

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 17/12/2021.

MARCELO RODRIGUES DE AMORIM

Bioprospecção de fungos endofíticos *Paraphaeosphaeria sporulosa* e *Cochliobolus eragrostidis* isolados de *Paepalanthus planifolius* (Eriocaulaceae) e estudo epigenético de *Aspergillus terreus*

Tese apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Química.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lourdes Campaner dos Santos

Araraquara
2019

FICHA CATALOGRÁFICA

A524b	<p>Amorim, Marcelo Rodrigues de</p> <p>Bioprospecção de fungos endofíticos <i>Paraphaeosphaeria sporulosa</i> e <i>Cochliobolus eragrostidis</i> isolados de <i>Paepalanthus planifolius</i> (Eriocaulaceae) e estudo epigenético de <i>Aspergillus terreus</i> / Marcelo Rodrigues de Amorim. – Araraquara: [s.n.], 2019</p> <p>157 p.: il.</p> <p>Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química</p> <p>Orientador: Lourdes Campaner dos Santos</p> <p>1. Fungos endofíticos. 2. Metabólitos. 3. Epigenética. 4. Serra do Cipó. 5. Eriocaulaceae. I. Título.</p>
-------	---

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: "Bioprospecção de fungos endofíticos *Paraphaeosphaeria sporulosa* e *Cochliobolus eragrostidis* isolados de *Paepalanthus planifolius* (Euriocaulaceae) e estudo epigenético de *Aspergillus terreus*"

AUTOR: MARCELO RODRIGUES DE AMORIM

ORIENTADORA: LOURDES CAMPANER DOS SANTOS


Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:

Prof.^a Dr.^a LOURDES CAMPANER DOS SANTOS
Departamento de Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara 


Prof.^a Dr.^a CINTIA DUARTE DE FREITAS MILAGRE
Departamento de Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara


Prof. Dr. IAN CASTRO GAMBOA
Departamento de Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Prof. Dr. ROBERTO GOMES DE SOUZA BERLINCK 
Departamento de Química / Instituto de Química - USP - São Carlos

Prof. Dr. JOÃO MARCOS BATISTA JUNIOR 
Instituto de Ciência e Tecnologia / Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São José dos Campos

Araraquara, 17 de dezembro de 2019

SÚMULA CURRICULAR

DADOS PESSOAIS:

Nome: Marcelo Rodrigues de Amorim

Naturalidade: Sertãozinho – SP

Nacionalidade: Brasileiro

E-mail: marceloamorim.unesp@gmail.com

FORMAÇÃO ACADÊMICA:

Bacharelado em Química Tecnológica

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP,

Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Campus Araraquara

Local: Araraquara - SP

Período: 2009-2013

Mestrado em Química

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP,

Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Campus Araraquara

Local: Araraquara - SP

Período: 2013-2015

Doutorado em Química

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP,

Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Campus Araraquara

Local: Araraquara - SP

Período: 2015-2019

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lourdes Campaner dos Santos

Com período sanduíche (2018-2019) na Universidade do Arizona, Tucson/AZ, Estados Unidos da América, sob supervisão do Prof. Dr. Leslie A. A. Gunatilaka.

BOLSAS CONCENDIDAS:

Bolsista de Iniciação Científica – FAPESP (2010-2012)

Título do Projeto: Estudo químico de *Tonina fluviatilis* Aubl. (Eriocaulaceae).

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lourdes Campaner dos Santos

Bolsista de Mestrado – CAPES (2013-2015)

Título do Projeto: Prospecção química dos metabolitos produzidos pelos fungos endofíticos associados aos capítulos de *Paepalanthus planifolius* e estudo fitoquímico de *Paepalanthus planifolius* (Eriocaulaceae).

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lourdes Campaner dos Santos

Co-Orientadora: Prof^a. Dr^a. Angela Regina Araujo

Bolsista de Doutorado – FAPESP (2015-2019)

Título do Projeto: Prospecção química e biológica dos fungos endofíticos associados à *Paepalanthus planifolius* (Eriocaulaceae).

