungo *Escovopsis* e seu extrato em acetato de etila apresentou boa inibição frente aos parasitas *T. cruzi* e *L. donovani*. Do extrato em acetato de etila de ICBG 328 foram isolados seis policetídeos análogos conhecidos como cromomicinas (**22**, **23**, **24**, **25**, **26** e **27**). Três destes compostos apresentaram alta atividade leishmanicida. A actinobactéria *Streptomyces* sp. ICBG 197 foi ativa contra cinco linhagens do fungo *Escovopsis* e seu extrato em acetona apresentou 94% de inibição contra o parasita *L. donovani*. Do extrato em acetona do micro-organismo ICBG 197 foi isolada a nistatina (**28**). A nistatina apresentou atividade antifúngica contra duas linhagens do fungo *Escovopsis*, mostrando assim um possível papel ecológico que o micro-organismo ICBG 197 exerce em associação com formigas do gênero *Acromyrmex*, podendo auxiliar na proteção dos ninhos. *Streptomyces* sp. ICBG 171 também apresentou bons resultados contra os parasitas e do seu extrato em acetona foram isolados os compostos nigericina (**29**), elaiofilina (**30**), 11-O-metil-elaiofilina (**31**) e 11,11-O,O-dimetil-elaiofilina (**32**). O composto **29** apresenta atividade contra o fungo *Escovopsis* e **29**, **30**, **31** e **32** são conhecidos pela alta atividade antiparasitária exercida. Da associação com a abelha sem ferrão *Melipona scutellaris*, a actinobactéria *Streptomyces* sp. ICBG1318 produziu dois ciclodepsipeptídeos inéditos, denominados meliponamicina A (**33**) e meliponamicina B (**34**), que foram altamente ativos contra o patógeno *P. larvae* e apresentaram atividade contra os patógenos humanos *S. aureus* e *L. infantum*. Dessa maneira, este trabalho relata o isolamento e identificação de diversos compostos possivelmente envolvidos na mediação das interações simbióticas entre bactérias e insetos sociais, bem como seus potenciais leishmanicidas. Destaca-se ainda a actinobactéria *Streptomyces* sp. ICBG 1318 que provavelmente impacta positivamente o ambiente natural das abelhas *M. scutellaris* pela capacidade de biossintetizar as meliponamicinas bioativas.

Palavras-chave: *Streptomyces* sp., *Acromyrmex* sp., *Melipona scutellaris*, atividade antimicrobiana

ABSTRACT

MENEGATTI, C. **Natural products involved in the symbiosis between *Streptomyces* spp. and social insects.** 2021. 108f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Microbial natural products play an important role in the discovery of new bioactive compounds. Insects and microorganisms are involved in complex symbiotic interactions and many novel and bioactive natural compounds have been identified in these relationships. Social insects are subjected to climatic and population conditions that increase their susceptibility to parasites. Thus, one of the defense strategies acquired during the evolution of insects was the symbiotic association with bacteria capable of biosynthesizing antimicrobial compounds against pathogens. This work studied the natural products biosynthesized by bacteria associated with leaf-cutter ants *Acromyrmex* sp. and the stingless bee *Melipona scutellaris*. Biological screenings against entomopathogens led to the selection of four actinobacteria associated with ants, active against the fungus *Escovopsis*, and another strain associated with bees, active against the bacteria *Paenibacillus larvae*, to be chemically studied using chromatographic, spectroscopic, and spectrometric methods. The extracts were prepared and tested against the parasites *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani* and *L. infantum*. The actinobacterium *Streptomyces* sp. ICBG 328 inhibited two *Escovopsis* strains and its ethyl acetate extract displayed good inhibition against the parasites *T. cruzi* and *L. donovani*. Six analogous polyketides known as chromomycins (**22**, **23**, **24**, **25**, **26** and **27**) were isolated from the ethyl acetate extract of *Streptomyces* sp. ICBG 328, and three of them showed high leishmanicidal activity. The actinobacterium *Streptomyces* sp. ICBG 197 was active against five *Escovopsis* strains and its acetone extract showed 94% inhibition against the parasite *L. donovani*. Nystatin was isolated from its extract (**28**) and showed antifungal activity against two *Escovopsis* strains, suggesting a possible defensive role of *Streptomyces* ICBG 197 in the ecological association with *Acromyrmex* ants. *Streptomyces* sp. ICBG 171 also showed activity against parasites, and the compounds nigericin (**29**), elaiophylin (**30**), 11-O-methylelaiophylin (**31**) and 11,11-O, O-dimethylelaiophylin (**32**) were isolated from its acetone extract. Compound **29** is active against the fungus *Escovopsis* and **29**, **30**, **31** and **32** are known for their high antiparasitic activity. The actinobacteria *Streptomyces* ICBG1318 was isolated from the stingless bee *Melipona scutellaris* and produced two novel cyclodepsipeptides, named as meliponamycin A (**33**) and meliponamycin B (**34**), which were highly active against the entomopathogen *P. larvae* and showed activity against the human pathogens *S. aureus* and *L. infantum*. Thus, this work reports the isolation and identification of several compounds possibly involved in the mediation of symbiotic interactions between bacteria and social insects, as well as their leishmanicidal potential. The actinobacteria *Streptomyces* sp. ICBG 1318 may positively impact *M. scutellaris* natural environment by the ability of biosynthesize novel and bioactive meliponamycins .

Keywords: *Streptomyces* sp., *Acromyrmex* sp., *Melipona scutellaris*, antimicrobial activity

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Produtos naturais e a importância na busca de novos compostos bioativos

Os produtos naturais desempenham um importante papel na descoberta de novos compostos bioativos, além de servirem como inspiração, considerando a complexidade e diversidade de suas estruturas químicas, para o desenvolvimento de novos fármacos (CHEVRETTE et al., 2020; NEWMAN; CRAGG, 2016; NEWMAN; CRAGG, 2020). Em 2015, o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia foi concedido a pesquisadores que descobriram os compostos naturais avermectina e artemisina, os quais revolucionaram a terapia contra doenças parasitárias, sendo a primeira isolada da actinobactéria *Streptomyces avermitilis* (BURG et al., 1979; CAMPBELL et al., 1983; TU, 2011). Tal fato fascina e revigora a busca por novos produtos naturais que, aliado a avanços em metagenômica e metabolômica, torna possível, segundo Ben Shen, o início de uma nova era na descoberta de fármacos de origem natural, denominada de “*New Golden Age*”, ou “Nova Era Dourada” (SHEN, 2015).

No período de 1981 a 2019, estima-se que apenas 24,6 % dos fármacos aprovados pelo FDA – *Food and Drug Administration*, a agência regulatória americana, são de origem totalmente sintética. O restante são produtos naturais, derivados de produtos naturais ou produtos de semi-síntese, ou produtos sintéticos baseados em estruturas de produtos naturais (NEWMAN; CRAGG, 2020). Importantes descobertas como o taxol (**1**) (Fig. 1) - agente antitumoral com mecanismo de ação único, utilizado no tratamento de câncer de mama e ovário resistentes (ROWINSKY; DONEHOWER, 1995; WANI et al., 1971); a rapamicina (**2**) (Fig. 1) – potente imunossupressor que tem auxiliado muitos pacientes no transplante de órgãos e também possui ação antiproliferativa de células mamárias (LI; KIM; BLENIS, 2014; VEZINA; KUDELSKI; SEHGAL, 1975) e a penicilina (**3**) (Fig. 1) – antibacteriano que foi usado massivamente durante a década de 50 e continua sendo o tratamento de primeira escolha para muitas doenças infecciosas (ABRAHAM et al., 1941; FLEMING, 1941; HØGLI; GARCIA et al., 2020; SUZUKI; CARLSON; MATSUMOTO, 2020; SWANN, 1983), mostram a complexidade e importância dos produtos naturais em salvar e garantir qualidade de vida da humanidade.

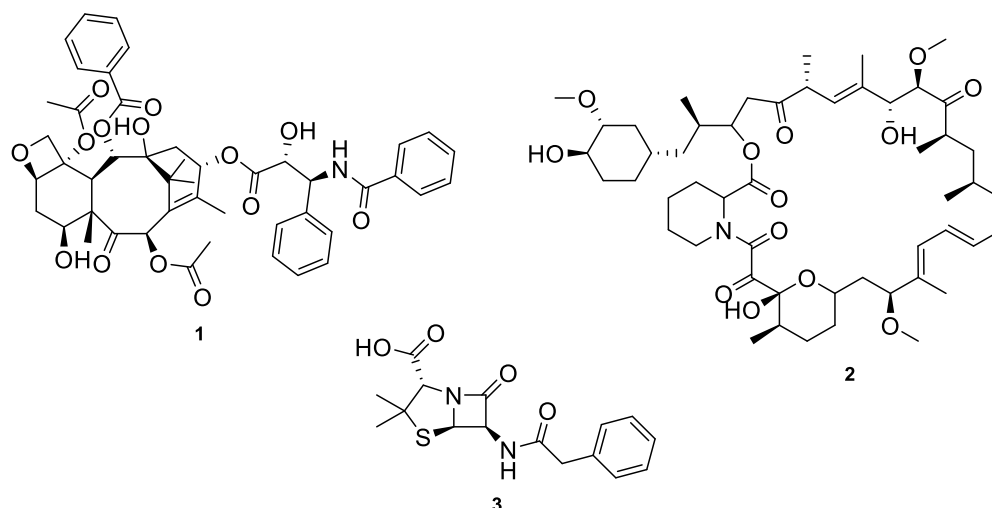


Figura 1. Estruturas químicas dos produtos naturais taxol (produto natural de origem vegetal), rapamicina e penicilina (produtos naturais de origem microbiana).

Apesar da grande variedade de tratamentos disponíveis no mercado, a resistência microbiana aos fármacos vem se tornando prevalente em todo o mundo e a velocidade no surgimento de micro-organismos multirresistentes é acelerada (COATES et al., 2020; VINCENT, 2000). A resistência bacteriana é mais comum, mas há também registros de resistência a fungos, vírus e parasitas (COHEN; TARTASKY, 1997).

