

FUNGOS ENDOFÍTICOS: UMA FONTE DE PRODUTOS BIOATIVOS DE IMPORTÂNCIA PARA A HUMANIDADE

Francisco das Chagas Oliveira Freire¹

Fábio Roger Vasconcelos²

Ingrid Bernardo de Lima Coutinho³

RESUMO – Fungos endofíticos são organismos capazes de sobreviver no interior dos tecidos de plantas e animais sem causar quaisquer sintomas ou danos aparentes. Nas últimas três décadas, os fungos endofíticos têm sido estudados e considerados como uma fonte importantíssima para a obtenção de metabólitos secundários (compostos bioativos), com amplas possibilidades de utilização na indústria farmacêutica e na agricultura. Muitos pesquisadores demonstraram que esses metabólitos podem atuar como poderosas drogas contra patógenos humanos e de plantas. Os metabólitos secundários fúngicos pertencem a diversas classes de compostos químicos, tais como alcaloides, compostos alifáticos, esteróis, fenóis, flavonoides, peptídeos, quinonas e terpenos. Até o momento, um número elevado de compostos com propriedades antimicrobianas foi isolado a partir de fungos endofíticos de plantas de terra firme e plantas de mangue, bem como de animais marinhos. Na presente revisão, os autores discutem a importância e a necessidade de se pesquisar esses organismos, as possibilidades de descoberta e aproveitamento industrial desses compostos, enfatizando, ademais, a riqueza dos biomas caatinga e matas costeiras (mangues), além da abundância de algas e outros organismos marinhos nas praias do estado do Ceará.

Palavras-chave: Fungos endofíticos. Produção de compostos bioativos. Bio-prospecção.

¹ Eng. Agrônomo, Ph.D., fitopatologista/micologista, Embrapa Agroindústria Tropical, Fortaleza, Ceará, Brasil, 60.511-110. E-mail: freire@cnpat.embrapa.br

² Eng. de Pesca, doutorando em Biotecnologia da RENORBIO, Universidade Estadual do Ceará (UECE), Av. Dr. Silas Munguba, 1700, Fortaleza, Ceará, Brasil. E-mail: fr.vasconcelos@yahoo.com.br

³ Eng. Agrônoma, doutoranda em Agronomia/Fitotecnia da Universidade Federal do Ceará UFC. E-mail: ibl_ingrid@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

Com o surgimento de novas doenças, a procura por microrganismos para a produção de novos antibióticos evoluiu rapidamente nas últimas três décadas, principalmente em virtude do desenvolvimento de resistência de muitos microrganismos às diversas drogas atualmente em uso. Desse modo, existe uma urgente necessidade não apenas por novos antibióticos, mas também por agentes quimioterápicos e agroquímicos que apresentem elevada eficácia, baixa toxicidade, além de baixo impacto ambiental. Novos princípios ativos com ação contra bactérias, protozoários, helmintos, malária, leishmanioses, tripanosomíase e filariose são pesquisadas constantemente (TENOURIA *et al.*, 2011). A maioria dos estudos tem sido focada na exploração de antibióticos oriundos de fungos e actinomicetos (bactérias filamentosas gram positivas), os quais são capazes de produzir metabólitos secundários com estruturas químicas altamente diversas.

Metabólitos secundários são compostos não essenciais ao crescimento normal dos organismos, mas que desempenham funções adaptativas como, por exemplo, atuando como compostos de defesa ou como moléculas de sinalização em interações ecológicas. Simultaneamente à procura por novos antibióticos, pesquisas têm sido desenvolvidas na procura por metabólitos secundários com outras atividades biológicas, tais como inibidores de atividade enzimática, substâncias promotoras de crescimento vegetal, herbicidas, inseticidas, antidiabéticos e imunossuppressores.

A grande maioria dos metabólitos secundários utilizados contra infecções são os antibióticos. Alguns metabólitos, tais como a mitramicina, bleomicina, daunomicin e adriamicina, foram utilizados como compostos antitumorais (KLIESLICH, 1986). Outros metabólitos secundários são anabólicos, anestésicos, anticoagulantes, anti-inflamatórios, imunossuppressores (ciclosporina A e tacrolimus), hemolíticos, hipoclorestolêmicos (estatinas) e vasodilatadores (BENTLEY, 1997).

Nos últimos 50 anos mais de 50 mil produtos naturais foram descobertos a partir de microrganismos, dentre os quais 10 mil são

biologicamente ativos e mais de 8 mil são antibióticos e agentes antitumorais (BETINA, 1983; BERDY, 2005). Organismos filamentosos, como os fungos e os actinomicetos, se constituem na principal fonte de metabólitos secundários com atividade antibiótica. Em virtude de problemas com segurança e proteção ambiental, muitos produtos agrícolas sintéticos foram retirados do mercado, o que cria a necessidade pela procura de métodos alternativos de controle de pragas e patógenos (DEMAIN; FANG 2000). Alguns isolados de diversas espécies de *Streptomyces* são capazes de produzir mais de 180 diferentes metabólitos secundários (DEMAIN; FANG, 2000).

Alguns metabólitos secundários microbianos possuem estruturas químicas específicas e complexas, apresentando grupos funcionais com arranjos diversos e únicos, com esqueletos moleculares não encontrados na biblioteca química, o que permite que apenas 40% deles possam ser sintetizados (FEHÉR; SCHMIDT, 2003).

Atualmente a China é o maior usuário de produtos medicinais tradicionais, com mais de 5.000 plantas e produtos de origem vegetal. O período desde a descoberta da penicilina, em 1929, até a década de 1970 ficou conhecido como a época de ouro dos antibióticos, com aproximadamente 12.000 metabólitos secundários bioativos sendo descobertos. Destes, aproximadamente 55% foram descobertos a partir de *Streptomyces*, 11% a partir de outros actinomicetos, 12% de bactérias não filamentosas e 22% de fungos filamentosos.

Metabólitos de origem microbiana são reconhecidos como substâncias de enorme potencial na utilização contra doenças infecciosas, cânceres e diversas outras doenças (BENSKY, 1993; BERDY, 1995; STROHL, 1997). Um dos grupos de organismos menos explorados é o dos fungos endofíticos, que vivem no interior dos tecidos de plantas e animais como simbiontes mutualísticos, e vêm sendo considerados como uma nova e promissora fonte de compostos bioativos. Eles produzem diversos metabólitos secundários; alguns desses metabólitos são também produzidos pelos seus respectivos hospedeiros, o que levou os pesquisadores a criar a expectativa de que os fungos endofíticos poderiam se tornar a fonte principal para esses compostos

bioativos, acabando definitivamente a nossa dependência dos hospedeiros produtores dos mesmos compostos.

Os fungos endofíticos foram definidos primeiramente por de Bary, em 1866, como organismos que colonizam o interior dos tecidos vegetais. Eles foram isolados e identificados por Freeman em 1904, em *Lolium persicum*, uma gramínea anual. Os endofíticos englobam um grupo filogeneticamente diverso, sendo membros do subreino Dikarya (o qual engloba os filos Ascomycota e Basidiomycota) (WILSON, 1995; ARNOLD, 2007; YU *et al.*, 2010). Recentemente, os fungos endofíticos foram subdivididos em quatro classes com base na gama de hospedeiros, modo de colonização, tipo de transmissão e função ecológica (RODRIGUEZ *et al.*, 2009).

Dentre benefícios reconhecidos dos fungos endofíticos destacam-se: aumento da resistência da planta hospedeira aos solos salinizados, aos herbívoros, ao calor, à seca, às doenças, além de permitirem um aumento da massa vegetal, tanto na parte aérea quanto na subterrânea (SAIKKONEN *et al.*, 1998; REDMAN *et al.*, 2001; MÁRQUEZ *et al.*, 2007; RODRIGUEZ; REDMAN, 2008).

Novos antibióticos, antimicóticos, imunossupressores e compostos anticancerígenos são apenas alguns exemplos dos compostos bioativos encontrados após o isolamento e o cultivo de alguns fungos endofíticos (STIERLE *et al.*, 1993; STROBEL, 2000; SCHULZ *et al.*, 2002; STROBEL; DAISY, 2003; OWEN, 2004; STROBEL *et al.* 2004; RAVIRAJA *et al.*, 2006; ALY *et al.*, 2010). Diferentemente dos fungos micorrízicos, os endofíticos residem inteiramente dentro dos tecidos do hospedeiro, emergindo durante a senescência desse hospedeiro. A presença de fungos endofíticos confere às plantas hospedeiras estímulo ao crescimento, aumenta a resistência a patógenos, além de aumentar a habilidade a estresses ambientais e a reciclagem de nutrientes (SCHULZ; BOYLE, 2005).

O objetivo da presente revisão é discutir a importância e a diversidade de compostos bioativos de importância para a humanidade, produzidos pelos fungos endofíticos isolados a partir de plantas, bem como isolados de outros organismos, inclusive organismos marinhos e plantas de mangue.

2 A BIODIVERSIDADE E DIVERSIDADE QUÍMICA DOS FUNGOS ENDOFÍTICOS

Biodiversidade é definida, normalmente, como o número de espécies (ou de outras entidades taxonômicas) que ocorre em um determinado ecossistema ou área geográfica. Refere-se, no presente caso, ao número de espécies biológicas estudadas especificamente pelo seu valor na produção de compostos orgânicos, os denominados metabólitos secundários. Esses compostos são isolados, caracterizados e avaliados quanto ao seu potencial biológico e farmacológico, ou simplesmente para a exploração da diversidade química. Com relação aos fungos (organismos eucarióticos), o número de espécies já descritas aproxima-se de 80 mil, estimando-se um total 1,5 milhão de espécies (HAWKSWORTH, 1991; 2001). Essas estimativas, englobando um número tão elevado de espécies ainda desconhecidas, aumentam as expectativas dos pesquisadores quanto à possibilidade de se encontrar novos e úteis metabólitos secundários.

