



FUNGOS ENDOFÍTICOS: FONTE ALTERNATIVA A METABÓLITOS SECUNDÁRIOS DE PLANTAS

Igor Pereira da Silva¹

¹Mestrando do Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Brasil (igoraghape@hotmail.com)

Recebido em: 12/04/2014 – Aprovado em: 27/05/2014 – Publicado em: 01/07/2014

RESUMO

A natureza tem sido fonte de medicamentos desde milênios, com o uso de plantas medicinais no auxílio de cura de doenças. Os compostos presentes em plantas, responsáveis pela atividade medicinal, são chamados de metabólitos secundários. Uma fonte alternativa de prospecção de metabólitos secundários são os fungos endofíticos, micro-organismos que habitam no interior de plantas, sem causar danos ao seu hospedeiro. Uma vasta literatura tem relatado que esta classe de micro-organismo produz compostos bioativos com diversas atividades de interesse para indústrias médicas e farmacêuticas, dentre elas atividades anticancerígena, antioxidante, antimicrobiana e antiviral.

PALAVRAS-CHAVE: Atividades biológicas, fungos endofíticos, metabólitos secundários.

ENDOPHYTIC FUNGI: SOURCE ALTERNATIVE TO SECONDARY METABOLITES OF PLANTS

ABSTRACT

Nature has been the source of medicines for thousands of years, with the use of medicinal plants in the aid of curing diseases. The compounds present in plants responsible for the medicinal activity, are called secondary metabolites. An alternative source of prospecting for secondary metabolites are endophytic fungi, micro-organisms that live inside plants without causing damage to its host. A vast literature has reported that this class of micro-organism produces bioactive compounds with various activities of interest for medical and pharmaceutical industries, among them anticancer activity, antioxidant, antimicrobial and antiviral.

KEYWORDS: Secondary metabolites, endophytic fungi, biological activities.

INTRODUÇÃO

O homem utiliza a natureza como fonte para curas de doenças desde a antiguidade. Na Mesopotâmia, em 2600 a.C., foi pela primeira vez reportado o uso de plantas no tratamento de doenças, no qual as plantas *Cupressus sempervirens*, *Glycyrrhiza glabra*, *Papaver somniferum*, entre outras, foram utilizadas no tratamento de resfriados, infecções parasitárias e inflamações (NEWMAN et al., 2000). As substâncias presentes nestas plantas, responsáveis pela atividade farmacológica, são chamadas de metabólitos secundários.

Metabólitos secundários são substâncias com estruturas químicas complexas

e variadas, com diversas atividades biológicas e farmacológicas, encontrados em plantas, animais e micro-organismos (VINING, 1990; JI et al., 2009; BRAKHAGE, 2013). A biossíntese de todos os metabólitos secundários surge a partir de intermediários ou produtos monoméricos do metabolismo primário. Eles normalmente são produtos diferenciados de grupos específicos de organismos. Esta especificidade, juntamente com o conjunto restrito de condições fisiológicas comumente necessárias para sua produção, reforça a conclusão de que metabólitos secundários não têm nenhuma função metabólica essencial, sendo, portanto, produtos de metabolismo especializado (VINING, 1990). Os principais grupos são os terpenos, produzidos a partir do isopentenil difosfato, os compostos fenólicos, sintetizados pela via do chiquimato, e os alcalóides, produzidos a partir de aminoácidos (CROTEAU et al., 2000; BOURGAUDE et al., 2001).

Mesmo com o uso de plantas para fins medicinais, até antes do século XIX não haviam metabólitos secundários isolados. O primeiro foi a morfina (Figura 1), um analgésico isolado em 1806, pelo alemão Friedrich Sertürner. Foi obtida através do ópio, extraído da planta *Papaver somniferum* (HARTMANN, 2007 ; BALCH & TRESHOT, 2010).

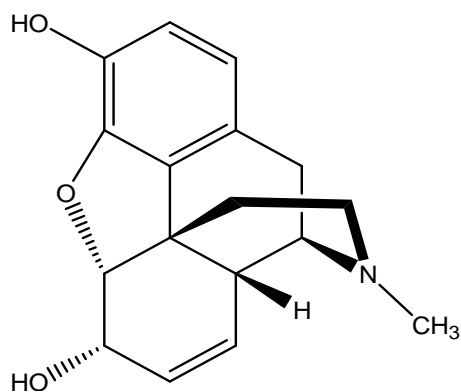


FIGURA 1 - Morfina

Desde então, diversas substâncias foram isoladas de plantas, como o antimalárico quinina, isolado em 1820, da casca de *Cinchona officinalis*, e a salicina, obtida de *Salix alba*, em 1828 (Figura 2) (CRAGG & NEWMAN, 2005; VLOT et al., 2009).

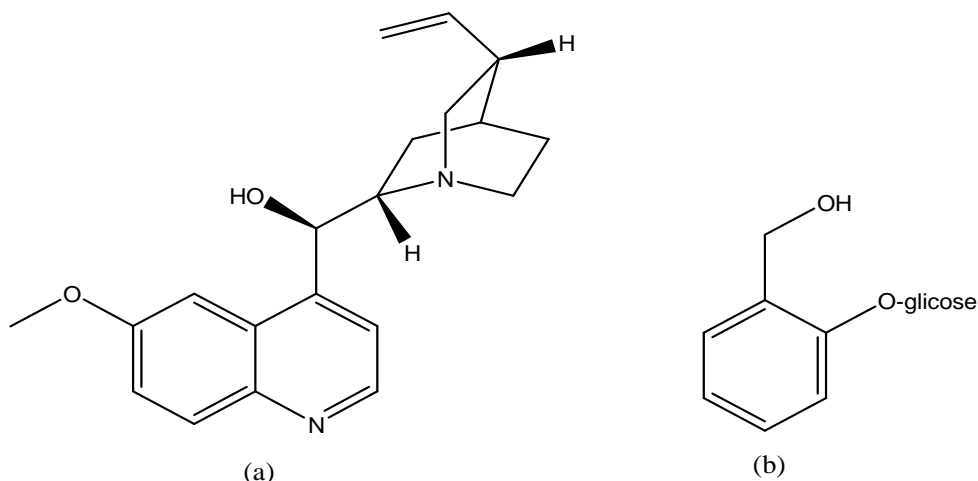


FIGURA 2 - (a) quinina; (b) salicina.

Outras substâncias foram sintetizadas (produzidas em laboratórios) a partir de metabólitos secundários isolados de plantas, como os antimaláricos cloroquina e mefloquina, e o analgésico ácido acetilsalicílico, conhecido como aspirina (Figura 3) (VLOT et al., 2009; WEINBERG & MOON, 2009).

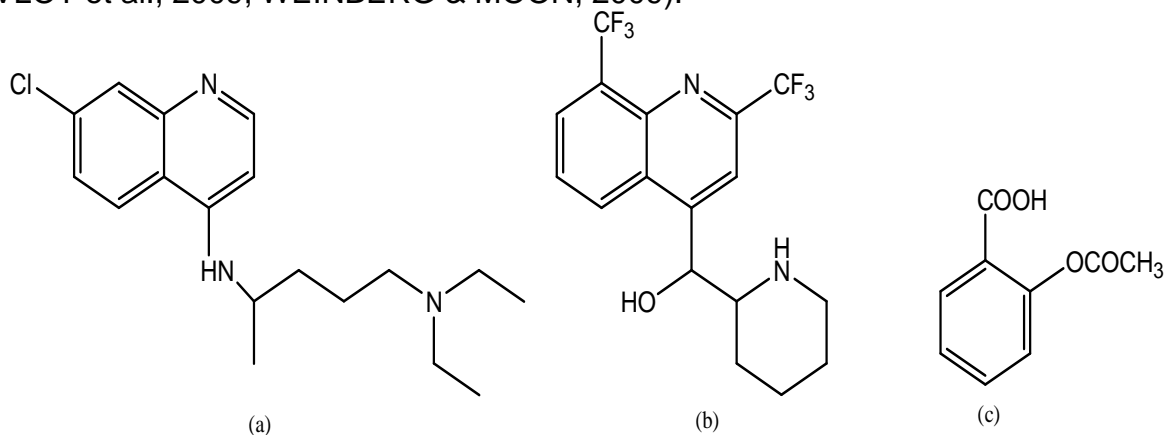


FIGURA 3 – (a) cloroquina; (b) mefloquina; (c) ácido acetilsalicílico.