A resistência a antimicrobianos é um problema complexo de saúde pública que envolve humanos, animais, setores agrícolas e ambientais, e não reconhece fronteiras geográficas (WHO, 2018). A Organização Mundial da Saúde considera a resistência a antimicrobianos a ameaça do século e estima que atualmente 700.000 pessoas morrem por ano devido a doenças infecciosas resistentes e a estimativa para 2050 é de aproximadamente 10 milhões de mortes se medidas restritivas, coordenadas e multisetoriais ao uso de antibióticos não forem tomadas (WHO, 2019b).

Micro-organismos resistentes estão em todos os ambientes e podem facilitar a disseminação de elementos genéticos que podem conferir resistência a outros organismos (COATES et al., 2002; DAVIES; DAVIES, 2010; GONZÁLEZ ZORN; ESCUDERO, 2012). Muitos patógenos têm evoluído e se tornado multirresistentes a uma variedade de tratamentos, como é o caso do *Mycobacterium tuberculosis*, agente causador da tuberculose que em 2018 causou a morte de 1,5 milhão de pessoas pelo mundo (BROSCH et al., 2002; JOHNSON et al., 2006; WHO, 2019a).

Doenças parasitárias como a leishmaniose, causada por parasitas do gênero *Leishmania*, são complexas pelas manifestações cutâneas, viscerais, muco cutâneas e pela pouca opção de

tratamento disponível (CHAKRAVARTY; SUNDAR, 2010; CROFT; SUNDAR; FAIRLAMB, 2006). O Brasil é um dos sete países mais afetados pela doença, e estima-se que haja 12 milhões de pessoas infectadas com o parasita pelo mundo (CHAKRAVARTY; SUNDAR, 2010). O tratamento de escolha consiste no uso da miltefosina, que é o primeiro fármaco oral aprovado para essa doença; apresenta alta toxicidade e baixa eficácia e sua efetividade vem sendo diminuída pelo aparecimento de parasitas resistentes (COJEAN et al., 2012; SEIFERT et al., 2007).

Ao longo dos anos, aumentou-se muito o uso de terapia antifúngica sistêmica devido principalmente a presença de pacientes imunossuprimidos. Estima-se que cerca de 47% (~700.000) dos pacientes portadores do vírus HIV morrem por doenças fúngicas sistêmicas (DENNING, 2016). Com isso, a resistência fúngica também alavancou, e fungos causadores de doenças sistêmicas graves do gênero *Candida*, *Fusarium* e *Aspergillus* já apresentam resistência aos tratamentos convencionais (BADDLEY; MOSER, 2004; BALKIS et al., 2002; MARQUEZ; QUAVE, 2020).

Considerando os dados simplificados citados acima, é de extrema importância a busca por novos compostos antimicrobianos e os produtos naturais de fontes inexploradas ou pouco exploradas podem fornecer novas perspectivas para os problemas de saúde atuais.

1.2 Micro-organismos na química de produtos naturais e a simbiose.

Os produtos naturais, também chamados de metabólitos secundários ou especializados, são os principais meios pelos quais os micro-organismos comunicam e modulam as interações dentro e entre as espécies (CHEVRETTE et al., 2020). Os micro-organismos desempenham um papel fundamental na busca por novos produtos bioativos. Segundo Newman e Cragg (NEWMAN; CRAGG, 2016) “...muitos fármacos e / ou protótipos baseados em produtos naturais são, na verdade, produzidos por micro-organismos ou por interações microbianas com os ‘hospedeiros dos quais foram isolados’, e, portanto, a pesquisa nesta área de produtos naturais deve ser significativamente expandida”.

Muitos fármacos utilizados no tratamento de diferentes doenças, tais como, câncer, infecções, hipercolesterolemia entre outras, têm suas origens em produtos naturais microbianos (DI MARCO et al., 1964; DREWS, 2000; MORIN et al., 1969). Os micro-organismos apresentam, portanto, uma surpreendente capacidade de produzir substâncias químicas com elevada potência biológica (LOPES; GUIMARAES; PUPO, 2011). Acredita-se que, diferentemente dos metabólitos primários, os metabólitos secundários são produzidos por

razões fisiológicas específicas, sociais ou predatórias, estando, portanto, relacionados com a ecologia dos organismos produtores (O'BRIEN; WRIGHT, 2011). De fato, a potência e complexidade química dos produtos naturais é resultado de milhões de anos de evolução para ajustá-los aos seus papéis ecológicos (CHEVRETTE et al., 2020; FIRN; JONES, 2003; KOEHN; CARTER, 2005).

Em um ecossistema os organismos estão constantemente interagindo entre si; e estas relações podem ser intraespecíficas ou interespecíficas. Em função dos tipos de dependência que os organismos mantêm entre si, e se há prejuízo ou benefício para os organismos envolvidos, estas relações ainda são subdivididas em harmônicas e desarmônicas. Nas relações harmônicas não existe prejuízo para nenhuma das espécies envolvidas e pelo menos uma delas é beneficiada; enquanto nas desarmônicas ocorre prejuízo de uma das espécies e benefício da outra (MARTIN; SCHWAB, 2013; PARMENTIER; MICHEL, 2013). A simbiose é uma associação íntima entre dois ou mais organismos de diferentes espécies, em geral de longa duração, frequentemente encontrada nas comunidades terrestres e aquáticas, com papel fundamental no surgimento das principais formas de vida na Terra e na geração de diversidade biológica (MORAN, 2006; MORAN; TRAN; GERARDO, 2005).

As interações benéficas entre organismos eucarióticos e bactérias fazem parte do processo evolutivo de plantas e animais (PARKINSON; GOBIN; HUGHES, 2016). Muitos micro-organismos se tornaram dependentes de seus hospedeiros para a sobrevivência. Por outro lado, os compostos bioativos produzidos pelos micro-organismos podem ser usados como agentes de defesa pelos hospedeiros (BENNETT; MORAN, 2015; MORAN, 2006).

A associação simbiótica de insetos, principalmente formigas da tribo Attini, com micro-organismos é conhecida e originou-se há milhões de anos (CAFARO et al., 2011). Os produtos naturais bioativos envolvidos nesta associação vêm sendo estudados mais recentemente e os resultados são de notória importância. Nosso grupo de pesquisa foi pioneiro no estudo de produtos naturais envolvidos na associação de micro-organismos com abelhas sem ferrão, resultando em compostos que explicam a relação ecológica e também que apresentam atividade contra patógenos humanos (MENEGATTI et al., 2018; MENEGATTI et al., 2020; PALUDO et al., 2016; RODRIGUEZ-HERNANDEZ et al., 2019). Considerando que o Brasil abriga a maior diversidade de insetos no mundo (RAFAEL; AGUIAR; AMORIM, 2009), e que os produtos naturais de micro-organismos associados a insetos são ainda pouco explorados, é de se esperar que seu estudo possa contribuir para a área de produtos naturais, com a descoberta

de novos compostos, assim como enriquecer os conhecimentos ecológicos do sistema simbiótico.

1.3 Associação de insetos sociais com micro-organismos

Insetos compreendem um dos filos de animais mais abundantes e complexos e estabelecem diversas relações com micro-organismos (EGGLETON, 2020). Acredita-se que insetos sociais estejam predispostos a uma alta pressão parasitária (CALDERA; CURRIE, 2012). Estes insetos vivem em altas densidades populacionais, em condições de clima quente e úmido, o que aumenta a susceptibilidade aos parasitas. Alguns insetos sociais, como as formigas agricultoras e abelhas, mantêm ainda fontes de alimentos ricas em nutrientes dentro dos ninhos (ex: jardim de fungo no caso de formigas e mel no caso de abelhas), as quais são também suscetíveis ao ataque de micro-organismos (CURRIE et al., 1999). Abelhas melíferas são atacadas por diversos patógenos, incluindo a bactéria *Paenibacillus larvae* (VANENGELSDORP; MEIXNER, 2010). Portanto, os insetos não somente precisam se defender dos patógenos, mas também necessitam proteger suas fontes de alimento do ataque de micro-organismos. Uma das estratégias de defesa adquirida durante a evolução dos insetos foi a associação simbiótica a bactérias capazes de biossintetizar produtos naturais antibióticos e antifúngicos ativos contra os patógenos. Desta forma, insetos sociais são organismos modelo fascinantes para a pesquisa em ecologia química e podem guiar racionalmente a descoberta por novos produtos naturais com potencial aplicação terapêutica.

1.3.1 Produtos naturais de actinobactérias associadas a formigas da tribo Attini

As formigas da tribo Attini compreendem mais de 230 espécies descritas em 12 diferentes gêneros que tiveram sua origem na América do Sul (CAFARO et al., 2011; MUELLER et al., 2001). Os graus de co-diversificação entre as formigas e o fungo cultivado como forma de alimento, levaram a classificação da tribo em cinco sistemas de agricultura (SCHULTZ; BRADY, 2008). O sistema de agricultura de Attini superiores inclui as formigas mais evoluídas que pertencem ao gênero *Acromyrmex* e *Atta*, as quais são conhecidas por cortar folhas frescas que servem para nutrir o fungo alimento cultivado no interior das colônias em jardins fúngicos (HOLMES et al., 2016; MUELLER; REHNER; SCHULTZ, 1998; MUELLER et al., 2001).

As formigas do gênero *Acromyrmex* compreendem cerca de 40 espécies de formigas que são divididas em castas de acordo com o trabalho realizado, onde geralmente as operárias menores e mais jovens realizam tarefas dentro do ninho, enquanto, as operárias maiores e mais velhas forrageiam no ambiente externo do ninho (FERGUSON-GOW et al., 2014; HUGHES et al., 2003; WADDINGTON; HUGHES, 2010). As formigas *Acromyrmex* operárias possuem tamanho de cabeça que varia de 0,7 mm para as super pequenas, até 2,0 mm para as operárias grandes (CAMARGO et al., 2003; WETTERER, 1995). As formigas *Acromyrmex* constroem ninhos de até 28 m², com diversas quantidades de câmaras com dimensões de até 70 cm. Os ninhos podem ser encontrados perto da superfície do solo ou em profundidades maiores de até 4 metros, podendo variar de acordo com a temperatura e umidade do solo (BOLLAZZI; KRONENBITTER; ROCES, 2008; CALHEIRO et al., 2019; VERZA et al., 2007; VERZA et al., 2020).