Na realidade esse número refere-se apenas aos fungos epifíticos ou externos, estando certamente subestimado, tendo em vista que a quase totalidade das plantas vasculares já examinadas abrigam fungos endofíticos, independentemente da diversidade do ecossistema terrestre considerado (ARNOLD *et al.*, 2000; SCHMIT;MUELLER, 2007). As plantas das florestas situadas em áreas temperadas e nas áreas tropicais são reconhecidamente os ecossistemas mais diversos, biologicamente, na superfície terrestre. Não obstante apenas 1,44% dessa área estar ameaçada de destruição, ainda assim, nesse aparentemente pequeno percentual, encontra-se mais de 60% da biodiversidade terrestre (MITTERMEIER *et al.*, 1999). Por exemplo, um total de 418 morfoespécies endofíticas (aproximadamente 347 gêneros geneticamente distintos) foram isolados a partir de apenas 83 folhas sadias de *Heisteria concinna* e de *Ouratea lucens*, de uma floresta na região central do Panamá (ARNOLD *et al.*, 2000). Na oportunidade, os autores sugeriram que os fungos endofíticos tropicais apresentariam elevada diversidade, com preferência por determinados hospedeiros, além de uma heterogeneidade espacial.

Em recente pesquisa de doutorado conduzida em plantas da caatinga cearense, Gonçalves (2014) levantou a hipótese, já com grande aceitação entre os micologistas nacionais, de que a dispersão dos fungos endofíticos ocorreu, na realidade, há aproximadamente 200 milhões de anos, quando os continentes se separaram. Na época, todas as placas atuais encontravam-se reunidas, denominando-se Pangéia (significando, no grego antigo, todas as terras juntas). Para justificar sua hipótese, o autor discute a ocorrência simultânea de fósseis animais e de plantas nos continentes africano, americano, asiático e europeu. Para comprovar sua hipótese definitivamente, o referido autor identificou, tanto por morfologia quanto por técnicas moleculares, espécies de fungos endofíticos pertencentes à família Botryosphaeriaceae (Ascomycota, Botryosphaeriales) como, por exemplo, *Botryosphaeria mammane*, *Lasiodiplodia theobromae*, *L. gonubensis*, *Pseudofusicoccum stromaticum* e *Neofusicoccum* sp., em plantas da caatinga, um bioma genuinamente brasileiro, e com elevado endemismo.

Portanto, não parece haver uma disposição espacial tão específica como sugerem diversos autores. Logicamente, ao longo dos milhões de anos de coevolução, endofíticos e plantas hospedeiras desenvolveram relacionamentos específicos. Na realidade, fósseis de plantas comprovam a associação com os fungos endofíticos há mais de 400 milhões de anos, sugerindo que os endofíticos já colonizavam as plantas quando elas se estabeleceram em terras firmes, desempenhando, assim, importante papel na evolução da vida na superfície terrestre (REDECKER *et al.*, 2000). Portanto, a teoria da dispersão durante a separação das placas tectônicas pode justificar a inusitada ocorrência de espécies em tão distintos hospedeiros e regiões geográficas. Aliás, recentes estudos comprovaram que os endofíticos não apresentam tanta especificidade quanto as plantas hospedeiras. Uma única espécie de endofítico pode se estabelecer em vários órgãos de diferentes plantas, sendo capaz de utilizar diferentes substâncias da hospedeira. Assim, fungos endofíticos podem ser isolados de plantas pertencentes a diferentes famílias e classes, crescendo em diversas condições climáticas e regiões geográficas (CARROLL; PETRINI, 1983; PETRINI, 1986;

SURYANARAYANAN *et al.*, 2002; COHEN, 2006; MOHANTA *et al.*, 2007).

O ambiente marinho, por outro lado, é reconhecido como a maior fonte potencial de biodiversidade, e está sendo explorado intensamente na procura por produtos naturais (compostos químicos derivados de metabólitos primários e secundários de organismos) (BERDY, 2005). Em virtude de sua ampla diversidade química, os produtos naturais apresentam elevada importância para a pesquisa farmacêutica e agrícola (PATHER, 2004; FITTON, 2006). Os compostos bioativos extraídos de fungos marinhos são reconhecidos como uma rica fonte de metabólitos secundários, com enorme potencial para utilização na indústria farmacêutica, mostrando-se quimicamente diversos dos metabólitos produzidos pelos fungos terrestres.

As reservas marinhas são, atualmente, largamente exploradas em virtude de diversos aspectos. Um dos principais é que os oceanos cobrem mais de 70% da superfície da terra, possuindo 36 filos, 34 dos quais englobam mais de 300 mil espécies da flora e da fauna. A procura por novas substâncias no ambiente marinho fundamenta-se no fato de as plantas e os animais marinhos sobreviverem constantemente sob uma intensa pressão de seleção, incluindo competição por espaço, predação, procura por alimento e reprodução. Na realidade, a procura por drogas a partir do ambiente marinho teve início na década de 1970, com cerca de 300 patentes sendo requeridas entre 1969 e 1999. Até o momento, mais de 10 mil compostos já foram isolados de organismos marinhos, sendo que apenas 10% de um total de 25 mil plantas foram pesquisados com relação à sua atividade biológica (SUPRIYA; YOGESH, 2010).

A micologia marinha é um dos mais novos ramos da ciência; mesmo assim já existem 1500 espécies de fungos conhecidas, com mais 444 espécies descritas recentemente (BHARATHIDASAN; PANEERSELVAM, 2011). Dentre os fungos marinhos descritos até o momento, aproximadamente 500 espécies são de fungos filamentosos, sendo apenas 79 associados a algas, como parasitas ou simbiontes, e 18 espécies associadas a animais (KOHLMMEYER; VOLKMANN-KOHLMMEYER, 2003). Produtos naturais com atividade antiviral, an-

tifúngica, antimicrobiana, inseticida, anti-inflamatória e diurética foram detectados em fungos endofíticos isolados de organismos marinhos (RATEBAB; EBEL, 2011), tais como algas (SMITH *et al.*, 1989; STANLEY, 1992; JENSEN; FENICAL, 2000; BUGNI *et al.*, 2004; JANSO *et al.*, 2005; JONES *et al.*, 2008; MATHAN *et al.*, 2013; BLUNT *et al.*, 2014), além de animais marinhos, como estrelas do mar (XIE *et al.*, 2013), corais (KOHLMAYER; VOLKMANN-KOHLMAYER, 1992; MORRISON-GARDINER, 2002) e esponjas (KJER *et al.*, 2010). Fungos endofíticos isolados de musgos e samambaias (PETRINI *et al.*, 1992; RAVIRAJA; SRIDHAR; BARLOCHER, 1996), de líquens (LI *et al.*, 2006; WIJERATNE *et al.*, 2010), bem como de plantas de mangue (ecossistema de matas costeiras), têm se revelado outra excelente opção na obtenção de produtos bioativos (LIN *et al.*, 2001; MARIA *et al.*, 2005; BOOPATHY; KATHIRESAN, 2010; CHAEPRASERT *et al.*, 2010; ELAVARASI *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2014).

3 MECANISMO DE PRODUÇÃO DE METABÓLITOS SECUNDÁRIOS POR FUNGOS ENDOFÍTICOS

Alguns autores acreditam que o motivo pelo qual alguns fungos endofíticos produzem compostos semelhantes aos das plantas hospedeiras poderia estar relacionado à genética recombinante do endofítico com a planta hospedeira ao longo da coevolução (TAN; ZOU, 2001). Esse mecanismo foi inicialmente proposto com o intuito de explicar a capacidade do fungo endofítico *Taxomyces andreanae* de produzir paclitaxel (taxol), um dos mais caros anticancerígenos na atualidade, descoberto inicialmente em cascas da planta asiática *Taxus brevifolia* (STIERLE *et al.*, 1993). Desse modo, se endofíticos poderiam produzir importantes e raros compostos, somente produzidos pelas plantas hospedeiras, isso não apenas reduziria a necessidade de se cortar plantas de crescimento lento, mas também preservar a biodiversidade mundial. Portanto, é lógico considerar que os microrganismos seriam uma fonte mais apropriada e econômica para a produção de

compostos bioativos (STROBEL; DAISY, 2003; TURGEON; BUSHLEY, 2010).

Infelizmente essa expectativa tem sido, em parte, frustrada. Um dos motivos é que após algumas repicagens os fungos endofíticos diminuem ou perdem a capacidade de produzir os metabólitos secundários desejáveis. Embora não se conheçam, ainda, as razões responsáveis por esse fenômeno, existem algumas especulações como, por exemplo, a ausência do estímulo do hospedeiro nas condições de cultivo, e/ou o silenciamento de alguns genes durante cultivo. Tentativas para reverter essa situação, tais como adicionar partes dos hospedeiros ou extratos de tecidos do hospedeiro ao meio de cultivo, não têm tido sucesso. Isso levou muitos pesquisadores a fazer uma avaliação mais crítica sobre o possível mecanismo de produção de metabólitos secundários de plantas por fungos endofíticos. Alguns autores sugerem que a recombinação genética dos endofíticos com seus hospedeiros levaria à incorporação de rotas genéticas do hospedeiro ao genoma do endofítico. Contudo, não existe ainda prova da suposta transferência horizontal de genes entre a planta hospedeira e o fungo endofítico associado. O mecanismo de produção de metabólitos secundários pelos fungos endofíticos permanece ainda pouco conhecido (STROHL, 2001; SACHIN et al., 2013).

A produção sustentável de metabólitos secundários vem sendo estudada por inúmeros pesquisadores em diferentes países (KUSARI et al., 2012). Uma explicação cada vez mais aceita para a capacidade dos fungos endofíticos na produção de metabólitos secundários é a existência, nos seus genomas, de “*gene clusters*” (um grupo de genes permanentemente alinhados, e que são coletivamente responsáveis em um processo multivariado na biossíntese de metabólitos) (HOFFMEISTER; KELLER, 2007). “*Gene clusters*” para rotas metabólicas envolvidas na produção de metabólitos secundários emergiram, também, como um importante tema em Biologia Vegetal, onde eles têm se mostrado necessários à síntese de compostos de defesa (GIERL; FREY, 2001; OSBOURN; FIELD, 2009; OSBOURN, 2010; SWAMINATHAN et al., 2009).