Até que, em 1928, Alexander Fleming descobre a penicilina (Figura 4), um antibiótico produzido pelo fungo filamentoso *Penicillium notatum*, o primeiro metabólito secundário obtido de micro-organismo. Este episódio marcou o início de uma nova era na medicina, a chamada Era de Ouro dos antibióticos (CLARDY et al., 2010; KARDOS & DEMAINE, 2011).

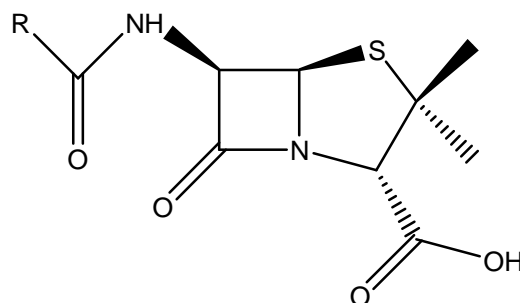


FIGURA 4 – Penicilina

A partir de então, diversas substâncias oriundas de micro-organismos foram sendo isoladas e elucidadas. Uma nova fonte de prospecção por metabólitos secundários passou a serem os fungos endofíticos, micro-organismos presentes em plantas.

FUNGOS ENDOFÍTICOS

De acordo com SCHULZ & BOYLE (2005), micro-organismos endofíticos são aqueles que se situam no interior de plantas e que, naquele momento específico, não demonstram sintomas de doenças visíveis em seus hospedeiros. SANTAMARÍA & BAYMAN (2005) denominam micro-organismos que residem dentro de plantas como endofíticos, e os que residem fora como epifíticos.

A palavra endofítico vem do grego, que quer dizer, literalmente, “dentro da planta” (endo significa dentro, e phytón, planta). Foi conhecido pela primeira vez em 1887, quando M. L. V. Galippe relatou a presença de micro-organismos no tecido de

plantas (SCHULZ & BOYLE, 2005; COMPANT et al., 2012).

Endofíticos colonizam todos os tecidos de diferentes órgãos da planta, tais como raízes, flores, folhas, sementes, frutos, pecíolos e caule, podendo ser específica a colonização em diferentes órgãos, como em raízes e folhas (FISHER & PETRINI, 1992; KUMAR & HYDE, 2004; SHIMIZU, 2011; QIN et al., 2012). Esta especificidade pode ser causada devido à diferença química ou tecidual das estruturas internas dos órgãos vegetais da planta (RODRIGUES, 1994).

Dentre os micro-organismos endofíticos, podem ser encontrados fungos e bactérias (PORRAS-ALFARO & BAYMAN, 2011). Porém, de acordo com GUNATILAKA (2006), os fungos são os mais comumente isolados. Já ZHANG et al., (2006) afirmam que fungos endofíticos produzem metabólitos secundários em maiores quantidades do que qualquer outra classe de micro-organismos endofíticos.

Como parte de uma comunidade de fungos, fungos endofíticos podem ter um ou vários papéis funcionais durante seus ciclos de vida ou em resposta a estímulos ambientais e de plantas (Figura 5) (PORRAS-ALFARO & BAYMAN, 2011). Podem hospedar em plantas que crescem em diferentes regiões ambientais, como a do Ártico e da Antártida, os solos geotérmicos, desertos, oceanos, florestas, manguezais e florestas costeiras, colonizando uma gama de hospedeiros, que incluiu algas, briófitas, esponjas, pteridófitas, gimnospermas e angiospermas (KHARWAR et al., 2011; HOWDHARY et al., 2012).

Além disso, endofíticos formam relações simbióticas com seu hospedeiro, por algum tempo. Estas relações podem trazer, como vantagem para o fungo, o fornecimento de nutrientes e compostos necessários para o término de seu ciclo de vida. Já para a planta, os compostos produzidos por endofíticos podem tornar as plantas mais resistentes a nematóides, insetos e animais, bem como levá-las a um rápido crescimento, devido à produção de fitormônios (KAUL et al., 2012).

Há um equilíbrio na relação endofítico-planta que varia do mutualismo ao antagonismo, havendo sempre um grau de infecção por parte do fungo e, ao mesmo tempo, defesa por parte da planta (SCHULZ & BOYLE, 2005). Fatores que determinam as interações endofítico-planta incluem o modo de transmissão, o padrão de infecção, idade da planta, condições ambientais e os antecedentes genéticos (SAIKKONEN et al., 1998).

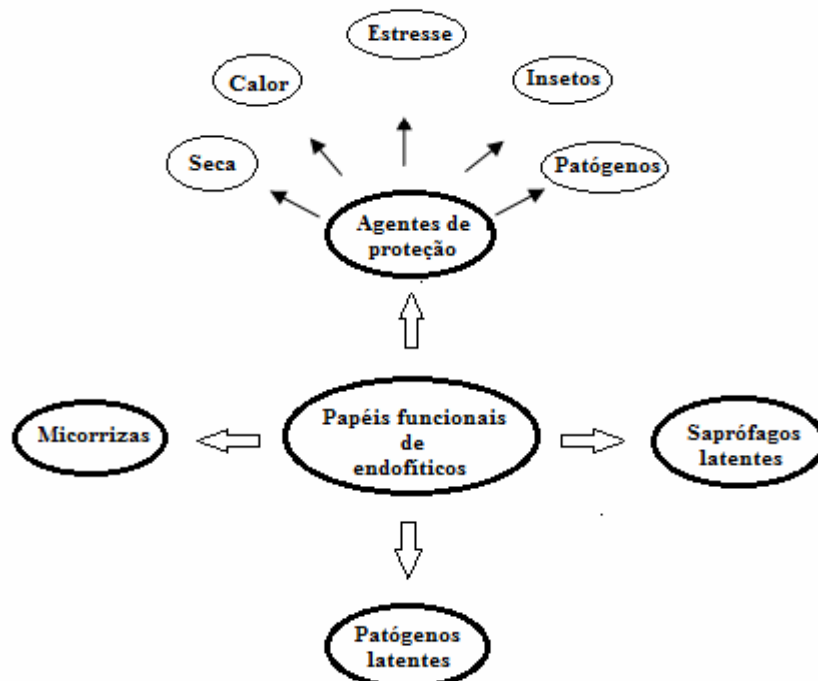


FIGURA 5 - Diferentes papéis funcionais de fungos endofíticos.

Fonte: adaptado de PORRAS-ALFARO & BAYMAN, 2011.

De acordo com SCHARDL et al. (1991) e SAIKKONEN et al. (1998) endofíticos transmitidos verticalmente, crescendo dentro de sementes, são mais propensos a serem mutualistas, enquanto que os transmitidos horizontalmente, através de esporos, tendem a serem mais antagônicos ao hospedeiro. Além disso, ao ocorrer o envelhecimento ou senescência foliar, endofíticos podem se tornar patogênicos, tornando-se mais difundidos e causando infecções externas (SAIKKONEN et al., 1998).