As formigas Attini superiores são consideradas pestes na agricultura por terem a habilidade de cortarem uma quantidade considerável de folhas frescas. Entretanto, essas formigas beneficiam o ambiente onde constroem seus ninhos, impactando as propriedades físico-químicas do solo e assim aumentando sua fertilidade (MOUTINHO; NEPSTAD; DAVIDSON, 2003; VERZA et al., 2020).

A simbiose de formigas da tribo Attini com fungos utilizados por elas como fonte de alimento (Basidiomycota; Agaricales: Lepiotaceae e Pterulaceae), é uma relação que existe há mais de 50 milhões de anos. O jardim de fungos cultivado pelas formigas como fonte de alimento pode ser atacado por patógenos específicos – fungos filamentosos do gênero *Escovopsis* que podem comprometer a viabilidade dos ninhos. Assim, as formigas estabeleceram outra relação simbiótica para garantirem a sobrevivência do ninho – associação com actinobactérias que produzem substâncias antimicrobianas capazes de defendê-las contra os patógenos, protegendo as fontes de alimento (CAFARO et al., 2011).

A relação entre formigas e actinobactérias, principalmente do gênero *Streptomyces* e *Pseudonocardia*, é tão fundamental para garantir a viabilidade do sistema agrícola existente, que alguns gêneros de formigas da tribo Attini desenvolveram estruturas especializadas em seu exoesqueleto para abrigar e alimentar as bactérias (RAMADHAR et al., 2014). Por meio do cultivo de *Pseudonocardia* sp. associada a formigas *Apterostigma dentigerum* foi obtido o depsipeptídeo cíclico dentigerumicina (**4**) (Fig. 2), responsável pela inibição do fungo parasita *Escovopsis* sp. (OH et al., 2009). Além de inibir o fungo patogênico, a dentigerumicina também exibiu atividade antifúngica frente a linhagens de *Candida albicans* e foi seletivamente tóxica

a linhagens de células humanas de câncer (RAMADHAR et al., 2014). Da associação desta mesma espécie de formiga cortadeira com outra actinobactéria *Pseudonocardia* sp. foram isolados os compostos pseudonocardonas A, B e C, além de outros antibióticos já descritos como o 6-deoxi-8-O-metilrabelomicina (**5**) e X-14881 (**6**) (Fig. 2), sendo que os dois últimos apresentaram atividade antibiótica e antimalárica (CARR et al., 2012). Da actinobactéria do gênero *Pseudonocardia* em associação com a formiga *Apterostigma dentigerum* foi isolado o novo composto 9-metoxirebecamicina (**7**) (Fig. 2), um análogo da rebecamicina, composto que apresenta atividade antiproliferativa e vem sendo testado em vários ensaios clínicos anti-tumoral (VAN ARNAM et al., 2015). Outra relação simbiótica descrita na literatura é estabelecida entre formigas cortadeiras *Acromyrmex echinator* com actinobactérias dos gêneros *Pseudonocardia* e *Streptomyces*. Antimicinas A1-A4 (**8-11**) (Fig. 2), valinomicina e actinomicinas D e X2 foram identificadas de espécies *Streptomyces* em associação com as formigas cortadeiras e possuem atividade antibiótica relacionada com a proteção das formigas contra patógenos (SCHOENIAN et al., 2011). Diversas espécies *Streptomyces* sp. produziram o antibiótico macrolídeo candicicina D (**12**) (Fig. 2), que, juntamente com outros antibióticos produzidos por essas actinobactérias, deve auxiliar no combate aos fungos patogênicos que possam causar morte do fungo alimento *Leucoagaricus* sp. (HAEDER et al., 2009). De uma linhagem de *Pseudonocardia* sp. associada a formigas do gênero *Apterostigma*, foi o isolado o novo polieno selvamicina (**13**) (Fig. 2) que possui atividade contra *C. albicans* e melhor solubilidade em água quando comparada a nistatina (VAN ARNAM et al., 2016). Recentemente, em nosso grupo de pesquisa, foi isolado de *Streptomyces* sp. associada a formigas do gênero *Chyphomyrmex* sp., o composto cifomicina (**14**) (Fig. 2) que além de possuir atividade contra o fungo *Escovopsis* sp. foi ativo contra patógenos humanos resistentes (CHEVRETTE et al., 2019). Também isolada de formigas *Cyphomyrmex*, *Streptomyces* sp. ICBG292 produziu compostos já conhecidos, incluindo a nigericina, que apresentou potente atividade leishmanicida contra amastigotas do parasita *Leishmania donovani*. Outro composto com potente atividade leishmanicida demonstrado pelo nosso grupo de pesquisa, foi a dinactina, isolada da linhagem *Streptomyces puniceus* ICBG378, associada a formigas *Acromyrmex rugosus rugosus*. Estes compostos foram ativos contra linhagens do fungo patogênico *Escovopsis* e podem estar envolvidos na defesa dos ninhos de formigas (ORTEGA et al., 2019). As atividades leishmanicidas demonstradas por esses compostos corroboram com a abordagem da busca de novos agentes antiparasitários nas interações simbióticas estudadas.

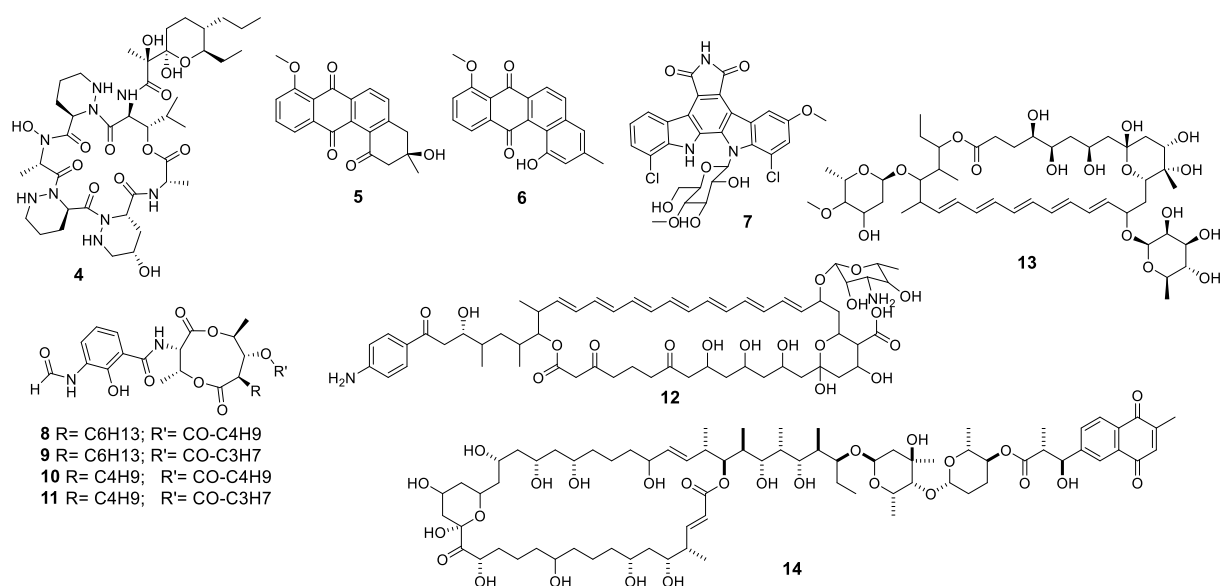


Figura 2. Alguns produtos naturais microbianos envolvidos na simbiose de formigas com actinobactérias.

1.3.2 Produtos naturais de micro-organismos associados a abelhas sem ferrão

As abelhas sem ferrão (Apidae: Meliponini) constituem um outro grupo de insetos sociais com mais de 500 espécies descritas, sendo que cerca de 300 são nativas do Brasil (VIT; PEDRO; ROUBIK, 2013).

Melipona scutellaris é uma espécie de abelha sem ferrão conhecida popularmente como “uruçu verdadeira”, “uruçu do Nordeste”, ou “uruçu do campo” (DE CARVALHO et al., 2017). As abelhas dessa espécie habitam principalmente regiões tropicais e subtropicais e são reconhecidas pela produção de mel e pela importância crucial na manutenção do ecossistema do nordeste brasileiro, atuando como polinizadoras de diversas espécies de plantas (CUNHA, 2016). Até o momento, não é conhecido nenhum patógeno natural para as colônias de *M. scutellaris*, porém, foi descrito em experimentos *in vitro*, que o fungo *Beauveria bassiana* foi virulento as essas abelhas, sendo capaz de matá-las mesmo nas menores concentrações testadas (DE JESUS CONCEIÇÃO et al., 2014).

Alguns estudos têm direcionado esforços para analisar o impacto do uso de pesticidas na agricultura nas abelhas *M. scutellaris*. Sabe-se que o pesticida pode ser coletado pela abelha forrageira através do néctar da planta e uma vez dentro da colônia, ser distribuído para os diversos compartimentos, como o alimento larval, causando desordens na metamorfose e comprometendo a viabilidade da colônia (AZPIAZU et al., 2019; CHAM et al., 2019;

RORTAIS et al., 2005; TOME et al., 2020). Pesticidas muito usados na agricultura brasileira para o controle de diversas pragas como o tiametoxicam, da família dos neonicotinoides; o fungicida piraclostrobina; o inseticida abamectin, da classe da avermectina e o fungicida difenoconazol são tóxicos e podendo causar a morte dessas abelhas (DA COSTA DOMINGUES et al., 2020; DO PRADO et al., 2020; MIOTELO et al., 2020). Dessa maneira, estudos acerca das abelhas *M. scutellaris* são essenciais para sua manutenção, considerando a diminuição substancial das populações dessa espécie em função da atividade humana (JÚNIOR et al., 2014).