A exploração das rotas metabólicas desses “*gene clusters*” deverá demandar constante desenvolvimento de tecnologia com o intuito de realizar a transferência de *clusters* entre organismos. Não obstante a transferência genética horizontal (HGT) de planta para fungo ser extremamente rara, principalmente em angiospermas, esse fenômeno foi comprovado recentemente em pelo menos nove casos (RICHARDS *et al.*, 2009; 2011; RENNER; BELLOT, 2012). Alguns autores redesenharam as rotas de biossíntese de metabólitos secundários de vários microrganismos, incorporando-as à bactéria *Escherichia coli* (procariótico) e à levedura *Saccharomyces cerevisiae* (eucariótico), as quais atuam como fábricas biológicas. Muito embora essa técnica necessite ainda de aperfeiçoamento, principalmente em relação a alguns metabólitos, ela poderá representar a solução desejável na produção de importantes compostos para a humanidade (SOUVIK; SPITELLER, 2012; IMMETHUM *et al.*, 2013).

Outros pesquisadores verificaram, também, que pequenas variações nas condições de cultivo *in vitro* podem causar significativos impactos na gama de metabólitos secundários produzidos pelos fungos endofíticos, tendo em vista que os processos metabólicos dos microrganismos são altamente dependentes dos parâmetros de cultivo (SCHERLACH; HERTWECK, 2009; MOUSA; RAIZADA, 2013). Assim, variando a composição do meio e cultura, a aeração, a temperatura, ou até mesmo a forma do recipiente de cultivo, chegou-se à descoberta de novos produtos naturais em vários fungos e actinomicetos (BADER *et al.*, 2010).

4 METABÓLITOS SECUNDÁRIOS PRODUZIDOS POR FUNGOS ENDOFÍTICOS

Os metabólitos secundários produzidos pelos fungos endofíticos incluem os alcaloides, os compostos alifáticos, os compostos fenólicos, os fenilpropanoides, os peptídeos, poliquetídeos e terpenóides. Alguns desses compostos, com atividades conhecidas, encontram-se sumariados no Quadro 1.

Quadro 1 – Exemplos de metabólitos secundários produzidos por fungos endofíticos de plantas e de organismos marinhos.

(continua)

Metabólito	Produtor	Hospedeiro (plantas de terra firme)	Ação do metabólito	Referência
Trichodermina	<i>Trichoderma barzianum</i>	<i>Ilex cornuta</i>	Antibiótico	Chen et al., 2007
Fomenona	<i>Xylaria sp.</i>	<i>Piper aduncum</i>	Antibiótico	Silva et al., 2010
8a-Acetoxyphomadecalina C e homadecalina E	<i>Microdiplodia sp.</i>	<i>Pinus sp.</i>	Antibiótico	Hatakeyama et al., 2010
Cycloepoxylactona e cycloepoxytriol B	<i>Phomopsis sp.</i>	<i>Laurus azorica</i>	Antifúngico, Bactericida e Algicida	Hussain et al., 2009
3,12-Dihydroxycadalena	<i>Phomopsis cassiae</i>	<i>Cassia spectabilis</i>	Fungicida e Inibidor da Acetilcolinesterase	Zanardi et al., 2012
1a-10a-Epoxy-7a-hydroxyeremophil-11-en-12,8-b-olide	<i>Xylaria sp.</i>	<i>Licuala spinosa</i>	Antimalárico, além de ação contra <i>Candida albicans</i>	Isaka et al., 2010
Ácidos Heptelidico e hydroheptelidico _ENREF_28	<i>Phyllosticta sp.</i>	<i>Abies balsamea</i>	Inseticidas	Calhoun et al., 1992
5-Hydroxy-2- (1-oxo-5-methyl-4-hexenyl)benzofurano 5-hydroxy-2-(1-hydroxy-5-methyl-4-hexenyl) benzofurano	Fungo não identificado	<i>Gaultheria procumbens</i>	Inseticidas	Findlay et al., 1997
Chokols	<i>Epichloë typhina</i>	<i>Pheum pratense</i>	Fungicida	Yoshihara et al., 1985

Ciências Agrárias/Microbiologia

Quadro 1 – Exemplos de metabólitos secundários produzidos por fungos endofíticos de plantas e de organismos marinhos.

(continuação)

Metabólito	Produtor	Hospedeiro (plantas de terra firme)	Ação do metabólito	Referência
Paclitaxel (taxol)	<i>Taxomyces andreanae</i>	<i>Taxus brevifolia</i>	Anticancerígeno	Stierle et al.,1993
Periconicinas A e B	<i>Periconia sp.</i>	<i>Taxus cuspidata</i>	Antibiótico e Antimicótico	Kim et al.,2004
Sordaricina	<i>Xylaria sp.</i>	<i>Garcinia dulcis</i>	Ação contra <i>C. albicans</i>	Pongcharoen et al., 2008
Diaportheina B	<i>Diaporthe sp.</i>	Planta não identificada	Ação contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Dettrakul et al., 2003
Guanacasterpeno	Fungo não identificado	<i>Daphnopsis americana</i>	Ação contra <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Enterococcus faecium</i>	Singh et al., 2000
Scoparasina B	<i>Eutypella scoparia</i>	<i>G. dulcis</i>	Antimicótico	Pongcharoen et al., 2006
Diterpeno CJ-14445	<i>Botryosphaeria sp.</i>	<i>Maytenus bookeri</i>	Fungicida	Yuan et al., 2009
Ácido Helvólico	<i>Pichia guilliermondii</i>	<i>Paris polyphylla</i>	Bactericida e Fungicida	Zhao et al., 2010
Bruceocina	<i>Fusarium chlamidosporum</i>	<i>Brucea javanica</i>	Anticancerígeno	Kumala et al., 2007
Steroids 3b 5 ^a -dihydroxy-6b-acetoxy-ergosta-7,22-diene 3b,5 ^a -dihydroxy-6b-phenylacetyloxy-ergosta-7,22-diene 3b-hydroxy-ergosta-5-ene 3-oxo-ergosta-4,6,8(14),22-tetraene 3b-hydroxy-5 ^a ,8 ^a epidioxy-ergosta-6,22-diene	<i>Colletotrichum sp.</i>	<i>Artemisia annua</i>	Bactericidas e Fungicidas	Lu et al., 2000

Quadro 1 – Exemplos de metabólitos secundários produzidos por fungos endofíticos de plantas e de organismos marinhos.

(continuação)

Metabólito	Produtor	Hospedeiro (plantas de terra firme)	Ação do metabólito	Referência
Peramina	<i>Acremonium lolii</i>	<i>Lolium perenne</i>	Inseticida	Rowan, 1993
Alcalóides ergóticos	<i>Neotyphodium spp.</i>	Espécies da família Poaceae	Inseticida e Nematicida, além de serem tóxicos a animais e humanos	Schardl, 2010
Phomopsi-chalasinina	<i>Phomopsis sp.</i>	<i>Salix gracilostyla</i>	Bactericida, Fungicida, Antiviral e Anti-inflamatório	Horn et al., 1995
Phomoenamida	<i>Phomopsis sp.</i>	<i>G. dulcis</i>	Ação contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Rukachaisirikul et al., Lu et al., 2000, 2008.
Cryptocin	<i>Cryptosporiopsis quercina</i>	<i>Tripterygium wilfordii</i>	Fungicida	Lu et al., 2000
Pestal-chloride A	<i>Pestalotiopsis adusta</i>	Planta chinesa não identificada	Fungicida	Li et al., 2008a
Alcalóide lolina	<i>Neotyphodium uncinatum</i>	<i>Festuca pratensis</i>	Inseticida	Blankenship et al., 2001
2-Methoxy-4-hydroxy-6-methoxymethyl-benzaldehyde	<i>Pezizula sp.</i>	Planta hospedeira não identificada	Fungicida	Schulz et al., 1995
Ácido Colletótrico	<i>Colletotrichum gloeosporioides</i>	<i>Artemisia mongolica</i>	Bactericida e Fungicida	Zou et al., 2000
Ácidos citônicos A e B	<i>Cytonaema sp</i>	<i>Quercus sp.</i>	Antivirais	Guo et al., 2008
Altenusina	<i>Alternaria sp.</i>	<i>Trixis vauthieri</i>	Ação contra <i>Trypanosoma</i> , <i>Leishmania</i> e <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Cota et al., 2008

Quadro 1 – Exemplos de metabólitos secundários produzidos por fungos endofíticos de plantas e de organismos marinhos.

(continuação)

Metabólito	Produtor	Hospedeiro (plantas de terra firme)	Ação do metabólito	Referência
(R)-Melleina	<i>Pezizula livida</i>	<i>Fagus sylvatica</i>	Ação contra <i>B. megaterium</i> , <i>E. coli</i> , <i>Ustilago violacea</i> , <i>Eurotium repens</i> e a alga <i>C. fusca</i>	Schulz et al., 1995
Tricina e flavonas glicosidas afins	<i>Neotyphodium typhnium</i>	<i>Poa ampla</i>	Ação conta as larvas do mosquito <i>Culex pipiens</i>	Ju et al., 1998
Podophyllo-toxina	<i>Phialocephala fortinii</i>	<i>Podophyllum</i> sp.	Anticancerígena e Antiviral	Stähelin; von Wartburg, 1991; Sudo et al., 1998;
Brefeldina A	<i>Eupenicillium brefeldianum</i> , <i>Aspergillus clavatus</i> e <i>Paecilomyces</i> sp.	<i>Taxus mairei</i> e <i>Torreya grandis</i>	Bactericida, Fungicida e Nematicida	Harri et al., 1963; Wang et al., 2007
Pestalofonas C e E	<i>Pestalotiopsis fici</i>	Planta chinesa não identificada	Ação contra <i>Aspergillus fumigatus</i>	Liu et al., 2009
Gamahonolida A e B	<i>E. typhina</i>	<i>Pbleum pretense</i>	Fungicida	Hiroyuki et al., 1992
6-O-methylalaternina e Alternosolanol A	<i>Ampelomyces</i> sp.	<i>Urospermum picroides</i>	Ação contra <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>M. luteus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e contra os fungos <i>C. albicans</i> e <i>C. utilis</i>	Aly et al., 2008

Quadro 1 – Exemplos de metabólitos secundários produzidos por fungos endofíticos de plantas e de organismos marinhos.