Estudos examinando a relação entre o genótipo da planta hospedeira e sua expressão simbiótica, revelaram que os isolados individuais de algumas espécies fúngicas podem expressar qualquer estilo de vida, tanto parasitário quanto mutualístico, dependendo do genótipo do hospedeiro colonizado (REDMAN et al., 2001; UNTERSEHER & SCHNITTLER 2010). Por conseguinte, a relação fungo-planta deve ser considerada como uma interação flexível, cuja direção é determinada por ligeiras diferenças na expressão de genes de fungos em resposta ao hospedeiro, ou inversamente. (ALY et al., 2011).

METABÓLITOS SECUNDÁRIOS DE FUNGOS ENDOFÍTICOS

De acordo com STROBEL & DAISY (2003), das quase 300 mil espécies de plantas que existem, cada uma destas pode hospedar um ou mais endofíticos. Isto faz com que este grupo de micro-organismos seja explorado por indústrias médicas e farmacêuticas, visto que metabólitos secundários produzidos por endofíticos têm demonstrado potencial promissor e utilidade em questões de segurança e de saúde humana (STROBEL et al., 2003; KAUL et al., 2012).

Estudos de metabólitos secundários têm mostrado que estes micro-

organismos produzem um número significativo de compostos ainda não conhecidos, com diversas atividades biológicas. Tem sido demonstrado que novas moléculas produzidas por endofíticos (51%) e seus extratos contendo atividades biológicas (80%) ocorrem em número consideravelmente mais elevadas do que as produzidas por micro-organismos do solo (38% das novas moléculas e 64% de extratos bioativos) (SCHULZ et al., 2002; YANG et al., 2012).

Os metabólitos secundários produzidos por endofíticos podem ser idênticos ou semelhantes aos sintetizados por suas plantas hospedeiras. O primeiro caso foi relatado com a descoberta do composto anticancerígeno paclitaxel (taxol). O taxol, até então, era encontrado e extraído somente da planta *Taxus brevifolia* (LEDWITCH et al., 2013), até que STIERLE et al., (1993) isolaram este composto de um endofítico desta planta, o fungo *Taxomyces andreanae*. O mesmo ocorreu com o composto anticancerígeno podofilotoxina (Figura 6) (EYBERGER et al., 2006), o inseticida azadiractina (Figura 6) (KUSARI et al., 2012) e os antidepressivos hiperina e emodina (Figura 6) (KUSARI et al., 2008). No Quadro 1 são mostrados alguns metabólitos de endofíticos também produzidos por suas plantas hospedeiras.

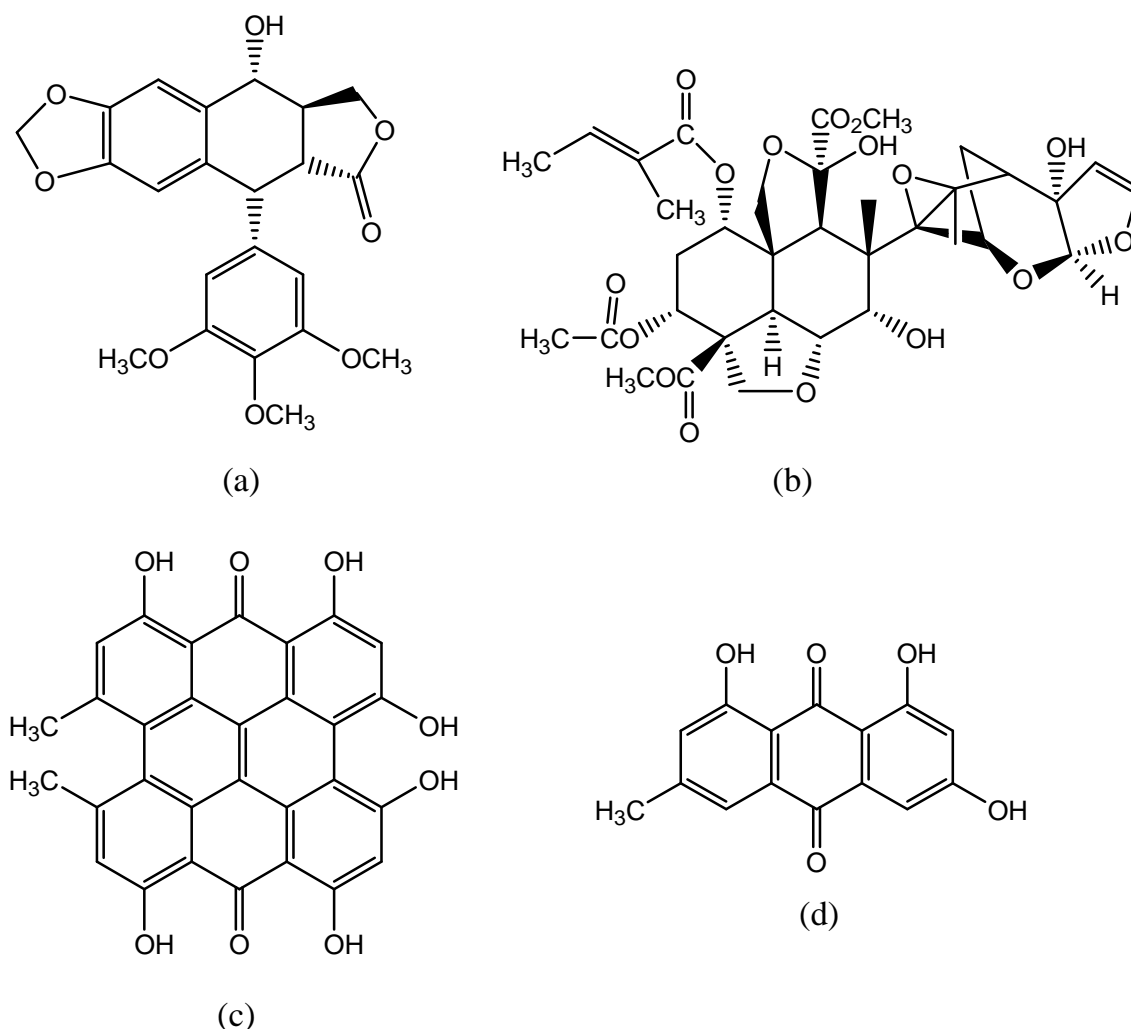


FIGURA 6 – Estrutura química de diferentes metabólitos secundários (a) podofilotoxina; (b) azadiractina; (c) hiperina; (d) emodina.

QUADRO 1 – Metabólitos secundários produzidos por fungos endofíticos e suas plantas hospedeiras.

Fungo Endofítico	Planta Hospedeira	Metabólito Secundário
<i>Acremonium</i> sp.	<i>Huperzia serrata</i>	Huperzina A
<i>Alternaria</i> sp.	<i>Catharanthus roseus</i>	Vinblastina
<i>Alternaria tenuissima</i>	<i>Vaccinium</i> sp.	Flavonóides
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Davidia involucrata</i>	Flavonóides
<i>Aspergillus nidulans</i>	<i>Ginkgo biloba</i>	Flavonóides
<i>Botryosphaeria parva</i>	<i>Nothapodytes nimmoniana</i>	Camptotecina
<i>Cephalosporium</i> sp.	<i>Paris polyphylla</i> var. <i>yunnanensis</i>	Diosgenin
<i>Chaetomium globosum</i>	<i>Hypericum perforatum</i>	Hipericina, Emodina
<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Catharanthus roseus</i>	Vincristina
<i>Metarhizium anisopliae</i>	<i>Taxus chinensis</i>	Paclitaxel
<i>Penicillium</i> sp.	<i>Diphylleia sinensis</i>	Podofilotoxina
<i>Rhizopus oryzae</i>	<i>Iris germanica</i>	Alfa-irone, Beta-irone

Fonte: adaptado de ZHAO et al., 2011.