Há poucos estudos acerca da relação de abelhas com micro-organismos. O primeiro relato é de 2015, descrevendo que abelhas *Scaptotrigona depilis* dependem de um fungo alimento durante o desenvolvimento larval para garantir a sobrevivência das colônias (MENEZES et al., 2015). Recentemente foi descrito pelo nosso grupo que o fungo é uma levedura osmofílica do gênero *Zygosaccharomyces* e fornece precursores esteroidais essenciais para o desenvolvimento larval (PALUDO et al., 2018). As larvas desta abelha sem ferrão estão também associadas a bactérias do gênero *Bacillus* com potencial biossintético para produção de antibióticos (PALUDO et al., 2016).

Recentemente foram isoladas diversas espécies de fungos *Monascus* do mel, pólen e colônias de abelhas *M. scutellaris* localizadas na Mata Atlântica no estado de Pernambuco, Brasil (BARBOSA et al., 2017). Estudos acerca da função desse gênero de fungos são necessários visto que sua presença também é marcante na abelha *S. depilis*. *Monascus ruber*, juntamente com o fungo *Candida* sp. são responsáveis pela produção de compostos que regulam o crescimento do simbionte *Zygosaccharomyces* em colônias de *S. depilis* (PALUDO et al., 2019).

Bactérias simbiossiontes encontradas no intestino e nas células de cria de abelhas também podem ter função na proteção contra patógenos, como *Paenibacillus larvae* – causador da “American foulbrood disease” e *Melissococcus plutonius* – causador da “European foulbrood disease” e também contra o parasita *Crithidia bombi* (ENGEL et al., 2016; KWONG; MORAN, 2016).

Em nosso grupo de pesquisa, foi identificado que a bactéria *Paenibacillus polymyxa*, associada ao alimento larval da abelha *M. scutellaris*, produz compostos como o ácido *L*-fenil-lático (**15**) (Fig. 3) e seis depsipeptídeos cíclicos conhecidos como fusaricidinas (fusaricidina A e B **16 - 17**) (Fig. 3) que possuem atividade contra os entomopatógenos *B. bassiana* e *P. larvae* (MENEGATTI et al., 2018). Linhagens de actinobactérias também associadas as abelhas

M. scutellaris produzem uma série de antraciclinas (**18** e **19**), incluindo um composto com estrutura inédita (**18**) (Fig. 3) e loboforinas (**20** e **21**) (Fig. 3), ativas contra *P. larvae* (RODRIGUEZ-HERNANDEZ et al., 2019).

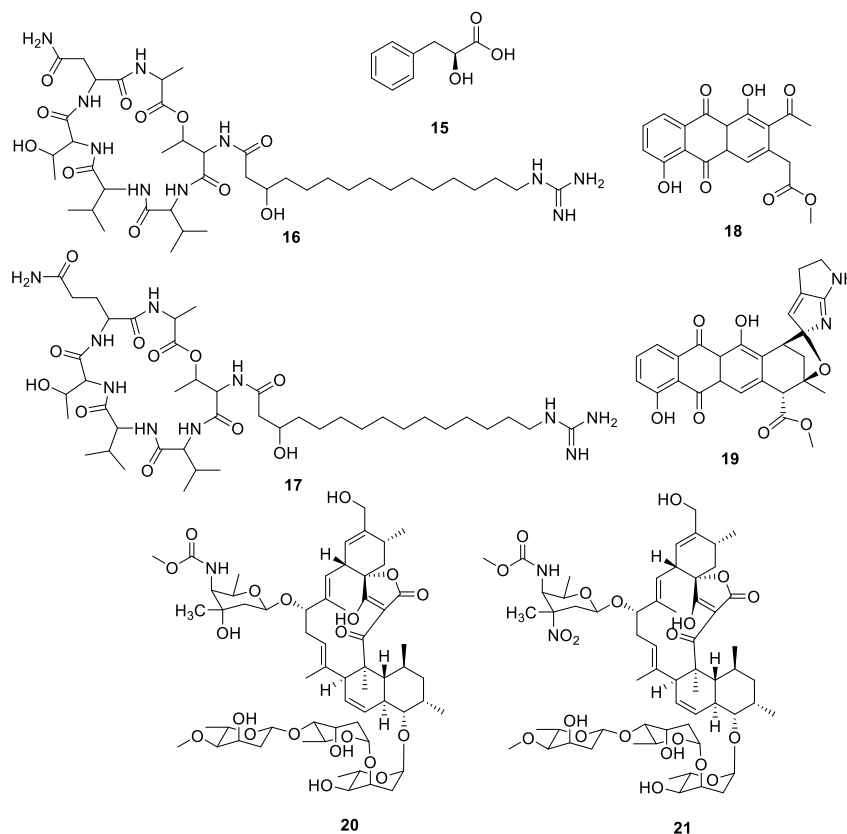


Figura 3. Produtos naturais microbianos envolvidos na associação de abelhas com bactérias.

Os exemplos citados e ilustrados acima mostram a grande diversidade química que pode ser encontrada nas interações entre micro-organismos e insetos. Os estudos são de grande importância para a área de ecologia química a fim de esclarecer as relações intermediadas por estes compostos. Fica evidente que as bactérias associadas a esses insetos produzem compostos específicos com a finalidade de eliminar seus patógenos, compostos que muitas vezes possuem atividades biológicas que podem ter aplicação farmacêutica ou agroquímica. Além disso, a descoberta de novos compostos bioativos enriquece enormemente os estudos na área de produtos naturais e pode contribuir significativamente com a química medicinal.

CONCLUSÕES

2. CONCLUSÕES

A linhagem *Streptomyces* sp. ICBG328 produziu seis compostos análogos (**22-27**) com estruturas químicas complexas pertencentes a classe de compostos policetídeos conhecidos como cromomicinas, que foram identificados por técnicas espectroscópicas e espectrométricas. Segundo a literatura, esta classe de compostos apresenta alta atividade biológica, principalmente como agentes anti-tumorais (MENÉNDEZ et al., 2006). Os compostos foram testados frente a uma linhagem do fungo *Escovopsis* porém não apresentaram atividade, assim não foi possível encontrar uma possível relação ecológica entre *Streptomyces* sp. ICBG328 e formigas do gênero *Acromyrmex*. Outro fato importante é que as substâncias **23**, **24** e **25** apresentaram potente atividade leishmanicida. O composto **25** foi o mais ativo, mas apresentou citotoxicidade maior que o controle de doxorubicina. Apesar da baixa seletividade, a atividade apresentada pelos compostos pode contribuir para ampliar o conhecimento acerca de substâncias leishmanicidas.

A actinobactéria *Streptomyces* sp. ICBG 197 produziu o composto **28**, identificado como sendo o polieno macrolídeo nistatina. Tal composto apresentou atividade antifúngica contra duas linhagens de fungos *Escovopsis*, podendo estar relacionado com um possível papel protetor de *Streptomyces* sp. ICBG 197 nos ninhos de formigas *Acromyrmex*. O extrato bruto deste micro-organismo apresentou 99% de inibição contra o parasita *L. donovani*. Esta atividade pode ser decorrente da produção do composto **28**, visto que já há estudos na literatura sobre a atividade leishmanicida da nistatina (GHOSH; CHATTERJEE, 1962; GHOSH; HALDAR; CHATTERJEE, 1960; TEWARY et al., 2006).

A actinobactéria *Streptomyces* sp. ICBG171, que apresentou atividade frente a três linhagens do fungo *Escovopsis* e cujo extrato apresentou 94% de inibição dos parasitas *L. donovani*, produziu os compostos já conhecidos nigericina (**29**), elaiofilina (**30**), 11-O-metilelaiofilina (**31**) e 11,11-O,O-dimetilelaiofilina (**32**). A nigerina apresenta atividade contra o fungo *Escovopsis* sp. e atividade leishmanicida, como demonstrado pelo nosso grupo de pesquisa (ORTEGA et al., 2019). Os compostos **30-32** são conhecidos pela alta atividade antiparasitária (PEÑA; SCARONE; SERRA, 2015), dessa maneira os compostos isolados de ICBG 171 são responsáveis pela atividade leishmanicida exercida pelo seu extrato bruto e também podem estar relacionados a uma atividade protetora dentro do ninho de formigas *Acromyrmex* sp. protegendo-as de ataques do fungo patogênico *Escovopsis* sp.

Da associação com abelhas sem ferrão *Melipona scutellaris* foi observada uma alta atividade antibacteriana contra o patógeno *P. larvae* exercida por *Streptomyces* sp. ICBG 1318. Seu extrato em acetato de etila também inibiu 99% de parasitas *L. donovani*. Visto seu potencial biológico, ICBG 1318 foi estudada quimicamente, o que levou ao isolamento de dois novos hexadepsipeptídeos cíclicos. Os compostos **33** e **34**, nomeados respectivamente de meliponamicina A e meliponamicina B, tiveram suas estruturas determinadas e apresentaram alta atividade antibacteriana contra *P. larvae* sugerindo uma possível relação simbiótica entre ICBG 1318 e abelhas *M. scutellaris*. Os compostos **33** e **34** foram também ativos contra os patógenos humanos *S. aureus* e *L. infantum*. Infelizmente os compostos não apresentaram bons índices de seletividade contra o parasita, porém a descoberta destes compostos pode enriquecer conhecimentos biológicos acerca de *L. infantum*.

Os resultados encontrados corroboram com a abordagem de estudar as interações simbióticas entre insetos e micro-organismos que são mediadas por compostos bioativos, conhecidos e inéditos, que podem contribuir com a identificação de novos protótipos para o tratamento de doenças microbianas em humanos, como bacterianas, fúngicas ou mesmo doenças parasitárias negligenciadas. Além disso, esse trabalho relata o isolamento e identificação das meliponamicinas, compostos bioativos inéditos na literatura, a partir de simbiote bacteriano de abelha sem ferrão. Os resultados demonstram que fontes naturais ainda pouco exploradas podem fornecer substâncias potencialmente ativas, colaborando com o desenvolvimento de novos hits e o entendimento das relações ecológicas.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, E. P.; CHAIN, E.; FLETCHER, C. M.; GARDNER, A. D.; HEATLEY, N. G.; JENNINGS, M. A. Further observations on penicillin. **The Lancet**, v. 238, n. 6155, p. 177-189, 1941.