(continuação)

Metabólito	Produtor	Hospedeiro (plantas de terra firme)	Ação do metabólito	Referência
Palmarumycina CP17 e palm-arumycina CP18	<i>Edenea</i> sp.	<i>Petrea volubilis</i>	Ação contra <i>Leishmania donovani</i> e Anticancerígeno	Martínez-Luis et al., 2008
Rugulosina	<i>Hormonema dematioides</i>	<i>Abies balsamea</i>	Inseticida e Cancerígeno	Calhoun et al., 1992
Nodulisporinas A, C, D e F	<i>Nodulisporium</i> sp.	<i>Juniperus cedrus</i>	Bactericida, Fungicida e Algicida	Dai et al., 2006
Pyrocidinas A e B	<i>Acremonium zaeae</i>	<i>Zea mays</i>	Bactericida e Fungicida	Wicklow et al., 2005
Isofusidienol A e D	<i>Chalara</i> sp.	<i>Artemisia vulgaris</i>	Ação contra <i>C. albicans</i> e <i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i>	Lösger et al., 2008
Chaetoglobosinas A e C	<i>Chaetomium globosum</i>	<i>Ginkgo biloba</i>	Ação contra <i>Mucor miebei</i> e larvas de camarões	Qin et al., 2009
Chaetomugilina A e D	<i>C. globosum</i>	<i>G. biloba</i>	Ação contra larvas de camarão marinho	Qin et al., 2009
Pestalothol C	<i>Pestalotiopsis theae</i>	Planta não identificada	Inibição da replicação do HIV	Li et al., 2008b
Pentaquetidio CR377	<i>Fusarium</i> sp.	<i>Selaginella pallescens</i>	Ação contra <i>C. albicans</i>	Brady; Clardy, 2000
Ácidos xanalterico I e II	<i>Alternaria</i> sp.	<i>Sonneratia alba</i>	Ação contra <i>S. aureus</i>	Kjer et al., 2009

Quadro 1 – Exemplos de metabólitos secundários produzidos por fungos endofíticos de plantas e de organismos marinhos.

(continuação)

Metabólito	Produtor	Hospedeiro (plantas de terra firme)	Ação do metabólito	Referência
Pestalocloreto B	<i>Pestalotiopsis adusta</i>	Planta não identificada	Ação contra <i>F. culmorum</i> , <i>G. zeae</i> (anamorfo <i>F. graminearum</i>) e <i>V. albo-atrum</i>	Li et al., 2008a
Leucinostatina A	<i>Acremonium</i> sp.	<i>Taxus baccata</i>	Ação contra <i>Pythium ultimum</i> e anticancerígeno	Strobel et al., 1997
Piperina	<i>Periconiua</i> sp.	<i>Piper longum</i>	Ação contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Verma et al., 2011
Brefeldina A	<i>Phoma medicaginis</i>	<i>Medicago sativa</i> <i>M. lupulina</i>	Antibiótica; Inibidora de Apoptose em células cancerígenas	Weber et al., 2004a
Terpenoide	<i>Phomopsis</i> sp.	<i>Allamandra cathartica</i>	Bactericida	Nithya; Muthamary, 2011
Ácido 3-hidroxi propiônico	<i>Phomopsis phaseoli</i> <i>Melanconium etulinum</i>	<i>Betula pendula</i> <i>B. pubescens</i>	Nematicida	Schawarz et al., 2004
Ácido mevedínico	<i>Phomopsis</i> sp.	<i>Erythrina crista-galli</i>	Antiinflamatória	Weber et al., 2004b
Isopestacina	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	<i>Terminalia monobensis</i>	Antimicrobiana Antioxidante	Harper et al., 2003
Aspefumoidina	<i>Aspergillus fumigatus</i> CY018	<i>Cynodon dactylon</i>	Inibe o crescimento de <i>C. albicans</i>	Liu et al., 2004
Malformina A1	<i>Aspergillus tubingensis</i>	<i>Fallugia paradoxa</i>	Citotóxico	Zhan et al., 2007

Quadro 1 – Exemplos de metabólitos secundários produzidos por fungos endofíticos de plantas e de organismos marinhos.

(continuação)

Metabólito	Produtor	Hospedeiro (plantas de terra firme)	Ação do metabólito	Referência
Taxol	<i>Lasiodiplodia theobromae</i>	<i>Morinda citrifolia</i>	Anticancerígeno	Pandi et al., 2011
Lovastatina	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Taxus baccata</i>	Citotóxico	Raghunath et al., 2012
Equinocandina A	<i>Cryptosporiopsis</i> sp. <i>Pezizula</i> sp.	<i>Fagus sylvatica</i> e <i>Pinus sylvestris</i>	Ação contra <i>C. albicans</i> e <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Strobel; Daisy, 2003
Derivados da antracenediona	<i>Halorosellinia</i> SP e <i>Guignardia</i> sp.	Não informado	Anticancerígenos	Zhang et al., 2010
Criptocandina	<i>Cryptosporiopsis quercina</i>	<i>Tripterigeum wilfordii</i>	Ação contra <i>C. albicans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Trichophyton rubrum</i> e <i>T. mentagrophytes</i> , além de <i>Sclerotinia sclerotiorum</i> e <i>Botrytis cinerea</i>	Strobel; Daisy, 2003
Não informado	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	<i>Rhizophora mucronata</i> e <i>Avicennia officinalis</i>	Anticancerígeno	Joel; Bhimba, 2012
Taxol	<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Rhizophora annamalayana</i>	Anticancerígeno	Elavarasi et al., 2012
Quinonas perilenas e novos compostos	<i>Alternaria</i> sp.	<i>Sonneratia alba</i>		Kjer et al., 2009
Viriditoxina	<i>Paecilomyces variotii</i>	<i>Laguncularia racemosa</i>	Ação contra <i>S. aureus</i> e <i>Enterococcus</i> sp.	Silva et al., 2013

Ciências Agrárias/Microbiologia

Quadro 1 – Exemplos de metabólitos secundários produzidos por fungos endofíticos de plantas e de organismos marinhos.

(continuação)

Metabólito	Produtor	Hospedeiro (plantas de terra firme)	Ação do metabólito	Referência
(3,1'-didehydro-3[2''(3''',3'''-dimethyl-prop-2-enyl)-3''-indolyl-methylene]-6-methyl piperazina-2,5-diona)	<i>Penicillium chrysogenum</i>	<i>Porteresia coarctata</i>	Bactericida	Devi et al., 2012
Não informado	<i>Neurospora crassa</i>	<i>Rhizophora mucronata</i>	Bactericida	Joel;Bhimba, 2013
Derivados de betaenona e congêneres de 1,3,6,8-tetrahidroxe antraquinona	<i>Microsphaeropsis</i> sp.	<i>Aphysina aerophoba</i>	Inibidores de quinases	Brauers et al., 2000
Trichodermaerina	<i>Trichoderma erinaceum</i>	<i>Acanthaster planci</i>	Antibiótico	Xie et al., 2013
Asporyzin A, B Indoloditerpene asporyzin C Indoloditerpenes JBIR-03 emindole SB e emeniveol	<i>Aspergillus oryzae</i>	<i>Heterosiphonia japonica</i>	Ação Inseticida e Antimicrobiana	Qiao et al., 2012
Asporiergosterol	<i>Aspergillus oryzae</i>	<i>Heterosiphonia japonica</i>	Inibidor da Acetilcolinesterase	Qiao et al., 2010
Penicisteroide A	<i>Penicillium chrysogenum</i>	<i>Laurencia</i> sp.		Gao et al., 2011
[Di(2-ethyl hexayl) phthalate] e mais 9 diferentes fungisterois	<i>Penicillium brevicompactum</i>	<i>Pterocladia</i> sp.	Anticancerígenos	Mabrouk et al., 2011
1,3,8-Trihidroxy-6-methoxyantraquinona	<i>Curvularia lunata</i>	<i>Niphates olemda</i>	Ação contra <i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i>	Jadulco et al., 2002

Quadro 1 – Exemplos de metabólitos secundários produzidos por fungos endofíticos de plantas e de organismos marinhos.

(conclusão)

Metabólito	Produtor	Hospedeiro (plantas de terra firme)	Ação do metabólito	Referência
Pandangolide 3 e 4 Pandangolide 2 Cladospolide B Iso-cladospolide B	<i>Cladosporium herbarum</i>	<i>Callyspongia aerizusa</i>	Ação contra <i>B. subtilis</i> e <i>S. aureus</i>	Jadulco et al., 2001
Ácidos dictyosphaericos A e B	<i>Penicillium</i> sp.	<i>Dictyosphaeria versluyii</i>	Ação contra <i>S. aureus</i> , <i>S. faecium</i> e <i>C. albicans</i>	Bugni et al., 2004
Fusarantraquinona, fusarনা- fitoquinona A, B e C, Fusarona	<i>Fusarium</i> sp.	<i>Annella</i> sp.	Antibacteriano e Antimalárico	Trisuwan et al., 2010
Fenilumamidas B-D e o pentapeptide cóclico asperpeptide A	<i>Aspergillus</i> sp.	<i>Dichotella gemmacea</i>	Antimicrobiano	Chen et al., 2014
9-O-methylscytalol 7-desmethyl-Herbarin 8-hidroxiherbarina	<i>Corynespora</i> sp.	<i>Usnea cavernosa</i>	Possível ação anticancerígena	Paranagma et al., 2007

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados discutidos no presente trabalho comprovam a enorme importância dos fungos endofíticos como produtores de compostos biologicamente ativos, com indiscutível aproveitamento na indústria química, farmacêutica e na agricultura. A ocorrência desses organismos filamentosos mostra-se dispersa nos mais variados nichos ecológicos do mundo, fato que garante a pesquisa e a utilização de seus metabólitos pela humanidade.