Estes metabólitos variam de classes que incluem policetídeos, derivados de chiquimato, derivados de isocumarina, compostos alifáticos, flavonóides, ácidos fenólicos, quinonas, tetralonas, xantonas, lactonas, lignanas, terpenóides, esteróides, alcalóides e peptídeos (ZHANG et al., 2005; ZHANG et al., 2006; BORGES et al., 2009).

Devido aos metabólitos secundários de endofíticos possuírem diversas atividades biológicas, vários pesquisadores têm trabalhado com esta temática, havendo um aumento constante de publicações de artigos científicos nos últimos anos, com ênfase em metabólitos secundários de fungos endofíticos, publicando 113 artigos entre 2008 e 2009, 69 de 2006 a 2007, 36 de 2004 a 2005, 14 de 2002 a 2003 e 18 de 2000 a 2001 (ALY et al., 2010). Dentre as diversas atividades biológicas, podem ser encontradas atividades anticancerígena, antioxidante, antimicrobiana e antiviral.

ANTICANCERÍGENO

O câncer é uma doença que afeta diversos órgãos do corpo, sendo caracterizada através do crescimento desordenado de células anormais e invasão em tecido normal, podendo espalhar-se por outras regiões do corpo, gerando novos tumores (KHARWAR et al., 2011).

WANG et al. (2011) reportaram atividade anticancerígena contra as células PC-3, PANC-1, e A549, de um metabólito chamado beauvericina (Figura 7), isolado do endofítico *Fusarium oxysporum*, da planta *Cinnamomum kanehirae*. Um composto derivado de 9,10-antracenediona (Figura 7), isolado dos endofíticos *Halorosellinia* sp. e *Guignardia* sp., fungos de manguezais, demonstrou forte atividade contra as células cancerígenas KB e KBv200 (ZHANG et al., 2010). Outro composto, o Altersolanol A (Figura 7), oriundo do endofítico *Stemphylium globuliferum*, obtido da planta *Mentha pulegium*, foi ativo contra as células K562 (leucemia mielóide crônica) e A549 (câncer de pulmão) (TEITEN et al., 2013). Já LI et al. (2011) verificaram atividade anticancerígena de dois novos norsesquiterpenos, nomeados de talaperoxide B e D (Figura 7), isolado de *Talaromyces flavus*,

endofítico de *Sonneratia apétala*, contra cinco linhagens celulares cancerígenas humanas, MCF-7, MDA-MB-435, HepG2, HeLa, e PC-3, encontrando resultados positivos. Do mesmo modo, PANDI et al. (2011) isolaram o taxol (Figura 7), do endofítico *Lasiodiplodia theobromae*, obtido da planta *Morinda citrifolia*, e demonstraram atividade contra a célula de câncer humano, MCF-7. KUMARA et al. (2012) relataram atividade citotóxica contra as células cancerígenas humanas HCT-116 e MCF-7, do extrato metanólico de *Fusarium proliferatum*, endofítico de *Dysoxylum binectariferum*.

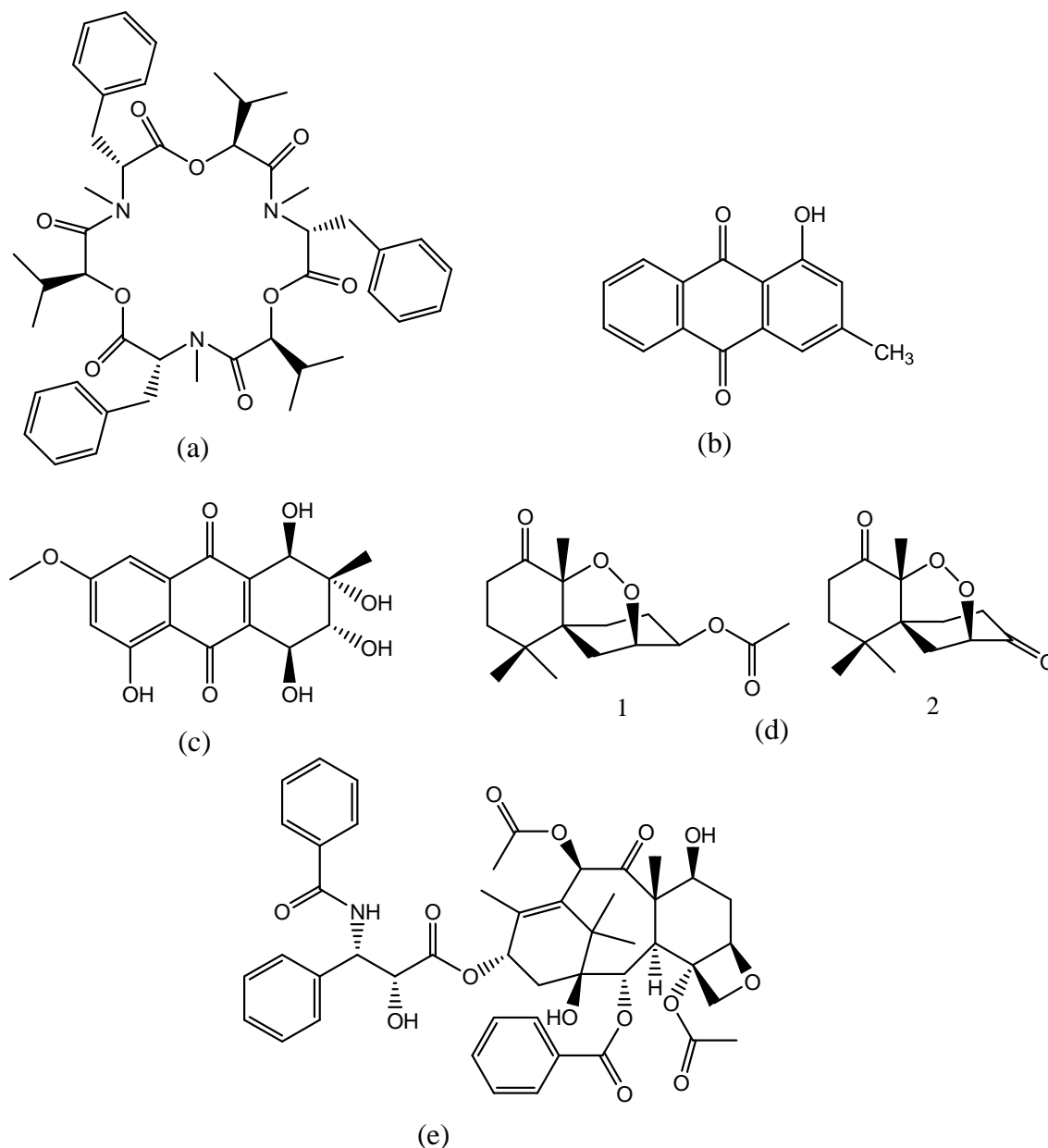


FIGURA 7 – Estrutura química de diferentes metabólitos secundários (a) beauvericina; (b) derivado de 9,10-antracenediona; (c) altersolanol A; (d) talaperoxide B (1) e D (2); (e) taxol.

ANTIOXIDANTE

Espécies reativas de oxigênio, como radicais hidroxila e peróxido de hidrogênio, são produzidas em organismos humanos sob estresse em maior quantidade que substâncias antioxidantes (carotenóides, ácido ascórbico e flavonóides) e antioxidantes enzimáticos (superóxido dismutase e glutathione peroxidase), acarretando doenças como câncer, Alzheimer e cardiovascular, e até mesmo envelhecimento (SINGH & SINGH, 2008; KRISHNAIAH et al., 2011; PRIOR & WU, 2013).