AICH, P.; SEN, R.; DASGUPTA, D. Role of magnesium ion in the interaction between chromomycin A3 and DNA: binding of chromomycin A3-magnesium (2+) complexes with DNA. **Biochemistry**, v. 31, n. 11, p. 2988-2997, 1992.

AZPIAZU, C.; BOSCH, J.; VIÑUELA, E.; MEDRZYCKI, P.; TEPER, D.; SGOLASTRA, F. Chronic oral exposure to field-realistic pesticide combinations via pollen and nectar: effects on feeding and thermal performance in a solitary bee. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1-11, 2019.

BADDLEY, J. W.; MOSER, S. A. Emerging fungal resistance. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 24, n. 3, p. 721, 2004.

BALKIS, M. M.; LEIDICH, S. D.; MUKHERJEE, P. K.; GHANNOUM, M. A. Mechanisms of fungal resistance. **Drugs**, v. 62, n. 7, p. 1025-1040, 2002.

BARBOSA, R.; LEONG, S.; VINNERE-PETTERSSON, O.; CHEN, A.; SOUZA-MOTTA, C. M.; FRISCAD, J. C.; SAMSON, R. A.; OLIVEIRA, N. T.; HOUBRAKEN, J. Phylogenetic analysis of *Monascus* and new species from honey, pollen and nests of stingless bees. **Studies in Mycology**, v. 86, p. 29-51, 2017.

BARKE, J.; SEIPKE, R. F.; GRUSCHOW, S.; HEAVENS, D.; DROU, N.; BIBB, M. J.; GOSS, R. J. M.; YU, D. W.; HUTCHINGS, M. I. A mixed community of actinomycetes produce multiple antibiotics for the fungus farming ant *Acromyrmex octospinosus*. **BMC Biology**, v. 8, n. 1, p. 10, 2010.

BENNETT, G. M.; MORAN, N. A. Heritable symbiosis: the advantages and perils of an evolutionary rabbit hole. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 112, n. 33, p. 10169-10176, 2015.

BRADY, S. F. Construction of soil environmental DNA cosmid libraries and screening for clones that produce biologically active small molecules. **Nature Protocols**, v. 2, n. 5, p. 1297-1305, 2007.

BRAUTASET, T.; SLETTA, H.; NEDAL, A.; BORGOS, S. E. F.; DEGNES, K. F.; BAKKE, I.; VOLOKHAN, O.; SEKUROVA, O. N.; TRESHALIN, I. D.; MIRCHINK, E. P.; DIKY, A.; ELLINGSEN, T. E.; ZOTCHEV, S. B. Improved antifungal polyene macrolides via engineering of the nystatin biosynthetic genes in *Streptomyces noursei*. **Chemistry & Biology**, v.15, n. 11, p. 1198-1206, 2008.

BROSCH, R.; GORDON, S. V.; MARMIESSE, M.; BRODIN, P. BUCHRIESER, C.; EIGLMEIER, K.; GARNIER, T.; GUTIERREZ, C.; HEWINSON, G.; KREMER, K.; PARSONS, L. M.; PYM, A. S.; SAMPER, S.; VAN SOOLINGEN, D.; COLE, S. T. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99, n. 6, p. 3684-3689, 2002.

BUCKNER, F. S.; VERLINDE, C.; LA FLAMME, A. C.; VAN VOORHIS, W. C. Efficient technique for screening drugs for activity against *Trypanosoma cruzi* using parasites expressing beta-galactosidase. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 40, n. 11, p. 2592-2597, 1996.

BURG, R. W.; MILLER, B. M.; BAKER, E. E.; BIRNBAUM, J.; CURIE, S. A.; HARTMAN, R.; KONG, Y. L.; MONAGHAN, R. L.; OLSON, G.; PUTTER, I.; TUNAC, J. B.; WALLICK, H.; STAPLEY, E. O.; OIWA, R.; OMURA, S. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents - producing organism and fermentation. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 15, n. 3, p. 361-367, 1979.

CAFARO, M. J.; POULSEN, M.; LITTLE, A. E.; PRICE, S. L. GERARDO, N. M.; WONG, B.; STUART, A. E.; LARGET, B.; ABBOT, P.; CURRIE, C. R. Specificity in the symbiotic association between fungus-growing ants and protective *Pseudonocardia* bacteria. **Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences**, v. 278, n. 1713, p. 1814-1822, 2011.

CALDERA, E. J.; CURRIE, C. R. The population structure of antibiotic-producing bacterial symbionts of *Apterostigma dentigerum* ants: impacts of coevolution and multipartite symbiosis. **American Naturalist**, v. 180, n. 5, p. 604-617, 2012.

CAMPBELL, W. C.; FISHER, M. H.; STAPLEY, E. O.; ALBERSSCHONBERG, G. JACON, T. A. Ivermectin - a potent new anti-parasitic agent. **Science**, v. 221, n. 4613, p. 823-828, 1983.

CARR, G.; DERBYSHIRE, E. R.; CALDERA, E.; CURRIE, C. R.; CLARDY, J.; Antibiotic and antimalarial quinones from fungus-growing ant-associated *Pseudonocardia* sp. **Journal of Natural Products**, v. 75, n. 10, p. 1806-1809, 2012.

CHAKRAVARTY, J.; SUNDAR, S. Drug resistance in leishmaniasis. **Journal of Global Infectious Diseases**, v. 2, n. 2, p. 167, 2010.

CHAM, K. O.; NOCELLI, R. C.; BORGES, L. O.; VIANA-SILVA, F. E. C.; TONELLI, C. A. M.; MALASPINA, O.; MENEZES, C.; ROSA-FONTANA, A. S.; BLOCHTEIN, B.; FREITAS, B. M.; PIRES, C. S. S.; OLIVEIRA, F. F.; CONTRERA, F. A. L.; TOREZANI, K. R. S.; RIBEIRO, M. F.; SIQUEIRA, M. A. L.; ROCHA, M. C. L. S. A. Pesticide exposure assessment paradigm for stingless bees. **Environmental Entomology**, v. 48, n. 1, p. 36-48, 2019.

CHEVRETTE, M. G.; CARLSON, C. M.; ORTEGA, H. E.; THOMAS, C.; ANANIEV, G. E.; BARNS, K. J.; BOOK, A. J.; CAGNAZZO, J.; CARLOS, C.; FLANIGAN, W.; GRUBBS, K. J.; HORN, H. A.; HOFFMAN, M.; KLASSEN, J. L.; KNACK, J. J.; LEWIN, G. R.; McDONALD, B. R.; MULLER, L.; MELO, W. G. P.; PINTO-TOMÁS, A. A.; SCHMITZ, A.; ENDT-PIENKOWSKI, E.; WILDMAN, S.; ZHAO, M.; ZHANG, F.; BUGNI, T. S.; ANDES, D. R.; PUPO, M. T.; CURRIE, C. R. The antimicrobial potential of *Streptomyces* from insect microbiomes. **Nature Communications**, v. 10, n.1, p. 1-11, 2019.

CHEVRETTE, M. G.; GUTIERREZ-GARCIA, K.; SELEM-MOJICA, N.; AGUILAR-MARTINEZ, C.; YAÑEZ-OLVERA, A.; RAMOS-ABOITES, H. E.; HOSKISSON, P. A.; BARONA-GÓMEZ, F. Evolutionary dynamics of natural product biosynthesis in bacteria. **Natural Product Reports**, v. 37, n. 4, p. 566-599, 2020.

CHO, E.; KWON, O. S.; CHUNG, B.; LEE, J. SUN, J.; SHIN, J.; OH, K. B. Antibacterial activity of chromomycins from a marine-derived *Streptomyces microflavus*. **Marine Drugs**, v. 18, n. 10, p. 522, 2020.

COATES, A.; HU, Y.; BAX, R.; PAGE, C. The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 1, n. 11, p. 895-910, 2002.

COATES, A. R.; HU, Y.; HOLT, J.; YEH, P. Antibiotic combination therapy against resistant bacterial infections: synergy, rejuvenation and resistance reduction. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 18, n. 1, p. 5-15, 2020.

COHEN, F. L.; TARTASKY, D. Microbial resistance to drug therapy: a review. **American Journal of Infection Control**, v. 25, n. 1, p. 51-64, 1997.

COJEAN, S.; HOUZÉ, S.; HAOUCHINE, D.; HUTEAU, F. *et al.* *Leishmania* resistance to miltefosine associated with genetic marker. **Emerging Infectious Diseases**, v. 18, n. 4, p. 704, 2012.

CROFT, S. L.; SUNDAR, S.; FAIRLAMB, A. H. Drug resistance in leishmaniasis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 19, n. 1, p. 111-126, 2006.

CUNHA, M. G. D. **Isolamento e identificação de compostos da geoprópolis de *Melipona scutellaris* com atividades antiproliferativa e antiosteoclastogênica**. 2016. Tese – Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 2016.

CURRIE, C. R.; SCOTT, J. A.; SUMMERBELL, R. C.; MALLOCH, D. Fungus-growing ants use antibiotic-producing bacteria to control garden parasites. **Nature**, v. 398, n. 6729, p. 701-704, 1999.

DA COSTA DOMINGUES, C. E.; INOUE, L. V. B.; DA SILVA-ZACARIN, E. C. M.; MALASPINA, O. Fungicide pyraclostrobin affects midgut morphophysiology and reduces

survival of Brazilian native stingless bee *Melipona scutellaris*. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 206, n. 1 p. 111395, 2020.

DAVIES, J.; DAVIES, D. Origins and evolution of antibiotic resistance. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 74, n. 3, p. 417-433, 2010.

DE CARVALHO, W. J.; FUJIMURA, P. T.; BONETTI, A. M.; GOULART, L. R.; CLOONAN, K.; DA SILVA, N. M.; ARAÚJO, E. C. B.; UEIRA-VIEIRA, C.; LEAL, W. S. Characterization of antennal sensilla, larvae morphology and olfactory genes of *Melipona scutellaris* stingless bee. **PLoS One**, v. 12, n. 4, p. e0174857, 2017.