No caso específico do Brasil, um acontecimento recente vem comprovar essa realidade. Por meio de um trabalho conjunto envolvendo os Ministérios do Meio Ambiente, da Ciência e Tecnologia e o Ministério da Indústria e Comércio, foi finalmente elaborado o Marco Regulatório para o acesso ao Patrimônio Genético Nacional, o qual se encontra no Congresso Nacional para discussão e aprovação. O mencionado Marco Regulatório, que incluiu, também, sugestões da Embrapa, da Fiocruz, do Inpa, do Museu Goeldi, além de diversas universidades brasileiras, permite a qualquer pesquisador brasileiro e até mesmo estrangeiro (desde que devidamente inserido em um projeto liderado por um pesquisador brasileiro), a bioprospecção de qualquer macro ou microrganismo no Brasil, sem que sofra as pesadas penas anteriormente previstas (pagamento de elevadas multas e até prisão). Para tanto, o pesquisador necessitará somente estar registrado no Ministério do Meio Ambiente, o que permitirá ao governo brasileiro a rastreabilidade dos resultados obtidos. O Projeto de Lei 7735/14, do Poder Executivo, revisa a legislação que trata de pesquisa científica e exploração do patrimônio genético de plantas e animais nativos, bem como dos conhecimentos indígenas ou tradicionais sobre propriedades e usos de plantas, extratos e outras substâncias. O projeto tramita em regime de urgência constitucional desde 11 de agosto/2014. O referido projeto se encontra ancorado em mecanismos de estímulo à pesquisa, monitoramento e rastreabilidade.

As descobertas de compostos bioativos a partir de organismos do Patrimônio Genético Brasileiro geram, no final da cadeia, menos de 1% de patentes ou de produtos industriais, número baixíssimo para um país com a maior biodiversidade do planeta.

Trabalhos conduzidos no estado do Ceará (FREIRE; GONÇALVES, 2012; CANUTO *et al.*, 2012; GONÇALVES *et al.*, 2013) demonstram a possibilidade da obtenção de compostos bioativos oriundos de fungos epifíticos e endofíticos, especialmente a partir de plantas do bioma caatinga, que está situado na área do semiárido do Nordeste brasileiro, sendo o único bioma exclusivamente nacional, com um patrimônio biológico não encontrado em nenhum outro local do planeta, cobrindo uma área em torno de 935 mil km², ocorrendo

em partes dos estados do Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Alagoas, Sergipe, Pernambuco, Bahia e até em parte de Minas Gerais. Somente no Ceará a caatinga espalha-se por uma área de 126.926 km², correspondendo a 85% da área do estado. É um bioma heterogêneo, com enorme biodiversidade e endemismos (MAIA, 2004).

A despeito da ampla biodiversidade da caatinga, pouco se conhece sobre sua população fúngica. Com relação aos fungos endofíticos no Nordeste, as informações são incipientes (MARIANO *et al.*, 1997; FREIRE; BEZERRA, 2001; SILVA *et al.*, 2006; GONÇALVES *et al.*, 2013). Em outros estados brasileiros muitos autores começam a despertar para a importância estratégica deste interessante grupo de fungos (SOUZA *et al.*, 2004; ALMEIDA *et al.*, 2005; MARINHO *et al.*, 2007; ESTEVES *et al.*, 2007; MAGALHÃES *et al.*, 2008). Duas recentes revisões nacionais destacam a importância dos endofíticos na proteção de plantas contra insetos pragas e o papel dos endofíticos em plantas tropicais (AZEVEDO *et al.*, 2000; 2002).

Não é difícil imaginar o elevado potencial de metabólitos secundários de fungos, especialmente dos endofíticos, ocorrentes em plantas desse que é o mais fragilizado bioma brasileiro. Ademais, a abundância de áreas de mangues e de organismos marinhos, especialmente algas, na costa cearense, torna o estudo dos fungos endofíticos uma área fascinante para pesquisadores interessados na bioprospecção, na descoberta e na industrialização de novos compostos bioativos.

ENDOPHYTIC FUNGI: A SOURCE OF BIOACTIVE PRODUCTS OF IMPORTANCE TO THE HUMANITY

ABSTRACT - Endophytic fungi are able to inhabit host plants and animals without causing disease and are reported to be reservoirs of metabolites that combat microbes and other pathogens. Many researches have proven that endophytic fungi are a new and potential source of novel natural products for exploitation in modern pharmaceutical industry and agriculture. It is believed that screening for antimicrobial compounds from endophytes is a promising way to overcome the increasing threat of drug resistant strains of human and plant pathogen. Antimicrobial me-

tabolites isolated from endophytes belong to diverse structural classes, including: alkaloids, peptides, steroids, terpenoids, phenols, quinones, and flavonoids. So far, a great number of novel natural products possessing antimicrobial activities have been isolated from endophytes, including alkaloids, aliphatic compounds, phenolic compounds, phenylpropanoids, polyketides, peptides and terpenoids. In this paper we discuss the importance of the endophytic fungi from plants and marine animals as well as the diverse classes of secondary metabolite they produce, the progress, challenges, and frontiers in the study of the endophyte diversity, with the ultimate goal of encouraging research on these fascinating organisms, mainly from plants occurring in the biome Caatinga, endemic to Brazil, in mangrove plants and marine algae, easily found at sea shore of Ceará State.

Key-words: Endophytic fungi. Biological activity. Bioprospection.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, C.V.; YARA, R.; ALMEIDA, M. Fungos endofíticos isolados de ápices caulinares de pupunheira cultivada in vivo e in vitro. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v.40, n.5, p.467-470, 2005.

ALY, A. H. *et al.* Bioactive metabolites from the endophytic fungus *Ampelomyces* sp. isolated from the medicinal plant *Urospermum picroides*. **Phytochemistry**, v. 69, p.1716-1725, 2008.

ALY, A. H. *et al.* Fungal endophytes from higher plants: a prolific source of phytochemicals and other bioactive natural products. **Fungal Diversity**, v. 41, p.1-16, 2010.

ARNOLD, A. E. *et al.* Are tropical fungal endophytes hyperdiverse? **Ecology Letters**, v.3, p. 267-274, 2000.

ARNOLD, A.E. Understanding the diversity of foliar fungal endophytes: progress challenges and frontiers. **Fungal Biology Reviews**, v. 21, p. 51-56, 2007.

AZEVEDO, J. L. *et al.* Endophytic microorganisms: a review on insect control and recent advances on tropical plants. **Electronic Journal of Biotechnology**, v.3, p.40-65, 2000.

AZEVEDO, J. L. *et al.* Microrganismos endofíticos e seu papel em plantas tropicais. In: AZEVEDO, J. L.; SERAFINI, L. A.; BARROS, N. M. (eds.). **Biotecnologia: avanços na agricultura e na agroindústria**. Caxias do Sul: Educ, 2002. p. 269-294.

BADER, J. *et al.* Relevance of microbial co-culture fermentations in biotechnology. **Journal of Applied Microbiology**, v. 109, p. 371-38, 2010.

BENSKY D.; GAMBLE A. **Chinese Herbal Medicine: Materia Medica**, Revised Edition. Seattle, WA: Eastland Press; 1993.

BENTLEY, R. Microbial secondary metabolites play important roles in medicine; prospects for discovery of new drugs. **Perspectives in Biology and Medicine**, v.40, n.3, p. 364-394.1997.

BERDY, J. Are actinomycetes exhausted as a source of secondary metabolite? **Proceedings** of the 9th International Symposium on the Biology of Actinomycetes. New York: Allerton Press, 1995, p. 3-23.

BERDY, J. Bioactive microbial metabolites. **The Journal of Antibiotics**, v. 58, n. 1, p. 1-6, 2005.

BETINA, V. **The chemistry and biology of antibiotics**. Amsterdam: Elsevier. 590 p. 1983.

BHARATHIDASAN, R.; PANEERSELVAM, A. Isolation and identification of endophytic fungiform *Avicenia marina* in Ramanathapuram District, Karankadu, Tamilnadu, India. **European Journal of Experimental Biology**, v. 1, n.3, p. 31-36, 2011.

Ciências Agrárias/Microbiologia

BLANKENSHIP, J. D. *et al.* Production of loline alkaloids by the grass endophyte, *Neotyphodium uncinatum*, in defined media. **Phytochemistry**, v. 58, p. 395-401, 2001.

BLUNT, J. W. *et al.* Marine natural products. **Natural Products Reports**, v.31, p. 160- 258, 2014.

BOOPATHY, N. S.; KATHIRESAM, K. “Anticancer drugs from marine flora: An Overview”. **Journal of Oncology**, v. 2010, p.1-18, 2010.

BRADY, S. F.; CLARDY, J. CR377, a new pentaketide antifungal agent isolated from an endophytic fungus. **Journal of Natural Products**, v.63, p.1447-1448, 2000.

BRAUERS G. *et al.* Anthraquinones and betaenone derivatives from the sponge-associated fungus *Microsphaeropsis* species: novel inhibitors of protein kinases. **Journal of Natural Products**, v. 63, n. 6, p. 739-745, 2000.

BUGNI, T. S. *et al.* Dictyosphaeric acids A and B: new decalactones from an undescribed *Penicillium* sp. obtained from the alga *Dictyosphaeria versluyii*. **Journal of Natural Products**, v.67, p.1396-1399, 2004.

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

CALHOUN, L. A. *et al.* Metabolites toxic to spruce budworm from balsam fir needle endophytes. **Mycological Research**, v.96, p. 281-286, 1992.