De acordo com ZHAO et al. (2012b), o endofítico *Fusarium proliferatum*, isolado de *Pigeon Pea*, produziu o ácido cajainestilbeno (Figura 8), demonstrando atividade antioxidante através do ensaio por DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazila). SRINIVASAN et al. (2010) avaliaram atividade antioxidante do extrato etanólico do endofítico *Phyllosticta* sp., associado a *Guazuma tomentosa*, encontrando quantidades significativas de flavonoides e fenóis. ZHAO et al. (2014) verificaram atividade antioxidante do extrato acetato de etila, do endofítico *Aspergillus fumigates*, obtido de *Pigeon pea*, através dos métodos do DPPH, captura do radical hidroxila, capacidade de redução, peroxidação lipídica e atividade inibitória de xantina oxidase. Os autores encontraram, no extrato analisado, o composto antioxidante luteolina (Figura 8). YUAN et al. (2014) isolaram e demonstraram atividade antioxidante, por DPPH, dos compostos adenina, adenosina e desoxiadenosina (Figura 8), do fungo *Penicillium* sp., endofítico de *Ginkgo biloba*. MOU et al. (2013) isolaram a palmarumicina C3 (Figura 8), do endofítico *Berkleasium* sp., associado à *Dioscorea zingiberensis* e verificaram atividade antioxidante por DPPH.

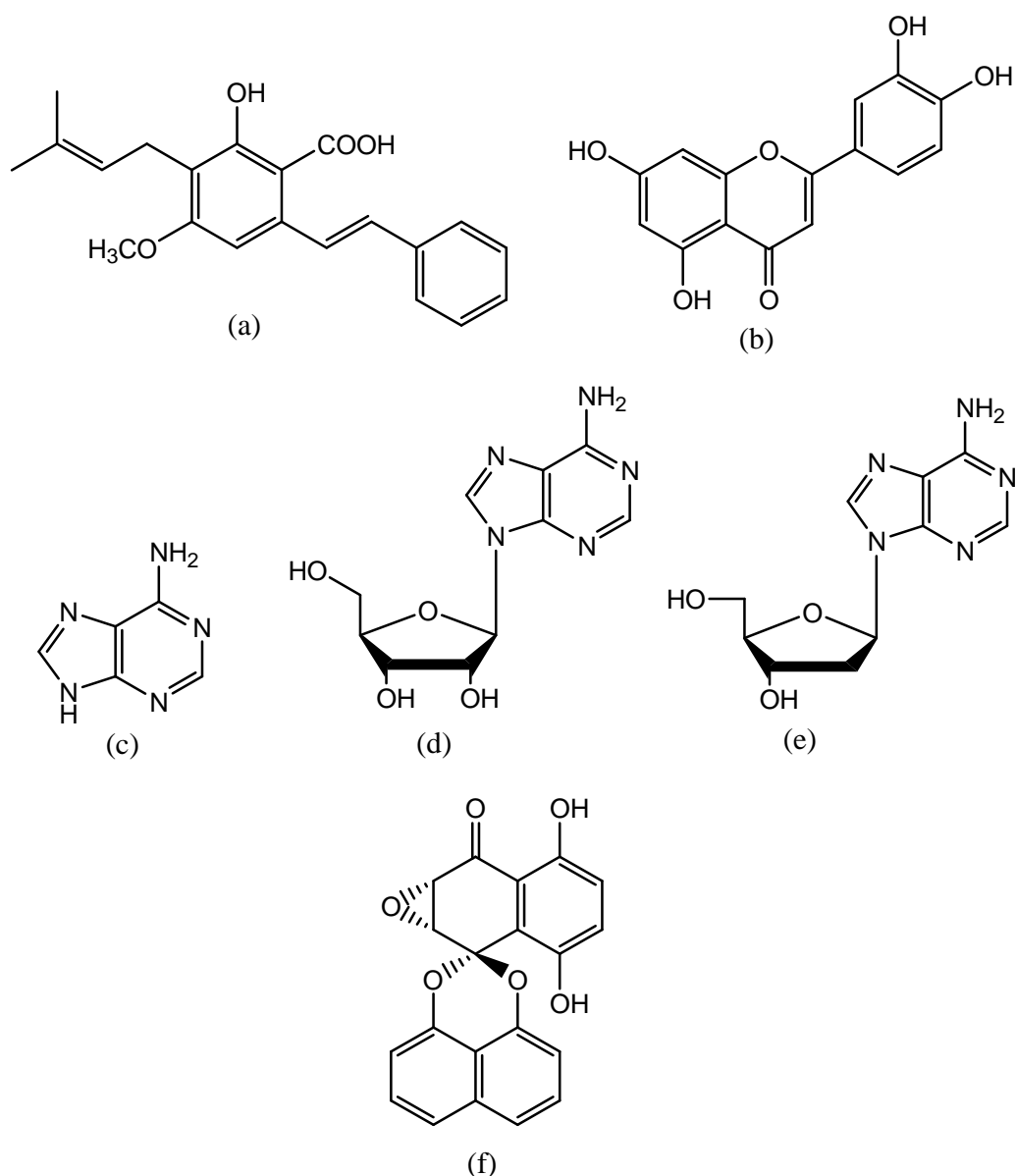


FIGURA 8 – Estrutura química de diferentes metabólitos secundários (a) ácido cajainestilbeno; (b) luteolina; (c) adenina; (d) adenosina; (e) desoadenosina; (f) palmarumicina C3.

ANTIMICROBIANO E ANTIVIRAL

Mesmo com a descoberta e o uso de antibióticos, diversos patógenos vem se tornando resistentes a ações destes, devido a adaptações evolutivas (FERNÁNDEZ et al., 2011). Do mesmo modo, diversas doenças causadas por vírus tem trazido grande preocupação para saúde humana. Isso faz com que seja necessária a prospecção de compostos com atividade antagônica a micro-organismos patogênicos e suas linhagens resistentes, bem como a vírus causadores de doenças.

Um composto denominado de botrallin (Figura 9), obtido do endofítico *Hyalodendriella* sp., isolado de *Populus deltoides*, demonstrou atividade antimicrobiana contra os patógenos *Bacillus subtilis*, *Magnaporthe oryzae* e *Botryosphaeria dothidea* (ZHONG et al., 2011). XIAO et al. (2013) isolaram a flavipina (Figura 9), do endofítico *Chaetomium globosum*, da planta *Ginkgo biloba*. O

composto apresentou atividade antifúngica contra *Fusarium graminearum*. ZHAO et al. (2012a) reportaram atividade antimicrobiana dos metabólitos ergosta-5,7,22-trien-3-ol e 2,3-dihidro-5-hidroxi-alfa,alfa-dimetil-2-benzofuranmetanol (Figura 9), isolados do fungo *Gliomastix murorum*, da planta medicinal *Paris polyphylla* var. *yunnanensis*, contra as bactérias *Agrobacterium tumefaciens*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas lachrymans*, *Ralstonia solanacearum*, *Xanthomonas vesicatoria*, *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus haemolyticus*, e também contra o fungo patogênico *Magnaporthe oryzae*.

Já WANG et al. (2012) verificaram atividade antimicrobiana do endofítico *Phoma* sp., obtido de *Arisaema erubescens*. O endofítico produziu um novo derivado de alfa-tetralona, o (3S)-3,6,7-trihidroxi-alfa-tetralona (Figura 9). A atividade foi testada contra os fungos *Fusarium oxysporum* e *Rhizoctonia solani*. Do mesmo modo, PRAPTIWI et al. (2013) isolaram o 3-acetil--2,5,7-tri-hidroxi-1,4-naftalenodiona (Figura 9) de um endofítico nomeado TCBP4 (não identificado), associado à planta *Tinospora crispa*. O composto inibiu efetivamente os patógenos *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* e *Candida albicans*. ZHANG et al. (2011) isolaram os compostos emirimidine A e B (Figura 9), do endofítico *Emericella* sp., da planta *Aegiceras corniculatum*, e relataram que os compostos inibiram moderadamente o vírus influenza A (H₁N₁).