DE JESUS CONCEIÇÃO, P.; DE LYRA NEVES, C. M.; DA SILVA SODRÉ, G.; DE CARVALHO, C. A. L.; SOUZA, A. V.; RIBEIRO, G. S.; PEREIRA, R. C. Susceptibility of *Melipona scutellaris* Latreille, 1811 (Hymenoptera: Apidae) worker bees to *Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill. **Sociobiology**, v. 61, n. 2, p. 184-188, 2014.

DENNING, D. W. Minimizing fungal disease deaths will allow the UNAIDS target of reducing annual AIDS deaths below 500 000 by 2020 to be realized. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 371, n. 1709, p. 20150468, 2016.

DI MARCO, A.; GAETANI, M.; OREZZI, P.; SCARPINATO, B.; SILVESTRINI, R.; SOLDATI, M.; DASDIA, T.; VALENTINI, L. 'Daunomycin', a new antibiotic of the rhodomycin group. **Nature**, v. 201, n. 4920, p. 706-707, 1964.

DO PRADO, F. S. R.; DOS SANTOS, D. M.; DE ALMEIDA OLIVEIRA, T. M.; BURGARELLI, J. A. M. CASTELE, J. B.; VIEIRA, E. M. Determination and uptake of abamectin and difenoconazole in the stingless bee *Melipona scutellaris* Latreille (1811) via oral and topic acute exposure. **Environmental Pollution**, v. 265, n. 1, p. 114313, 2020.

DREWS, J. Drug Discovery: a historical perspective. **Science**, v. 287, n. 5460, p. 1960-1964, 2000.

DU, Y. H.; WANG, Y. M.; HUANG, T. T.; TAO, M. F. DENG, Z.; LIN, S. Identification and characterization of the biosynthetic gene cluster of polyoxypeptin A, a potent apoptosis inducer. **BMC Microbiology**, v. 14, n. 1, p. 30, 2014.

EGGLETON, P. The State of the world's insects. **Annual Review of Environment and Resources**, v. 45, n. 1, p. 61-82, 2020.

ENGEL, P.; KWONG, W. K.; MCFREDERICK, Q.; ANDERSON, K. E.; BARRIBEAU, S. M.; CHANDLER, J. A.; CORNMAN, R. S.; DAINAT, J.; DE MIRANDA, J. R.; DOUBLET, V.; EMERY, O.; EVANS, J. D.; FARINELLI, L.; FLENNIKEN, M. L.; GRANBERG, F.; GRASIS, J. A.; GAUTHIER, L.; HAYER, J.; KOCH, H.; KOCHER, S.; MARTINSON, V. G.; MORAN, N.; MUNOZ-TORRES, M.; NEWTON, I.; PAXTON, R. J.; POWELL, E.; SADD,

B. M.; SCHMID-HEMPEL, P.; SCHMID-HEMPEL, R.; SONG, S. J.; SCHWARZ, R. S.; vanENGELSDORP, D.; DAINAT, B. The bee microbiome: impact on bee health and model for evolution and ecology of host-microbe interactions. **MBio**, v. 7, n. 2, p. e02164-02115, 2016.

ETTLINGER, L.; CORBAZ, R.; HUTTER, R. Zur Systematik der Actinomyceten. **Archiv fur Mikrobiologie**, v.31, n. 2, p. 326-358, 1958.

FERREIRA, R. S.; DESSOY, M. A.; PAULI, I.; SOUZA, M. L.; KROGH, R.; SALES, A. I. L.; OLIVA, G.; DIAS, L. C.; ANDRICOPULO, A. D. Synthesis, biological evaluation, and structure–activity relationships of potent noncovalent and nonpeptidic cruzain inhibitors as anti-trypanosoma cruzi agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 6, p. 2380-2392, 2014.

FIRN, R. D.; JONES, C. G. Natural products—a simple model to explain chemical diversity. **Natural Product Reports**, v. 20, n. 4, p. 382-391, 2003.

FJAERVIK, E.; ZOTCHEV, S. B. Biosynthesis of the polyene macrolide antibiotic nystatin in *Streptomyces noursei*. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 67, n. 4, p. 436-443, 2005.

FLEMING, A. Penicillin. **British Medical Journal**, v. 2, n. 4210, p. 386, 1941.

FUJII, K.; IKAI, Y.; OKA, H.; SUZUKI, M.; HARADA, K. I. A nonempirical method using LC/MS for determination of the absolute configuration of constituent amino acids in a peptide: combination of Marfey's method with mass spectrometry and its practical application. **Analytical Chemistry**, v. 69, n. 24, p. 5146-5151, 1997.

GERARDO, N. M.; MUELLER, U. G.; CURRIE, C. R. Complex host-pathogen coevolution in the *Apterostigma* fungus-growing ant-microbe symbiosis. **BMC Evolutionary Biology**, v. 6, n. 1, p. 88, 2006.

GHOSH, B.; CHATTERJEE, A. Leishmanicidal activity of nystatin, a polyene antifungal antibiotic: i. the probable mechanism of action of nystatin on *Leishmania donovani*. **Antibiotics & Chemotherapy**, v. 12, n. 3, p. 204-206, 1962.

GHOSH, B.; HALDAR, D.; CHATTERJEE, A. Effect of nystatin on the metabolism of a protozoal organism, *Leishmania donovani*. **Annals of Biochemistry and Experimental Medicine**, v. 20, n. 2, p. 55-56, 1960.

GONZÁLEZ ZORN, B.; ESCUDERO, J. A. Ecology of antimicrobial resistance: humans, animals, food and environment. **International microbiology: the official journal of the Spanish Society for Microbiology**, v.15, n. 3, p. 101-109, 2012.

GRÄFE, U.; SCHLEGEL, R.; RITZAU, M.; IHN, W.; DORNBERGER, K.; STENGEL, C.; FLECK, W. F.; GUTSCHE, W.; HARTL, A.; PAULUS, E. F. Aurantimycins, new depsipeptide antibiotics from *Streptomyces aumntiacus* IMET 43917. **The Journal of Antibiotics**, v. 48, n. 2, p. 119-125, 1995.

HAEDER, S.; WIRTH, R.; HERZ, H.; SPITELLER, D. Candicidin-producing *Streptomyces* support leaf-cutting ants to protect their fungus garden against the pathogenic fungus *Escovopsis*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 12, p. 4742-4746, 2009.

HALL, T. A. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. **Nucleic Acids Symposium Series**, v. 41, n. 41, p.95-98, 1999.

HARADA, K.-I.; FUJII, K.; MAYUMI, T.; HIBINO, Y.; SUZULI, M. A method using LCMS for determination of absolute configuration of constituent amino acids in peptide-advanced Marfey's method. **Tetrahedron Letters**, v. 36, n. 9, p. 1515-1518, 1995.

HAZEN, E.; BROWN, R.; MASON, A. Protective action of fungicidin (nystatin) in mice against virulence enhancing activity of oxytetracycline on *Candida albicans*. **Antibiotics & Chemotherapy (Northfield, Ill.)**, v. 3, n. 11, p. 1125-1128, 1953.

HAZEN, E. L.; BROWN, R. Fungicidin, an antibiotic produced by a soil actinomycete. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 76, n. 1, p. 93-97, 1951.

HOU, M. H.; ROBINSON, H.; GAO, Y. G.; WANG, A. H. J. Crystal structure of the [Mg²⁺-(chromomycin A3) 2]-d (TTGGCCAA) 2 complex reveals GGCC binding specificity of the drug dimer chelated by a metal ion. **Nucleic Acids Research**, v. 32, n. 7, p. 2214-2222, 2004.

HØGLI, J. U.; GARCIA, B. H.; SVENDSEN, K.; SKOGEN, V.; SMABREKKE, L. Empirical prescribing of penicillin G/V reduces risk of readmission of hospitalized patients with community-acquired pneumonia in Norway: a retrospective observational study. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 20, n. 1, p. 1-9, 2020.

JOHNSON, R.; STREICHER, E. M.; LOUW, G. E.; WARREN, R. M.; vanHELDEN, P. D.; VICTOR, T. C. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Current Issues In Molecular Biology**, v. 8, n. 2, p. 97-112, 2006.

JÚNIOR, C. A. L.; CARVALHO, C. A. L.; NUNES, L. A.; FRANCOY, T. M. Population divergence of *Melipona scutellaris* (Hymenoptera: Meliponina) in two restricted areas in Bahia, Brazil. **Sociobiology**, v. 59, n. 1, p. 107-122, 2014.

KALINOVSKAYA, N. I.; ROMANENKO, L. A.; KALINOVSKY, A. I.; ERMAKOVA, S. P.; DMITRENOK, P. S.; AFIYATULLOV, S. S. The antitumor antibiotics complex of aureolic acids from the marine sediment-associated strain of *Streptomyces* sp KMM 9048. **Natural Product Communications**, v. 12, n. 4, p. 571-577, 2017.

KOEHN, F. E.; CARTER, G. T. The evolving role of natural products in drug discovery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 4, n. 3, p. 206-220, 2005.

KWONG, W. K.; MORAN, N. A. Gut microbial communities of social bees. **Nature Reviews Microbiology**, v.14, n. 6, p. 374, 2016.

LANCELIN, J.-M.; BEAU, J.-M. Complete stereostructure of nystatin A1: a proton NMR study. **Tetrahedron Letters**, v. 30, n. 34, p. 4521-4524, 1989.

LI, J.; KIM, S. G.; BLENIS, J. Rapamycin: one drug, many effects. **Cell Metabolism**, v. 19, n. 3, p. 373-379, 2014.

LOPES, A. A.; GUIMARAES, D. O.; PUPO, M. T. Quando os microorganismos salvam vidas. **Ciência Hoje**, v. 286, n. 1, p. 6, 2011.