CANUTO, K. M. *et al.* **Fungos endofíticos**: perspectiva de descoberta e aplicação de compostos bioativos na agricultura.

Fortaleza: Embrapa Agroindústria Tropical. 2012. 34 p. (Embrapa Agroindústria Tropical. Documentos, 154).

CARROLL, G. C.; PETRINI, O. Patterns of substrate utilization by some endophytes from coniferous foliage. **Mycologia**, v.75, p.53-63, 1983.

CHAEPRASERT, S. *et al.* Endophytic fungi from mangrove plant species of Thailand: their antimicrobial and anticancer potentials. **Botanica Marina**, v.53, n.6, p. 555-564, 2010.

CHEN, B.D. *et al.* The arbuscular mycorrhizal fungus *Glomus mosseae* gives contradictory effects on phosphorus and arsenic acquisition by *Medicago sativa* Linn. **Science of the Total Environment**, v.379, p. 226-234, 2007

CHEN, M. *et al.* Lumazine peptides penilumamides B–D and the cyclic pentapeptide asperpeptide A from a gorgonian-derived *Aspergillus* sp. fungus. **Journal of Natural Products**, v. 77, n.7, p. 1601-1606, 2014.

COHEN, S. D. Host Selectivity and genetic variation of *Discula umbrinella* isolates from two oak species: analyses of intergenic spacer region sequences of ribosomal DNA. **Microbial Ecology**, v.52, p. 463-469, 2006.

COTA, B. B. *et al.* Altenusin, a biphenyl isolated from the endophytic fungus *Alternaria* sp., inhibits trypanothione reductase from *Trypanosoma cruzi*. **FEMS Microbiology Letters**, v.285, p.177-182, 2008.

DAI, J. *et al.* Metabolites from the endophytic fungus *Nodulisporium* sp. from *Juniperus cedre*. **European Journal of Organic Chemistry**, v.15, p. 3498-3506, 2006.

DEMAIN, A. L.; FANG, A. The natural functions of secondary metabolites. **Advances in Biochemical Engineering, Biotechnology**, v.69, p. 1-39, 2000.

DETTRAKUL, S. *et al.* Antimycobacterial pimarane diterpenes from the fungus *Diaporthe* sp. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v.13, p.1253-1255, 2003.

DEVI, P. *et al.* Isolation and characterization of antibacterial compound from a mangrove-endophytic fungus, *Penicillium chrysogenum* MTCC 5108. **Indian Journal of Microbiology**, v.52, n.4, p. 617- 623, 2012.

ELAVARASI, A.; RATHNA, G. S.; KALAISELVAM, M. Taxol producing mangrove endophytic fungi *Fusarium oxysporum* from *Rhizophora annamalayana*. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v,2, p.1081-1085, 2012.

ESTEVES, D. *et al.* Fungos endofíticos como mediadores na relação entre *Baccharis dracunculifolia* e herbívoros no Parque Nacional da Serra do Cipó. MG. In: CONGRESSO DE ECOLOGIA DO BRASIL, 8., 2007, Caxambu. **Anais...** Caxambu: Set., 2007.

FEHÉR, M.; SCHMIDT, J. M. Property distributions: differences between drugs, natural compounds and molecules from combinatorial chemistry. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, v.43, p. 218-227, 2003.

FINDLAY, J. A. *et al.* Insect toxins from an endophytic fungus from Wintergreen. **Journal of Natural Products**, v.60, p. 1214-1215, 1997

FITTON, J. H. Antiviral properties of marine algae. Section 9. Advances in applied phycology utilization. In: CRICHLEY, A. T.; OHNO, M.; LARGO, D. B. **World Seaweed Resources**, an

Authoritative Reference System. Amsterdam, ETI Bioinformatics, 2006.

FREIRE, F. C. O.; BEZERRA, J. L. Foliar endophytic fungi of Ceará State (Brazil): a preliminary study. **Summa Phytopathologica**, v.27, n.3, p. 304-308, 2001.

FREIRE, F. C. O.; GONÇALVES, F. J. T. A diversidade microbiológica da caatinga cearense. **Essentia**, v. 14, n. 1, p. 11-34, 2012.

GAO, S-S. *et al.* Secondary metabolites from a marine-derived endophytic fungus *Penicillium chrysogenum* QEN-24S. **Marine Drugs**, v.9, p.59-70, 2011.

GIERL, A.; FREY, M. Evolution of benzoxazinone biosynthesis and indole production in maize. **Planta**, v. 213, p.493-498, 2001.

GONÇALVES, F. J. T. **Espécies de Botryosphaeriaceae endofíticas de plantas da caatinga do estado do Ceará.** Tese (Doutorado em Fitopatologia) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2014, 112p.

GONÇALVES, F. J. T.; FREIRE, F. C. O.; LIMA, J. S. Fungos endofíticos e seu potencial como produtores de compostos bioativos. **Essentia**, v. 15, n. 1, p. 71-92, 2013.

GUO, L. *et al.* Chemical composition, antifungal and antitumor properties of ether extracts of *Scapania verrucosa* Heeg. and its endophytic fungus *Chaetomium fusiforme*. **Molecules**, v. 13, p. 2114-2125, 2008.

HARPER, J. K. *et al.* Pestacin; a 1-3dihydroisobenzofuran from *Pestalotiopsis microspore* possessing antioxidant and antimycotic activities. **Tetrahedron**, v. 59, n. 14, p. 2471-2476, 2003.

HARRI, E. *et al.* Über die isolierung der stoffwechselprodukte aus *Penicillium brefeldianum* Dodge. **Helvetica Chimica Acta**, v. 46, p.1235-1244, 1963.

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

HAWKSWORTH, D.L. The magnitude of fungal diversity: the 1.5 million species estimate revisited. **Mycological Research**, v.105, p.1422-1432, 2001.

HIROYUKI, K. *et al.* Gamahonolides A, B, and gamahorin, novel antifungal compounds from stromata of *Epichloe typhina* on *Phleum pratense*. **Bioscience Biotechnology and Biochemistry**, v.56, p.1096-1099, 1992.

HOFFMEISTER, D.; KELLER, N.P. Natural products of filamentous fungi: enzymes, genes, and their regulation. **Natural Product Reports**, v. 24, p.393–416, 2007.

HORN, W. S. *et al.* Phomopsichalasin, a novel antimicrobial agent from an endophytic *Phomopsis* sp. **Tetrahedron**, 51, 3969–3978. 1995.

IMMETHUM, C.M. *et al.* Microbial production of isoprenoids enabled by synthetic biology. **Frontiers in Microbiology**, v.4, 8 p. 2013.

ISAKA, M. *et al.* Eremophilane type sesquiterpenes from the fungus *Xylaria* sp. BCC 21097. **Journal of Natural Products**, v.73, p.683-687, 2010.

JADULCO, R. *et al.* New Metabolites from Sponge-Derived Fungi *Curvularia lunata* and *Cladosporium herbarum*. **Journal of Natural Products**, v.65, 730-733, 2002.

JADULCO, R. *et al.* New macrolides and furan carboxylic acid derivative from the sponge-derived fungus *Cladosporium herbarum*. **Journal of Natural Products**, v. 64, n. 4, p. 527-530, 2001.

JALGAONWALA, R. E.; MOHITE, B. V.; MAHAJAN, R. T. A review: natural products from plant associated endophytic fungi. **Journal of Microbiology and Biotechnology Research**, v.1, n.2, p.1-32, 2011.

JANSO, J. E. *et al.* *Penicillium dravuni*, a new marine-derived species from an alga in Fiji. **Mycologia**, v. 97, n.2, p. 444–453, 2005.

JENSEN, P. R.; FENICAL, W. Marine microorganisms and drug discovery: “Current status and future potential” In: FUSEYANI, N. (ed). **Drugs from the sea**. Basel, Switzerland: S.Kruger Publishing, p. 6-29, 2000.

JOEL, E. L.; BHIMBA, B. V. Fungi from mangrove plants: their microbial and anticancer potentials. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.4, n.3, p.139-142, 2012.

JOEL, E.L.; BHIMBA, B.V. Biological activity of secondary metabolites isolated from mangrove fungi *Neurospora crassa*. **Journal of Environmental Biology**, v.34, n. 4, 729-732, 2013.

JONES, E. B. G.; STANLEY, S. J.; PINRUAN, U. Marine endophytes sources of new chemical natural products: a review. **Botanical Marine**, v. 51, n. 3, p. 163- 170, 2008.

JU, Y.; SACALIS, J. N.; STILL, C. C. Bioactive flavonoids from endophyte-infected blue grass (*Poa ampla*). **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v.46, p.3785-3788, 1998.

KLIESLICH, K. Production of drugs by microbial biosynthesis and biotransformation. Possibilities, limits and future developments (1st communication). **Arzneimittelforschung**, v. 36, n. 4, p.774-778, 1986.

KIM, S. *et al.* Periconicins, two new fusicoccane diterpenes produced by an endophytic fungus *Periconia* sp. with antibacterial activity. **Journal of Natural Products**, v.67, p.448-450, 2004.

KJER, J. *et al.* Methods for isolation of marine-derived endophytic fungi and their bioactive secondary products. **Nature Protocols**, v.5, n.3, p.479-490, 2010.

KJER, J. *et al.* Xanalteric acids I and II and related phenolic compounds from an endophytic *Alternaria* sp. isolated from the mangrove plant *Sonneratia alba*. **Journal of Natural Products**, v.72, p. 2053-2057, 2009.

KOHLMEYER, J.;VOLKMANN-KOHLMEYER, B. Fungi from coral reefs: a commentary. **Mycological Research**, v. 107, n.4, p. 386-387, 2003.

KOHLMEYER, J.;VOLKMANN-KOHLMEYER, B. Two Ascomycotina from coral reefs in the Caribbean and Australia. **Cryptogamic Botany**, v. 2, p. 367-374, 1992.

KUMALA, S., R.; SUDARMONO, U.P.; KARDONO, L.B.S. Cytotoxic secondary metabolites from fermentation broth of *Brucea javanica* endophytic fungus 1.2.11. **Research Journal of Microbiology**, v.2, n.8, p. 625-631, 2007.