WELLENSIEK et al., (2013) avaliaram a capacidade de inibição de replicação do vírus HIV-1, em linfócitos T, de extratos acetato de etila dos fungos *Phoma* sp., *Alternaria tenuissima* e *Aspergillus* sp., associados às plantas *Ephedra* sp., *Quercus emoryi* e *Caesalpinia gilliesii*, respectivamente, encontrando resultados positivos.

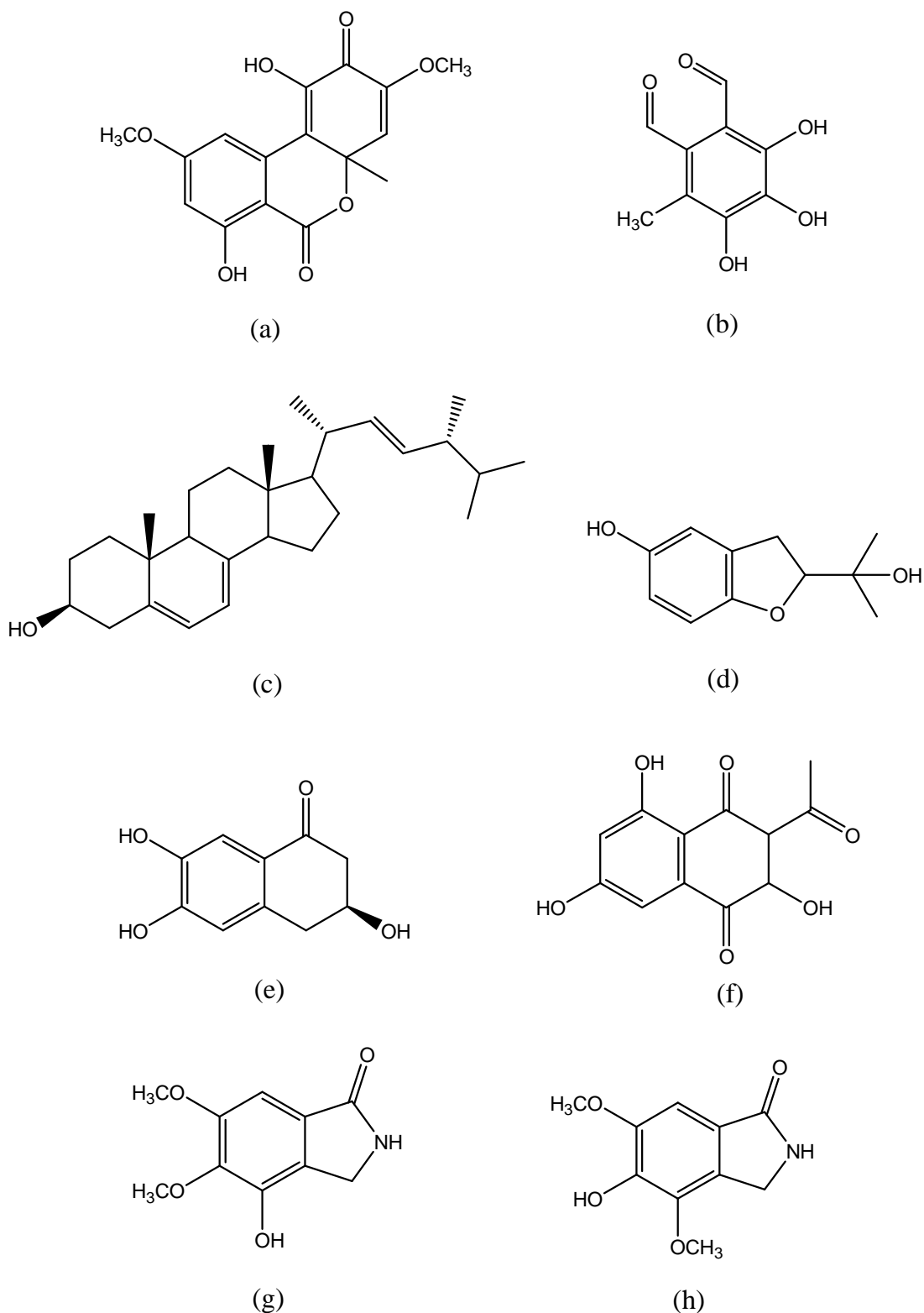


FIGURA 9 – Estrutura química de diferentes metabólitos secundários (a) botrallin; (b) flavipina; (c) ergosta-5,7,22-trien-3-ol; (d) 2,3-dihidro-5-hidroxi-alfa,alfa-dimetil-2-benzofuranmetanol; (e) (3S)-3,6,7-trihidroxi-alfa-tetralona; (f) 3-acetil--2,5,7-tri-hidroxi-1,4-naftalenodiona; (g) emirimidine A; (h) emirimidine B.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fungos endofíticos podem ser encontrados em todas as espécies de plantas existentes, em cada uma podendo hospedar um ou mais micro-organismos. Tornaram-se promissoras fontes de metabólitos secundários com atividades biológicas de grande interesse para indústrias farmacêuticas, pois, além de produzirem compostos bioativos idênticos ou semelhantes aos de suas plantas hospedeiras, já conhecidos e utilizados pela indústria médica, endofíticos sintetizam novos compostos bioativos responsáveis por diversas atividades, dentre elas anticancerígena, antioxidante, antimicrobiana e antiviral.

REFERÊNCIAS

ALY, A. H.; DEBBAB, A.; KJER, J.; PROKSCH, P. Fungal endophytes from higher plants: a prolific source of phytochemicals and other bioactive natural products. **Fungal Diversity**, Kunming, v. 41, n. 1, p. 1–16, 2010.

ALY, A. H.; DEBBAB, A.; PROKSCH, P. Fungal endophytes: unique plant inhabitants with great promises. **Applied microbiology and biotechnology**, Berlin, v. 90, n. 6, p. 1829–1845, 2011.

BALCH, R. J.; TRESCOT, A. Extended-release morphine sulfate in treatment of severe acute and chronic pain. **Journal of pain research**, v. 2010, n. 2, p. 191–200, 2010.

BORGES, W.; BORGES, K. B.; BONATO, P. S.; SAID, S.; PUPO, M. T. Endophytic Fungi: Natural Products, Enzymes and Biotransformation Reactions. **Current Organic Chemistry**, Vancouver, v. 13, n.12, p. 1137–1163, 2009.

BOURGAUD, F.; GRAVOT, A.; MILESI, S.; GONTIER, E. Production of plant secondary metabolites: a historical perspective. **Plant Science**, Limerick, v. 161, n. 5, p. 839–851, 2001.

BRAKHAGE, A. A. Regulation of fungal secondary metabolism. **Nature reviews. Microbiology**, London, v. 11, n. 1, p. 21–32, 2013.

CHOWDHARY, K.; KAUSHIK, N.; COLOMA, A. G.; RAIMUNDO, C. M. Endophytic fungi and their metabolites isolated from Indian medicinal plant. **Phytochemistry Reviews**, Dordrecht, v. 11, n. 4, p. 467–485, 2012.

CLARDY, J.; FISCHBACH, M.; CURRIE, C. The natural history of antibiotics. **Current Biology**, London, v. 19, n. 11, p. 1–8, 2010.

COMPANT, S.; SESSITSCH, A.; MATHIEU, F. The 125th anniversary of the first postulation of the soil origin of endophytic bacteria – a tribute to M . L . V . Galippe. **Plant and Soil**, v. 356, n. 1-2, p. 299–301, 2012.

CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. Biodiversity: A continuing source of novel drug leads. **Pure and Applied Chemistry**, Oxford, v. 77, n. 1, p. 7–24, 2005.

CROTEAU, R.; KUTCHAN, T. M.; LEWIS, N. G. Natural Products (Secondary

Metabolites).In: BUCHANAN, B.; GRUIS, W.; JONES, R. **Biochemistry and Molecular Biology of Plants**. Rockville, Maryland: American Society of Plant Physiologists, 2000.