MARFEY, P. Determination of D-amino acids. II. Use of a bifunctional reagent, 1, 5-difluoro-2, 4-dinitrobenzene. **Carlsberg Research Communications**, v. 49, n. 6, p. 591, 1984.

MARQUEZ, L.; QUAVE, C. L. Prevalence and therapeutic challenges of fungal drug resistance: role for plants in drug discovery. **Antibiotics**, v. 9, n. 4, p. 150, 2020.

MARTIN, B. D.; SCHWAB, E. Current usage of symbiosis and associated terminology. **International Journal of Biology**, v. 5, n. 1, p. 32, 2013.

MATSUOKA, M.; UMEZAWA, H. UNAMYCIN, AN ANTIFUNGAL SUBSTANCE PRODUCED BY STREPTOMYCES-FUNGICIDICUS. **Journal of Antibiotics**, v. 13, n. 2, p. 114-120, 1960.

MENEGATTI, C. **Bactérias simbiotes associadas à abelha sem ferrão *Melipona scutellaris* como fontes de produtos naturais bioativos**. 2016. Dissertação – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

MENEGATTI, C.; DA PAIXÃO MELO, W. G.; CARRÃO, D. B.; DE OLIVEIRA, A. R. M.; DO NASCIMENTO, F. S.; LOPES, N. P.; PUPO, M. T. *Paenibacillus polymyxa* associated with the stingless bee *Melipona scutellaris* produces antimicrobial compounds against entomopathogens. **Journal of Chemical Ecology**, v. 44, n. 12, p. 1158-1169, 2018.

MENEGATTI, C.; LOURENZON, V. B.; RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ, D.; DA PAIXÃO MELO, W. G.; FERREIRA, L. L. G.; ANDRICOPULO, A. D.; DO NASCIMENTO, F. S.; PUPO, M. T. Meliponamycins: antimicrobials from stingless bee-associated *Streptomyces* sp. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 3, p. 610-616, 2020.

MENEZES, C.; VOLLET-NETO, A.; MARSAIOLI, A. J.; ZAMPIERI, D.; FONTOURA, I. C.; LUCHESSI, A. D.; IMPERATRIZ-FONSECA, V. L. A Brazilian social bee must cultivate fungus to survive. **Current Biology**, v. 25, n. 21, p. 2851-2855, 2015.

MENÉNDEZ, N.; NUR-E-ALAM, M.; FISCHER, C.; BRAÑA, A. F.; SALAS, J. A.; ROHR, J.; MÉNDEZ, C. Deoxysugar transfer during chromomycin A3 biosynthesis in *Streptomyces griseus* subsp. *griseus*: new derivatives with antitumor activity. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 72, n. 1, p. 167-177, 2006.

MIOTELO, L.; DOS REIS, A. L. M.; MALAQUIAS, J. B.; MALASPINA, O.; ROAT, T. C. *Apis mellifera* and *Melipona scutellaris* exhibit differential sensitivity to thiamethoxam. **Environmental Pollution**, v. 268, p. 115770, 2020.

MIYAMOTO, M.; KAWAMATSU, Y.; KAWASHIMA, K.; SHINOHARA, M.; NAKANISHI, K. The full structures of three chromomycins, A2, A3 and A4. **Tetrahedron Letters**, v. 7, n. 6, p. 545-552, 1966.

MORAN, N. A. Symbiosis. **Current Biology**, v. 16, p. 7, 2006.

MORAN, N. A.; TRAN, P.; GERARDO, N. M. Symbiosis and insect diversification: an ancient symbiont of sap-feeding insects from the bacterial phylum Bacteroidetes. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 71, n. 12, p. 8802-8810, 2005.

MORGAN, K. D.; ANDERSEN, R. J.; RYAN, K. S. Piperazic acid-containing natural products: structures and biosynthesis. **Natural Product Reports**, v. 36, n. 12, p. 1628-1653, 2019.

MORIN, R. B.; JACKSON, B. G.; FLYNN, E. H.; ROESKE, R. W.; ANDREWS, S. L. Chemistry of cephalosporin antibiotics. XIV. Reaction of cephalosporin C with nitrosyl chloride. **Journal of the American Chemical Society**, v. 91, n. 6, p. 1396-1400, 1969.

NAKAGAWA, M.; HAYAKAWA, Y.; ADACHI, K.; SETO, H. A new depsipeptide antibiotic, variapeptin. **Agricultural and Biological Chemistry**, v. 54, n. 3, p. 791-794, 1990.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. **Journal of Natural Products**, v. 79, n. 3, p. 629-661, 2016.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 3, p. 770-803, 2020.

NIKOLOULI, K.; MOSSIALOS, D. Bioactive compounds synthesized by non-ribosomal peptide synthetases and type-I polyketide synthases discovered through genome-mining and metagenomics. **Biotechnology Letters**, v. 34, n. 8, p. 1393-1403, 2012.

OH, D.-C.; POULSEN, M.; CURRIE, C. R.; CLARDY, J. Dentigerumycin: a bacterial mediator of an ant-fungus symbiosis. **Nature Chemical Biology**, v. 5, n. 6, p. 391-393, 2009.

ORTEGA, H. E.; FERREIRA, L. L.; MELO, W. G.; OLIVEIRA, A. L. L.; ALVARENGA, R. F. R.; LOPES, N. P.; BUGNI, T. S.; ANDRICOPULO, A. D.; PUPO, M. T. Antifungal compounds from *Streptomyces* associated with attine ants also inhibit *Leishmania donovani*. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 8, p. e0007643, 2019.

O'BRIEN, J.; WRIGHT, G. D. An ecological perspective of microbial secondary metabolism. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 22, n. 4, p. 552-558, 2011.

PAGNOCCA, F. C.; RODRIGUES, A.; NAGAMOTO, N. S.; BACCI JR, M. Yeasts and filamentous fungi carried by the gynes of leaf-cutting ants. **Antonie van Leeuwenhoek**, v. 94, n. 4, p. 517-526, 2008.

PALUDO, C. R.; MENEZES, C.; SILVA-JUNIOR, E. A.; VOLLET-NETO, A.; ANDRADE-DOMINGUEZ, A.; PISHCHANY, G.; KHADEMPOUR, L.; DO NASCIMENTO, F. S.; CURRIE, C. R.; KOLTER, R.; CLARDY, J.; PUPO, M. T. Stingless bee larvae require fungal steroid to pupate. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1122, 2018.

PALUDO, C. R.; PISHCHANY, G.; ANDRADE-DOMINGUEZ, A.; SILVA-JUNIOR, E. A.; MENEZES, C.; DO NASCIMENTO, F. S.; CURRIE, C. R.; KOLTER, R.; CLARDY, J.; PUPO, M. T. Microbial community modulates growth of symbiotic fungus required for stingless bee metamorphosis. **PLoS One**, v. 14, n. 7, p. e0219696, 2019.

PALUDO, C. R.; RUZZINI, A. C.; SILVA-JUNIOR, E. A.; PISHCHANY, G.; CURRIE, C. R.; DO NASCIMENTO, F. S.; KOLTER, R. G.; CLARDY, J.; PUPO, M. T. Whole-genome sequence of *Bacillus* sp. SDL11, isolated from the social bee *Scaptotrigona depilis*. **Genome Announcements**, v. 4, n. 2, p. e00174-00116, 2016.

PARKINSON, J. F.; GOBIN, B.; HUGHES, W. O. Heritability of symbiont density reveals distinct regulatory mechanisms in a tripartite symbiosis. **Ecology and Evolution**, v. 6, n. 7, p. 2053-2060, 2016.

PARMENTIER, E.; MICHEL, L. Boundary lines in symbiosis forms. **Symbiosis**, v. 60, n. 1, p. 1-5, 2013.

PETTIT, G. R.; TAN, R.; PETTIT, R. K.; DOUBEK, D. L.; CHAPUIS, J. C.; WEBER, C. A. Antineoplastic agents 596. Isolation and structure of chromomycin A(5) from a Beaufort Sea microorganism. **RSC Advances**, v. 5, n. 12, p. 9116-9122, 2015.

PEÑA, S.; SCARONE, L.; SERRA, G. Macrocycles as potential therapeutic agents in neglected diseases. **Future Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 3, p. 355-382, 2015.

PINTO, F. C. L.; SILVEIRA, E. R.; VASCONCELOS, A. C. L.; FLORENCIO, K. G. D.; OLIVEIRA, F. A. S.; SAHM, B. B.; COSTA-LOTUFO, L. V.; BAUERMEISTER, A.; LOPES, N. P.; WILKE, D. V.; PESSOA, O. D. L. dextrorotatory chromomycins from the marine streptomycetes sp. associated to *Palythoa caribaeorum*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 31, n. 1, p. 143-152, 2020.

POULSEN, M.; CURRIE, C. R. Symbiotic interactions in a tripartite mutualism: exploring the presence and impact of antagonism between two fungus-growing ant mutualists. **PLoS One**, v. 5, n. 1, p. e8748, 2010.

RAFAEL, J. A.; AGUIAR, A. P.; AMORIM, D. D. S. Knowledge of insect diversity in Brazil: challenges and advances. **Neotropical Entomology**, v. 38, n. 5, p. 565-570, 2009.

RAMADHAR, T. R.; BEEMELMANNS, C.; CURRIE, C. R.; CLARDY, J. Bacterial symbionts in agricultural systems provide a strategic source for antibiotic discovery. **The Journal of Antibiotics**, v. 67, n. 1, p. 53-58, 2014.

REN, J.; CUI, Y. Q.; ZHANG, F.; CUI, H. NI, X.; CHEN, F.; LI, L.; XIA, H. Enhancement of nystatin production by redirecting precursor fluxes after disruption of the tetramycin gene from *Streptomyces ahngroscopicus*. **Microbiological Research**, v. 169, n. 7-8, p. 602-608, 2014.

RITZAU, M.; HEINZE, S.; FLECK, W. F.; DAHSE, H. M. GRAFE, U. New macrodiolide antibiotics, 11-O-monomethyl- and 11, 11'-O-dimethylelaioylphylins, from *Streptomyces* sp. HKI-0113 and HKI-0114. **Journal of Natural Products**, v. 61, n. 11, p. 1337-1339, 1998.