- KUSARI, S.; HERTWECK, C.; SPITELLEN, M. Chemical ecology of endophytic fungi: origins of secondary metabolites. **Chemistry and Biology**, v. 19, p.792-798, 2012.
- LI, E. *et al.* Pestalachlorides A– C, antifungal metabolites from the plant endophytic fungus *Pestalotiopsis adusta*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v.16, p.7894-7899, 2008.
- LI, H. *et al.* Peniphenones A–D from the mangrove fungus *Penicillium dipodomycicola* HN4-3A as inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* phosphatase MptpB. **Journal of Natural Products**, v. 77, p.800-806, 2014.
- LI, Q.; WANG, G. Diversity of fungal isolates from three Hawaiian marine sponges. **Microbiological Research**, v.164, p.233-241, 2006.
- LIN, Y. *et al.* Five unique compounds colon xyloketales from mangrove fungus *Xylaria* sp. from the south China sea coast. **Journal of Organic Chemistry**, v. 66, p.6252-6256, 2001.
- LIU, J.Y. *et al.* *Aspergillus fumigatus* CY018, an endophytic fungus in *Cynodon dactylon* as a versatile producer of new and bioactive metabolites. **Journal of Biotechnology**, v. 114, n. 3, p. 279-287, 2004.
- LIU, L. *et al.* Pestalofones A–E, bioactive cyclohexanone derivatives from the plant endophytic fungus *Pestalotiopsis fici*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v.17, p.606-613, 2009.
- LÖSGEN, S. *et al.* Isofusidienols: novel chromone-3-oxepines produced by the endophytic fungus *Chalara* sp. **European Journal of Organic Chemistry**, v.2008, p.698-703, 2008.
- LU, H. *et al.* New bioactive metabolites produced by *Colletotrichum* sp., an endophytic fungus in *Artemisia annua*. **Plant Science**, v.151, p. 67-73, 2000.

MABROUK, A.M. *et al.* **Physiological studies on some biologically active secondary metabolites from marine-derived fungus *Penicillium brevicompactum***. Disponível em www.Gate2Biotech.com, v.1, n.1, p.1-15, 2011.

MAGALHÃES, W.C.S. *et al.* Diversidade de fungos endofíticos em candeia *Eremanthus erythropappus* (DC.) MacLeish. **Cerne**, v. 14, n.3, p. 267-273, 2008.

MAIA, Gerda Nickel. **Caatinga: árvores e arbustos e suas utilidades**. São Paulo: D&Z Computação Gráfica e Editora, 2004.

MARIA, G. L.; SRIDHAR, K. R.; RAVIRAJA, N. S. Antimicrobial and enzyme activity of mangrove endophytic fungi of southwest coast of India. **Journal of Agricultural Technology**, v.1, p. 67-80, 2005.

MARIANO, R.L.R. *et al.* Levantamento de fungos endofíticos e epifíticos em folhas de coqueiro no Nordeste do Brasil. I. Frequência da população fúngica e feito da hospedeira. **Agrotropica**, v. 9, n.3, p. 127-134, 1997.

MARINHO, A.M.R. *et al.* Biologically active polyketides produced by *Penicillium janthinellum* isolated as an endophytic fungus from fruits of *Melia azedarach*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 16, n. 2, p. 280 - 283, 2005.

MÁRQUEZ, L. M. *et al.* A virus in a fungus in a plant: Three-way symbiosis required for thermal tolerance. **Science**, v. 315, p. 513-517, 2007.

MARTÍNEZ-LUIS, S. *et al.* Antileishmanial constituents of the Panamanian endophytic fungus *Edenia* sp. **Journal of Natural Products**, v.71, p. 2011-2014, 2008.

MATHAN, S. *et al.* Isolation of endophytic fungi from marine algae and its bioactivity. **International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 1, p. 45 – 49, 2013.

MITTERMEIER, R. A. *et al.* **Hotspots**: earth's biologically richest and most endangered Terrestrial ecoregions. Cemex, Mexico, p. 123-130, 1999.

MOHANTA, J.; TAYUNG, K.; MOHAPATRA, U. Antimicrobial potentials of endophytic fungi inhabiting three ethno-medicinal plants of Similipal Biosphere Reserve, India. **The Internet Journal of Microbiology**. v. 5, n. 2, 2007.

MORRISON-GARDINER, S. Dominant fungi from Australian coral reefs. **Fungal Diversity**, v.9, p.105-121, 2002.

MOUSA, W. K.; RAIZADA, M. N. The diversity of anti-microbial secondary metabolites produced by fungal endophytes: an interdisciplinary perspective. **Frontiers in Microbiology**, v. 4, p.18 , 2013.

NITHYA, K.; MUTHUMARY, J. Bioactive metabolite produced by *Phomopsis* sp. an endophytic fungus in *Allamandra cathartica* Linn. **Recent Research in Science and Technology**, v.3, n. 3, p. 44-48, 2011.

OSBOURN, A. Secondary metabolic gene clusters: evolutionary toolkits for chemical Innovation. **Trends in Genetics**, v. 26, n.10, p. 449-459, 2010.

OSBOURN, A. E.; FIELD, B. Operons. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v.66, p. 3755-3775, 2009.

OWEN, N.L.; HUNDLEY, N. Endophytes--the chemical synthesizers inside plants. **Science Progress**, v. 87, n. 2, p. 79-99, 2004.

PANDI, M. *et al.* 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**, v. 10, n. 8, p. 1428-1435, 2011.

PARANAGAMA, P.A. *et al.* Heptaketides from *Corynespora* sp. inhabiting the cavern beard lichen, *Usnea cavernosa*: first report of metabolites of an endolichenic fungus. **Journal of Natural Products**, v.70, n.11, p. 1700-1705, 2007.

PATHER, S. **Marine biotechnology**: evaluation and development of methods for the discovery of natural products from fungi. M.Sc. Dissertation, Rhodes University, USA, 101 p., 2004.

PETRINI, O. Taxonomy of endophytic fungi in aerial plant tissues. In: FOKKEMA, N.J.; HUEVAL, V.D. (eds.). **Microbiology of the Phyllosphere**. Cambridge, UK, Cambridge University Press, p.175-187, 1986.

PETRINI, O. *et al.* Ecology, metabolite production and substrate utilization in endophytic fungi. **Natural Toxins**, v.1, p.185-196, 1992.

PONGCHAROEN, W. *et al.* Pimarane diterpene and cytochalasin derivatives from the endophytic fungus *Eutypella scoparia* PSU-D44. **Journal of Natural Products**, v.69, p.856-858, 2006.

PONGCHAROEN, W. *et al.* Metabolites from the endophytic fungus *Xylaria* sp. PSU-D14. **Phytochemistry**, v.69, p.1900-1902, 2008

QIAO, M. F. *et al.* Indoloditerpenes from an algicolous isolate of *Aspergillus oryzae*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v.20, n. 19, p. 5677-5680, 2010.

QIAO, M. F. *et al.* Asporergosterol, a new steroid from an algicolous isolate of *Aspergillus oryzae*. **Natural Products Communications**, v.5, n.10, p. 1575-1578, 2012.

QIN, J.C. *et al.* Bioactive metabolites produced by *Chaetomium globosum*, an endophytic fungus isolated from *Ginkgo biloba*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v.19, p.1572-1574, 2009.

RAGHUNATH, R. *et al.* Production and cytotoxicity studies of lovastatin from *Aspergillus niger* PN2 an endophytic fungus isolated from *Taxus baccata*. **Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology**, v.3, p. 342-351, 2012.

RATEBAB, M.E.; EBEL, R. Secondary metabolites of fungi from marine habitats. **Natural Product Reports**, v. 28, p. 290-344, 2011.

RAVIJARA, N.S; SRIDHAR, K.R; BARLOCHER, F. Endophytic aquatic hyphomycetes of roots of plantation crops and ferns from India. **Sydowia**, v.48, p.152-160, 1996.

RAVIRAJA, N. S.; MARIA, G. L.; SRIDHAR, K. R. Antimicrobial evaluation of endophytic fungi inhabiting medicinal plants of the Western Ghats of India. **Engineering in Life Sciences**, v. 6, n. 5, p. 515-520, 2006.

REDECKER, D.; KODNER, R.; GRAHAM, L.E. Glomalean fungi from the Ordovician. **Science**, v.289, p. 1920-1921, 2000.

REDMAN R. S., DUNIGAN D. D., RODRIGUEZ R. J. Fungal symbiosis from to mutualism to parasitism: who controls the outcome, host or invader? **New Phytologist**, v.151, n. 6, p. 705-716, 2001.

RENNER, S. S.; BELLOT, S. Horizontal gene transfer in eukaryotes:fungi-to-plant and plant-to-plant transfers of organellar DNA. **Advances in Photosynthesis and Respiration**, v.35, p. 223-235, 2012.

RICHARDS, T. A. *et al.* Gene transfer into the fungi. **Fungal Biology Reviews**, v. 25, p. 98-110, 2011.

RICHARDS, T. A. *et al.* Phylogenomic analysis demonstrates a pattern of rare and ancient horizontal gene transfer between plants and fungi. **The Plant Cell**, v. 21, p.1897-1911, 2009.

RODRIGUEZ, R. J. *et al.* Fungal endophytes: diversity and functional roles. **New Phytologist**, v.182, p. 314-330, 2009.

RODRIGUEZ, R.; REDMAN, R. More than 400 million years of evolution and some plants still can't make it on their own: plant stress tolerance via fungal symbiosis. **Journal of Experimental Botany**, v.59, p. 1109-1114, 2008.

ROWAN, D. D. Lolitrems, peramine and paxilline – mycotoxins of the ryegrass endophyte interaction. **Agriculture, Ecosystem and Environment**, v. 44, p.103-122, 1993.