EYBERGER, A.L.; DONDAPATI, R.; PORTER, J. R. Endophyte fungal isolates from *Podophyllum peltatum* produce podophyllotoxin. **Journal of Natural Products**, Cincinnati, v. 69, n. 8, p. 1121-1124, 2006.

FERNÁNDEZ, L.; BREIDENSTEIN, E. B. M.; HANCOCK, R. E. W. Creeping baselines and adaptive resistance to antibiotics. **Drug resistance updates**, Edinburgh , v.14, n. 1, p. 1–21, 2011.

FISHER, P. J.; PETRINI, O. Fungal saprobes and pathogens as endophytes of rice (*Oryza sativa* L.). **New Phytologist**, Norwich, v. 120, n. 1, p. 137–143, 1992.

GUNATILAKA, A A L. Natural products from plant-associated microorganisms: distribution, structural diversity, bioactivity, and implications of their occurrence. **Journal of natural products**, Cincinnati , v. 69, n. 3, p. 509–26, 2006.

HARTMANN, T. From waste products to ecochemicals: fifty years research of plant secondary metabolism. **Phytochemistry**, New York, v. 68, n. 22-24, p. 2831–46, 2007.

JI, H.; LI, X.; ZHANG, H. Natural products and drug discovery. Can thousands of years of ancient medical knowledge lead us to new and powerful drug combinations in the fight against cancer and dementia? **EMBO Reports**, Oxford, v. 10, n. 3, p. 194-200, 2009.

KARDOS, N.; DEMAIN, A. L. Penicillin: the medicine with the greatest impact on therapeutic outcomes. **Applied microbiology and biotechnology**, Berlin, v. 92, n. 4, p. 677–87, 2011.

KAUL, S.; GUPTA, S.; AHMED, M.; DHAR, M. K. Endophytic fungi from medicinal plants: a treasure hunt for bioactive metabolites. **Phytochemistry Reviews**, v. 11, n. 4, p. 487–505, 2012.

KHARWAR, R. N.; MISHRA, A.; GOND, S. K.; STIERLE, A.; STIERLE, D. Anticancer compounds derived from fungal endophytes: their importance and future challenges. **Natural product reports**, London, v. 28, n. 7, p. 1208–28, 2011.

KUMARA, P. M.; ZUEHLKE, S.; PRITI, V.; RAMESHA, B. T.; SHWETA, S.; RAVIKANTH, G.; VASUDEVA, R.; SANTHOSHKUMAR, T. R.; SPITELLER, M.; SHAANKER, U. R. *Fusarium proliferatum*, an endophytic fungus from *Dysoxylum binectariferum* Hook.f, produces rohitukine, a chromane alkaloid possessing anti-cancer activity. **Antonie Van Leeuwenhoek**, Amsterdam, v. 101, n. 2, p. 323-329, 2012.

KUMAR, D. S. S.; HYDE, K. D. Biodiversity and tissue-recurrence of endophytic fungi in *Tripterygium wilfordii*. **Fungal Diversity**, Kunming, v. 17, p. 69–90, 2004.

KUSARI, S.; LAMSHOFT, M.; ZUHLKE, S.; SPITELLER, M. An endophytic fungus from *Hypericum perforatum* that produces hypericin. **Journal of Natural Products**, Cincinnati, v. 71, n. 2, p. 26–29, 2008.

KUSARI, S.; VERMA, V. C.; LAMSHOFT, M.; SPITELLER, M. An endophytic fungus from *Azadirachta indica* A. Juss. that produces azadirachtin. **World journal of microbiology & biotechnology**, v. 28, n. 3, p. 1287–94, 2012.

LEDWITCH, K.; OGBURN, R.; COX, J.; GRAHAM, R.; FRITZSCHE, A.; GOSNELL, D.; MANNING, T. Taxol: Efficacy Against Oral Squamous Cell Carcinoma. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 13, n. 4, p. 509–521, 2013.

LI, H.; HUANG, H.; SHAO, C.; HUANG, H.; JIANG, J.; ZHU, X.; LIU, Y.; LIU, L.; LU, Y.; LI, M.; LIN, Y.; SHE, Z. Cytotoxic norsesquiterpene peroxides from the endophytic fungus *Talaromyces flavus* isolated from the mangrove plant *Sonneratia apetala*. **Journal of natural products**, Cincinnati, v. 74, n. 5, p. 1230–5, 2011.

MOU, Y.; MENG, J.; FU, X.; WANG, X.; TIAN, J.; WANG, M.; PENG, Y.; ZHOU, L. Antimicrobial and Antioxidant Activities and Effect of 1-Hexadecene Addition on Palmarumycin C2 and C3 Yields in Liquid Culture of Endophytic Fungus *Berkleasium* sp. Dzf12. **Molecules**, Basel, v. 18, n. 12, p. 15587–15599, 2013.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M.; SNADER, K. M. The influence of natural products upon drug discovery (Antiquity to late 1999). **Natural Product Reports**, London, v. 17, n. 3, p. 215–234, 2000.

PANDI, M.; KUMARAN, R. S.; CHOI, Y. K.; KIM, H. J.; MUTHUMARY, J. Isolation and detection of taxol, an anticancer drug produced from *Lasiodiplodia theobromae*, an endophytic fungus of the medicinal plant *Morinda citrifolia*. **African Journal of Biotechnology**, Nairobi, v. 10, n. 8, p. 1428–1435, 2011.

PORRAS-ALFARO, A.; BAYMAN, P. Hidden fungi, emergent properties: endophytes and microbiomes. **Annual review of phytopathology**, Palo Alto, v. 2011, n. 49, p. 291–315, 2011.

PRAPTWI; JAMAL, Y.; FATHONI, A.; NURKANTO, A.; AGUSTA, A. 3-acetyl -2,5,7-trihydroxy-1,4-naphtalenedione, an antimicrobial metabolite from the culture of endophytic fungus coelomycetes tcbp4 from *Tinospora crispa*. **Media Litbangkes**, v. 23, n. 3, p. 95-101, 2013.

QIN, S.; CHEN, H.; ZHAO, G.; LI, J.; ZHU, W.; XU, L.; JIANG, J.; LI, W. Abundant and diverse endophytic actinobacteria associated with medicinal plant *Maytenus austroyunnanensis* in Xishuangbanna tropical rainforest revealed by culture-dependent and culture-independent methods. **Environmental microbiology reports**, v. 4, n. 5, p. 522–31, 2012.

REDMAN, R. S.; DUNIGAN, D. D.; RODRIGUEZ, R. J. Fungal symbiosis from mutualism to parasitism: who controls the outcome, host or invader? **New**

Phytologist, Norwich, v. 151, p. 705-716, 2001.

SAIKKONEN, K.; FAETH, S. H.; HELANDER, M.; SULLIVAN, T. J. FUNGAL ENDOPHYTES: A Continuum of Interactions with Host Plants. **Annual Review of Ecology and Systematics**, Palo Alto, v. 29, p. 319–343, 1998.

SANTAMARÍA, J.; BAYMAN, P. Fungal epiphytes and endophytes of coffee leaves (*Coffea arabica*). **Microbial ecology**, v. 50, n. 1, p. 1–8, 2005.

SCHARDL, C. L.; LIU, J.; WHITE JR, J. F.; FINKEL, R. A.; AN, Z.; SIEGEL, M. R. Systematics and Evolution Molecular phylogenetic relationships of nonpathogenic grass mycosymbionts and clavicipitaceous plant pathogens. **Plant Systematics and Evolution**, v. 178, n. 1-2, p. 27–41, 1991.

SCHULZ, B.; BOYLE, C. The endophytic continuum. **Mycological Research**, Cambridge, v. 109, n. 6, p. 661–686, 2005.