RODRIGUES, A.; CABLE, R. N.; MUELLER, U. G.; BACCI, M.; PAGNOCCA, F. C. Antagonistic interactions between garden yeasts and microfungus garden pathogens of leaf-cutting ants. **Antonie van Leeuwenhoek**, v. 96, n. 3, p. 331-342, 2009.

RODRIGUEZ-HERNANDEZ, D.; MELO, W. G.; MENEGATTI, C.; LOURENZON, V. B.; DO NASCIMENTO, F. S.; PUPO, M. T. Actinobacteria associated with stingless bee biosynthesize bioactive polyketides against bacterial pathogen. **New Journal of Chemistry**, v. 43, n. 25, p. 10109-10117, 2019.

RORTAIS, A.; ARNOLD, G.; HALM, M.-P.; TOUFFET-BRIENS, F. Modes of honeybees exposure to systemic insecticides: estimated amounts of contaminated pollen and nectar consumed by different categories of bees. **Apidologie**, v. 36, n. 1, p. 71-83, 2005.

ROWINSKY, E. K.; DONEHOWER, R. C. Paclitaxel (taxol). **New England Journal of Medicine**, v. 332, n. 15, p. 1004-1014, 1995.

SAHM, B. D.; PERES, J.; REZENDE-TEIXEIRA, P.; SANTOS, E. A.; BRANCO, P. C.; BAUERMEISTER, A.; KIMANI, S.; MOREIRA, E. A.; BISI-ALVES, R.; BELLIS, C.; MLAZA, M.; JIMEZEZ, P. C.; LOPES, N. P.; MACHADO-SANTELLI, G. M.; PRINCE, S.; COSTA-LOTUFO, L. V. Targeting the oncogenic TBX2 transcription factor with chromomycins. **Frontiers in Chemistry**, v. 8, n. 110, 2020.

SAMPAIO, J. P.; GADANHO, M.; SANTOS, S.; DUARTE, F. L.; PAIS, C.; FONSECA, A.; FELL, J. W. Polyphasic taxonomy of the basidiomycetous yeast genus *Rhodospidium*: *Rhodospidium kratochvilovae* and related anamorphic species. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 51, n. 2, p. 687-697, 2001.

SARANARUK, P.; KARIYA, R.; SITTITHUMCHAREE, G.; BOUEROY, P. BOONMARS, T.; SAWANYWISUTH, K.; WONGKHAM, C.; WONGKHAM, S.; OKADA, S.; VAETEEWOOTTACHARN, K. Chromomycin A3 suppresses cholangiocarcinoma growth by induction of S phase cell cycle arrest and suppression of Sp1-related anti-apoptotic proteins. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 45, n. 4, p. 1005-1016, 2020.

SCHOENIAN, I.; SPITELLER, M.; GHASTE, M.; WIRTH, R.; HERZ, H.; SPITELLER, D. Chemical basis of the synergism and antagonism in microbial communities in the nests of leaf-cutting ants. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, n. 5, p. 1955-1960, 2011.

SEIFERT, K.; PÉREZ-VICTORIA, F. J.; STETTLER, M.; SÁNCHEZ-CAÑETE, M. P.; CASTANYS, S.; GAMARRO, F.; CROFT, S. L. Inactivation of the miltefosine transporter, LdMT, causes miltefosine resistance that is conferred to the amastigote stage of *Leishmania donovani* and persists in vivo. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, v. 30, n. 3, p. 229-235, 2007.

SHEN, B. A New Golden Age of Natural Products Drug Discovery. **Cell**, v. 163, n. 6, p. 1297-1300, 2015.

SHIN, D.; BYUN, W. S.; MOON, K.; KWON, Y. BAE, M.; UM, S.; LEE, S. K.; OH, D. C. Coculture of marine *Streptomyces* sp with *Bacillus* sp produces a new piperazic acid-bearing cyclic peptide. **Frontiers in Chemistry**, v. 6, p. 498, 2018.

STEINRAUF, L.; PINKERTON, M.; CHAMBERLIN, J. The structure of nigericin. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, v. 33, n. 1, p. 29-31, 1968.

SUZUKI, H.; CARLSON, J. R.; MATSUMOTO, E. Treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis with penicillin G plus ceftriaxone. **Infectious Diseases**, v. 52, n. 2, p. 135-138, 2020.

SWANN, J. P. The search for synthetic penicillin during World War II. **The British Journal for the History of Science**, p. 154-190, 1983.

TEWARY, P.; VEENA, K.; PUCADYIL, T. J.; CHATTOPADHYAY, A.; MADHUBALA, R. The sterol-binding antibiotic nystatin inhibits entry of non-opsonized *Leishmania donovani* into macrophages. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 339, n. 2, p. 661-666, 2006.

TOME, H. V.; SCHMEHL, D. R.; WEDDE, A. E.; GODOY, R. S. RAVAIANO, S. V. GUEDES, R. N. C.; MARTINS, G. F.; ELLIS, J. D. Frequently encountered pesticides can cause multiple disorders in developing worker honey bees. **Environmental Pollution**, v. 256, p. 113420, 2020.

TOUME, K.; TSUKAHARA, K.; ITO, H.; ARAI, M. A.; ISHIBASHI, M. Chromomycins A(2) and A(3) from marine actinomycetes with trail resistance-overcoming and wnt signal inhibitory activities. **Marine Drugs**, v. 12, n. 6, p. 3466-3476, 2014.

TU, Y. Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. **Nature Medicine**, v.17, n. 10, p. 1217-1220, 2011.

UMEZAWA, K.; NAKAZAWA, K.; UEMURA, T.; IKEDA, Y.; KONDO, S.; NAGANAWA, H.; KINOSHITA, N.; HASHIZUME, H.; HAMADA, M.; TAKEUCHI, T.; OHBA, S. Polyoxypeptin isolated from *Streptomyces*: a bioactive cyclic depsipeptide containing the novel amino acid 3-hydroxy-3-methylproline. **Tetrahedron letters**, v. 39, n. 11, p. 1389-1392, 1998.

VAN ARNAM, E. B.; RUZZINI, A. C.; SIT, C. S.; CURRIE, C. R.; CLARDY, C. A rebeccamycin analog provides plasmid-encoded niche defense. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, n. 45, p. 14272-14274, 2015.

VAN ARNAM, E. B.; RUZZINI, A. C.; SIT, C. S.; HORN, H.; PINTO-TÓMAZ, A. A.; CURRIE, C. R.; CLARDY, J. Selvamycin, an atypical antifungal polyene from two alternative genomic contexts. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 113, n. 46, p. 12940-12945, 2016.

VAN DYKE, M. W.; DERVAN, P. B. Chromomycin, mithramycin, and olivomycin binding sites on heterogeneous DNA. Footprinting with methidiumpropyl-EDTA. cntdot. iron (II). **Biochemistry**, v. 22, n. 10, p. 2373-2377, 1983.

VANENGELSDORP, D.; MEIXNER, M. D. A historical review of managed honey bee populations in Europe and the United States and the factors that may affect them. **Journal of Invertebrate Pathology**, v. 103, p. S80-S95, 2010.

VEZINA, C.; KUDELSKI, A.; SEHGAL, S. Rapamycin (AY-22, 989), a new antifungal antibiotic. **The Journal Of Antibiotics**, v. 28, n. 10, p. 721-726, 1975.

VINCENT, J.-L. Microbial resistance: lessons from the EPIC study. **Intensive Care Medicine**, v. 26, n. 1, p. S003-S008, 2000.

Vit, P.; Pedro, S. R.; Roubik, D. W., Eds. **Pot-Pollen in Stingless Bee Melittology**; Cham, CH: Springer: New York, 2018.

WANI, M. C.; TAYLOR, H. L.; WALL, M. E.; COGGON, P.; McPHAIL, A. T. Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. **Journal of the American Chemical Society**, v. 93, n. 9, p. 2325-2327, 1971.

Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. Wayne, Pennsylvania, USA: CLSI, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption: 2016-2018 early implementation**. Geneva, p. 1-128. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report 2019**. Geneva, p. 1-297. 2019a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **No Time to Wait: Securing the future from drug-resistant infections**. Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance, p. 1-25. 2019b.

WYCHE, T. P.; RUZZINI, A. C.; BEEMELMANN, C.; KIM, K. H.; KLASSEN, J. L.; CAO, S.; POULSEN, M.; BUGNI, T. S.; CURRIE, C. R.; CLARDY, J. Linear peptides are the major products of a biosynthetic pathway that encodes for cyclic depsipeptides. **Organic Letters**, v. 19, n. 7, p. 1772-1775, 2017.

YI, W. W.; LI, Q.; SONG, T. F.; CHEN, L.; LI, X. C.; ZHANG, Z.; LIAN, X. Y. Isolation, structure elucidation, and antibacterial evaluation of the metabolites produced by the marine-sourced *Streptomyces* sp. ZZ820. **Tetrahedron**, v. 75, n. 9, p. 1186-1193, 2019.

YOSHIMURA, Y.; KOENUMA, M.; MATSUMOTO, K.; TORI, K.; TERUI, Y. NMR studies of chromomycins, olivomycins, and their derivatives. **The Journal of antibiotics**, v. 41, n. 1, p. 53-67, 1988.

ZHAO, H. Y.; WANG, L.; WAN, D.; QI, J. Z.; GONG, R.; DENG, Z.; CHEN, W. Characterization of the aurantimycin biosynthetic gene cluster and enhancing its production by manipulating two pathway-specific activators in *Streptomyces aurantiacus* JA 4570. **Microbial Cell Factories**, v. 15, n. 1, p. 160, 2016.

ZOTCHEV, S.; HAUGAN, K.; SEKUROVA, O.; SLETTA, H.; ELLINGSEN, T. E.; VALLA, S. Identification of a gene cluster for antibacterial polyketide-derived antibiotic biosynthesis in the nystatin producer *Streptomyces noursei* ATCC 11455. **Microbiology-Uk**, v.146, n. 3 p. 611-619, 2000.