RUKACHAISIRIKUL, V. *et al.* Metabolites from the endophytic fungus *Phomopsis* sp. PSU-D15. **Phytochemistry Letters**, v. 69, p.783-787, 2008.

SACHIN, N. *et al.* Do endophytic fungi possess pathway genes for plant secondary metabolites? **Current Science**, v.104, n. 2, p. 178 - 182, 2013.

- SAIKKONEN, K. *et al.* Fungal endophytes: A continuum of interactions with host plants. **Annual Review of Ecology and Systematics**, v.29, p.319-343, 1998.
- SCHARDL, C. L. The epichloae, symbionts of the grass subfamily Poöideae. **Annals of the Missouri Botanical Garden**, v.97, p.646-665, 2010.
- SCHERLACH, K.; HERTWECK, C. Triggering cryptic natural product biosynthesis in microorganisms. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v.7, p.1753-1760. 2009.
- SCHMIT, J. P.; MUELLER, G. M. An estimate of the lower limit of global fungal diversity. **Biodiversity and Conservation**, v.16, p. 99-111, 2007.
- SCHULZ, B. *et al.* Biologically active secondary metabolites of endophytic *Pezizula* species. **Mycological Research**, v.99, p.1007-1015, 1995.
- SCHULZ, B.; BOYLE, C. The endophytic continuum. **Mycological Research**, v.109, n.6, p. 661-686, 2005.
- SCHULZ, B. *et al.* Endophytic fungi: a source of novel biologically active secondary metabolites. **Mycological Research**, v. 106, n.9, p. 996-1104, 2002.
- SCHWARZ, M. *et al.* 3-Hydroxypropionic acid as a nematicidal principle in endophytic fungi. **Phytochemistry**, v.65,n.15, p.2239-2245, 2004.
- SILVA, G. H. *et al.* Citocalasinas produzidas por *Xylaria* sp., um fungo endofítico de *Piper aduncum* (piperaceae). **Química Nova**, v. 33, n. 10, p. 2038-2041, 2010.

SILVA, R.L.O. *et al.* Fungos endofíticos em *Annona* spp.: isolamento, caracterização enzimática e promoção do crescimento em mudas de pinha (*Annona squamosa* L.). **Acta Botânica Brasileira**, v. 20, n. 3, p. 649- 655, 2006.

SILVA, M.R.O. *et al.* Viriditoxin, an antibacterial substance produced by mangrove endophytic fungus *Paecilomyces variotii*. In: MÉNDEZ-VILAS, A. (ed.). Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education. Section: Antimicrobial natural products. **Biocontrol**, p. 1406- 1411, v.2, Formatex Research Center, 2013.

SINGH, M. P. *et al.* Biological activity of guanacastepene, a novel diterpenoid antibiotic produced by an unidentified fungus CR115. **Journal of Antibiotics**, v.53, p. 256-261, 2000.

SMITH, G.W. *et al.* Caribbean sea-fan mortalities. **Nature**, v. 383, p. 487, 1996.

SOUVIK, K.; SPITELLER, M. Metabolomics of endophytic fungi producing associated plant secondary metabolites: progress, challenges and opportunities. In: ROESSNER, U. (ed.). **Metabolomics of endophytic fungi producing associated plant secondary metabolites progress challenge**. Available from :<http://www.intechopen.com/books/metabolomics/>, 2012.

SOUZA, A.Q.L. *et al.* Atividade antimicrobiana de fungos endofíticos isolados de plantas tóxicas da Amazônia: *Palicourea longiflora* (Aubl.) Rich e *Strychnos cogens* Bentham. **Acta Amazonica**, v. 34, n.2, p. 185-195, 2004.

STÄHELIN, H. F.; VON WARTBURG, A. The chemical and biological route from podophyllotoxin glucoside to etoposide: ninth Cain memorial award lecture. **Cancer Research**, v.51, p.5-15, 1991.

STANLEY, S. J. Observation on the seasonal occurrence of marine endophytic and parasitic fungi. **Canadian Journal of Botany**, v.70, p. 2089-2096, 1992.

STIERLE, A.; STROBEL, G.; STIERLE, D. Taxol and taxane production by *Taxomyces andreanae*, an endophytic fungus of pacific yew. **Science**, v.260, p.214-216,1993.

STROBEL, G. A. Endophytes as sources of bioactive products. **Microbes and Infection**, v. 5, n. 6, p. 535-544, 2000.

STROBEL, G. A., TORCZYNSKI, R., AND BOLLON, A. *Acremonium* sp. – a leucinostatin A producing endophyte of European yew (*Taxus baccata*). **Plant Science**, v.128, p. 97-108, 1997.

STROBEL, G. *et al.* Natural products from endophytic microorganisms. **Journal of Natural Products**, v. 67, p. 257-268, 2004.

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

STROHL, W. R. **Drugs and the Pharmaceutical Sciences**. Taylor & Francis Group, USA, 860 p.vol. 82, 1997.

STROHL,W.R. Biochemical engineering of natural product biosynthesis pathways. **Metabolic Engineering**, v.9, n.1, p. 4-14, 2001.

SUDO, K. *et al.* Inhibitory effects of podophyllotoxin derivatives on Herpes simplex virus replication. **Antiviral Chemistry and Chemotherapy**, v.9, p.263-267, 1998.

SUPRIYA, J.; YOGESH, C. Marine: the ultimate source of bioactives and drug metabolites. **International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy**, v. 1, n. 1, p.55-62, 2010.

SURYANARAYANAN, T. S.; MURALL, T. S; VENKATESAN, G. Occurrence and distribution of fungal endophytes in tropical forests across a rainfall gradient. **Canadian Journal of Botany**, v.80, p. 818-826, 2002.

SWAMINATHAN, S. *et al.* CYP76M7 is an ent-cassadiene C11a-hydroxylase defining a second multifunctional diterpenoid biosynthetic gene cluster in rice. **Plant Cell**, v. 21, p. 3315–3325, 2009.

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

TENGURIA, R. K.; KHAN, F. N.; QUERESHI, S. Endophytes - mines of pharmacological therapeutics. **World Journal of Science and Technology**, v.1, p.127-149, 2011.

TRISUWAN, K. *et al.* Anthraquinone, cyclopentanone, and naphthoquinone derivatives from the sea fan-derived fungi *Fusarium* spp. PSU-F14 and PSU-F135. **Journal of Natural Products**, v. 73, p.1507-1511, 2010.

TURGEON, B. G.; BUSHLEY, K. E. Secondary metabolism. In: BORKOVICH, K.; EBBOLE, D. (eds.). **Cellular and molecular biology of filamentous fungi**. American Society of Microbiology. p. 376-395, 2010.

VERMA, V.C. *et al.* Piperine production by endophytic fungus *Periconia* sp. isolated from *Piper longum* L. **The Journal of Antibiotics**, v.64, p. 427-431, 2011.

WANG, F. *et al.* Antimicrobial potentials of endophytic fungi residing in *Quercus variabilis* and brefeldin A obtained from *Cladosporium* sp. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v.23, p.79–83, 2007.

WEBER, D. *et al.* Phomol, a new antiinflammatory metabolite from an endophyte of the medicinal plant *Erythrina crista-galli*. **Journal of Antibiotics**, v.57, p. 559-563, 2004.

WEBER, R. W. *et al.* Brefeldin A production by *Phoma medicaginis* in dead pre-colonized plant tissue: a strategy for habitat conquest? **Mycological Research**, v.108, p.662-671, 2004.

WICKLOW, D. T. *et al.* A protective endophyte of maize: *Acremonium zeae* antibiotics inhibitory to *Aspergillus flavus* and *Fusarium verticillioides*. **Mycological Research**, v.109, p. 61, 2005

WIJERATNE, E. M. K. *et al.* Maximizing chemical diversity of fungal metabolites: biogenetically related heptaketides of the endolichenic fungus *Corynespora* sp. **Journal of Natural Products**, v.73, p. 1156-1159, 2010.

WILSON, D. Endophyte-the evolution of a term, and clarification of its use and definition. **Oikos**, v.73, p.274-276, 1995.

XIE, Z. L. *et al.* Trichodermaerin, a new diterpenoid lactone from the marine fungus *Trichoderma erinaceum* associated with the sea star *Acanthaster planci*. **Natural Product Communications**, v.8, n. 1, p. 67-68, 2013.

YOSHIHARA, T. *et al.* Three fungitoxic cyclopentanoid sesquiterpenes from stromata of *Epichloe typhina*. **Tetrahedron Letters**, v.26, p.5551-5554, 1985.

YU, H. *et al.* Recent developments and future prospects of antimicrobial metabolites produced by endophytes. **Microbiological Research**, v.165, p. 437-449, 2010.

YUAN, L. *et al.* Labdane and tetranorlabdane diterpenoids from *Botryosphaeria* sp. MHF, an endophytic fungus of *Maytenus hookeri*. **Helvetica Chimica Acta**, v.92, p.1118-1125, 2009.

ZANARDI, L. M. *et al.* Sesquiterpenoides produzidos pelo fungo *Phomopsis cassiae* com atividade antifúngica e inibidora de acetilcolinesterase. **Química Nova**, v.35, n. 11, p. 233-2236, 2012.

ZHAN, L. *et al.* Asperpyrone D and other metabolites of the plant-associated fungal strain *Aspergillus tubingensis*. **Phytochemistry**, v. 68, p. 368-372, 2007.

ZHANG, J-Y. *et al.* Anthracenedione derivatives as anticancer agents isolated from secondary metabolites of the mangrove endophytic fungi. **Marine Drugs**, v.8, p. 1469-1481, 2010.

ZHAO, J. *et al.* Antimicrobial metabolites from the endophytic fungus *Pichia guilliermondii* isolated from *Paris polyphylla* var. *yunnanensis*. **Molecules**, v.5, n.11, p.7961-7970, 2000.

ZOU, W. X. *et al.* Metabolites of *Colletotrichum gloeosporioides*, an endophytic fungus in *Artemisia mongolica*. **Journal of Natural Products**, v.63. n.11, p.1529-1530, 2000.