SHIMIZU, M. Endophytic Actinomycetes: Biocontrol Agents and Growth Promoters. **Bacteria in Agrobiolgy: Plant Growth Responses**. Maheshwari: D.K., 2011. p. 201–220.

SINGH, S.; SINGH, R. P. In vitro methods of assay of antioxidants: An overview. **Food Reviews International**, v. 24, n. 4, p. 392–415, 2008.

SCHULZ, B.; BOYLE, C.; DRAEGER, S.; ROMMERT, A.; KROHN, K. Endophytic fungi: a source of novel biologically active secondary metabolites. **Mycological Research**, Cambridge, v. 106, n. 9, p. 996-1004, 2002.

SRINIVASAN, K.; JAGADISH, L. K.; SHENBHAGARAMAN, R.; MUTHUMARY, J. Antioxidant activity of endophytic fungus *Phyllosticta* sp. isolated from *Guazuma tomentosa*. **Journal of Phytochemistry**, Humnabad, v. 2, n. 6, p. 37–41, 2010.

STIERLE, A.; STROBEL, G.; STIERLE, D. Taxol and Taxane Production by *Taxomyces andreanae*, an Endophytic Fungus of Pacific Yew. **Science**, Washington, v. 260, n. 5105, p. 214–216, 1993.

STROBEL, G., DAISY, B. Bioprospecting for Microbial Endophytes and Their Natural Products. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, Washington, v. 67, n. 4, p. 491–502, 2003.

TEITEN, M.-H.; MACK, F.; DEBBAB, A.; ALY, A. H.; DICATO, M.; PROKSCH, P.; DIEDERICH, M. Anticancer effect of altersolanol A, a metabolite produced by the endophytic fungus *Stemphylium globuliferum*, mediated by its pro-apoptotic and anti-invasive potential via the inhibition of NF-κB activity. **Bioorganic & medicinal chemistry**, Oxford, v. 21, n. 13, p. 3850–3858, 2013.

UNTERSEHER, M.; SCHNITTLER, M. Species richness analysis and ITS rDNA phylogeny revealed the majority of cultivable foliar endophytes from beech (*Fagus sylvatica* L.). **Fungal Ecology**, v. 3, n. 4, p. 366–378, 2010.

VINING, L. C. Functions of Secondary Metabolites. **Annual Review of Microbiology**, Palo Alto, v. 44, p. 395–427, 1990.

VLOT, A. C.; DEMPSEY, D. A.; KLESSIG, D. F. Salicylic Acid, a multifaceted hormone to combat disease. **Annual review of phytopathology**, Palo Alto, v. 47, p. 177–206, 2009.

WANG, L. W.; XU, B. G.; WANG, J. Y.; SU, Z. Z.; LIN, F. C.; ZHANG, C. L.; KUBICEK, C. P. Bioactive metabolites from *Phoma* species, an endophytic fungus from the Chinese medicinal plant *Arisaema erubescens*. **Applied microbiology and biotechnology**, Berlin, v. 93, n. 3, p. 1231–9, 2012.

WANG, Q. X.; LI, S.; ZHAO, F.; DAI, H.; BAO, L.; DING, R.; GAO, H.; ZHANG, L.; WEN, H.; LIU, H. Chemical constituents from endophytic fungus *Fusarium oxysporum*. **Fitoterapia**, Milano, v. 82, n. 5, p. 777–81, 2011.

WEINBERG, E. D.; MOON, J. Malaria and iron: history and review. **Drug Metabolism Reviews**, New York, v. 41, n. 4, p. 644–662, 2009.

WELLENSIEK, B. P.; RAMAKRISHNAN, R.; BASHYAL, B. P.; EASON, Y.; GUNATILAKA, A. A.; AHMAD, N. Inhibition of HIV-1 Replication by Secondary Metabolites From Endophytic Fungi of Desert Plants. **The open virology journal**, v. 7, p. 72–80, 2013.

XIAO, Y.; LI, X. H.; LI, C.; WANG, J. X.; LI, J.; WANG, M. H.; YE, Y. H. Antifungal screening of endophytic fungi from *Ginkgo biloba* for discovery of potent anti-phytopathogenic fungicides. **FEMS microbiology letters**, Amsterdam, v. 339, n. 2, p. 130–6, 2013.

YANG, X.; ZHANG, J.; LUO, D. The taxonomy, biology and chemistry of the fungal *Pestalotiopsis* genus. **Natural Products Reports**, v. 29, n. 6, p. 622–641, 2012.

YUAN, Y.; TIAN, J. M.; XIAO, J.; SHAO, Q.; GAO, J. M. Bioactive metabolites isolated from *Penicillium* sp. YY-20, the endophytic fungus from *Ginkgo biloba*. **Natural Product Research**, v. 28, n. 4, p. 278–281, 2014.

ZHANG, G.; SUN, S.; ZHU, T.; LIN, Z.; GU, J.; LI, D.; GU, Q. Antiviral isoindolone derivatives from an endophytic fungus *Emericella* sp. associated with *Aegiceras corniculatum*. **Phytochemistry**, New York, v. 72, n. 11–12, p. 1436–1442, 2011.

ZHANG, H. W.; SONG, Y. C.; TAN, R. X. Biology and chemistry of endophytes. **Natural Products Reports**, v. 23, n. 5, p. 753–771, 2006.

ZHANG, J.; TAO, L.; LIANG, Y.; CHEN, L.; MI, Y.; ZHENG, L.; WANG, F.; SHE, Z.; LIN, Y.; TO, K. K. W.; FU, L. Anthracenedione derivatives as anticancer agents isolated from secondary metabolites of the mangrove endophytic fungi. **Marine drugs**, v. 8, n. 4, p. 1469–81, 2010.

ZHANG, L.; AN, R.; WANG, J.; SUN, N.; ZHANG, S.; HU, J.; KUAI, J. Exploring novel bioactive compounds from marine microbes. **Current Opinion in Microbiology**, New York, v. 8, n. 3, p. 276–281, 2005.

ZHAO, J.; SHAN, T.; MOU, Y.; ZHOU, L. Plant-Derived Bioactive Compounds Produced by Endophytic Fungi. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 11, n. 2, p. 159–168, 2011.

ZHAO, J.; SUN, W.; SHAN, T.; MOU, Y.; LOU, J.; LI, Y.; WANG, M.; ZHOU, L. Antimicrobial metabolites from the endophytic fungus *Gliomastix murorum* Ppf8 associated with the medicinal plant *Paris polyphylla* var. *yunnanensis*. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 6, n. 11, p. 2100–2104, 2012a.

ZHAO, J.; FU, Y.; LUO, M.; ZU, Y.; WANG, W.; ZHAO, C.; GU, C. Endophytic fungi from pigeon pea [*Cajanus cajan* (L.) Millsp.] produce antioxidant Cajaninstilbene acid. **Journal of agricultural and food chemistry**, Washington, v. 60, n. 17, p. 4314–4319, 2012b.

ZHAO, J.; MA, D.; LUO, M.; WANG, W.; ZHAO, X.; ZU, Y.; FU, Y.; WINK, M. In vitro antioxidant activities and antioxidant enzyme activities in HepG2 cells and main active compounds of endophytic fungus from *Pigeon pea* [*Cajanus cajan* (L.) Millsp.]. **Food Research International**, Essex, v. 56, p. 243–251, 2014.

ZHONG, L.; XU, L.; MENG, X.; PENG, Y.; CHEN, Y.; SUI, P.; WANG, M.; ZHOU, L. Botrallin from the endophytic fungus *Hyalodendriella* sp. Ponipodef12 and its antimicrobial activity. **African Journal of Biotechnology**, Nairobi, v. 10, n. 79, p. 18174–18178, 2011.