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lourdes Campaner dos Santos

Bolsista de Estágio de Pesquisa no Exterior – FAPESP (2018-2019)

Título do Projeto: Epigenetic modifiers: extending the metabolic diversity of endophytic fungi.

Supervisor: Prof. Dr. Leslie A. A. Gunatilaka

PUBLICAÇÕES:

Artigos científicos publicados:

BOTERO, W. B.; **AMORIM, M. R.**; PLACERES, M. C. P.; CARLOS, I. Z.; SANTOS, L. C. Aromatic poliketides and macrolides from *Microsphaeropsis arundinis*. Journal of the Brazilian Chemical Society, v. 31, n. 2, p. 364-369, 2020.

AMORIM, M. R.; HILÁRIO, F.; SANTOS, F.; BATISTA, J.; BAUAB, T.; ARAÚJO, A. R.; CARLOS, I. Z.; VILEGAS, W.; SANTOS, L. New benzaldehyde and benzopyran compounds from the endophytic fungus *Paraphaeosphaeria* sp. F03 and their antimicrobial and cytotoxic activities. Planta Medica, v. 85, p. 957-964, 2019.

AMORIM, M. R.; HILÁRIO, F.; SANO, P.; BAUAB, T.; SANTOS, L. C. Antimicrobial Activity of *Paepalanthus planifolius* and its major components against selected human pathogens. Journal of the Brazilian Chemical Society, v. 29, p. 766-774, 2018.

AMORIM, M. R.; SOMENSI, A.; ARAUJO, A. R.; BONIFÁCIO, B. V.; BAUAB, T. M.; SANTOS, L. C. Compounds of *Anthostomella brabeji*, an endophytic fungus isolated from *Paepalanthus planifolius* (Eriocaulaceae). Journal of the Brazilian Chemical Society, v. 27, p. 1048-1054, 2016.

AMORIM, M. R.; AMARAL, F. P.; VILEGAS, W.; MAGENTA, M. A. G.; VIEIRA JR., G. M.; SANTOS, L. C. HPLC-DAD based method for the quantification of flavonoids in the hydroethanolic extract of *tonina fluviatilis* aubl. (Eriocaulaceae) and their radical scavenging activity. Química Nova, v. 37, p. 1122-1127, 2014.

Livros publicados/organizados:

SANTOS, L. C.; FURLAN, M.; **AMORIM, M. R.** Produtos Naturais Bioativos. 1. ed. São Paulo: Cultura Acadêmica Editora, 2016. 480p.

ORIENTAÇÃO E SUPERVISÃO:

Iniciação científica: Carla Porto Dourado, bolsista CNPq/PIBIC, pelo projeto intitulado: “Estudo químico de metabólitos secundários produzidos por fungos associados à *Paepalanthus planifolius*” no período de fevereiro de 2016 a julho de 2017.

PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS:

AMORIM, M. R.; WIJERATNE, K.; BATISTA, J. M.; SANTOS, L. C.; GUNATILAKA, LESLIE. An epigenetic modifier induces the production of new metabolites by *Aspergillus terreus* AST0006. In: 67th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research. 2019. Innsbruck - Austria.

POLINARIO, G.; HILARIO, F.; **AMORIM, M. R.**; BOTERO, W. B.; BAUAB, T. M.; SANTOS, L. C. Chemical and biological study of the endophytic fungus *Anthostomella brabeji* (Xylariaceae), cultivated in the presence of metallic elicitors. In: 42^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. 2019. Joinville - Brasil.

AMORIM, M. R.; FERNANDES, R. P.; SANTOS, L. C. Análise quimiométrica dos extratos do endófito *Cochliobolus eragrostidis*. In: IX Workshop de Quimiometria. 2018. Natal - Brasil.

BOTERO, W. B.; **AMORIM, M. R.**; PLACERES, M. C. P.; CARLOS, I. Z.; SANTOS, L. C. Cytotoxic activity and isolation of metabolites from *Microsphaeropsis arundinis*, an endophytic fungus from *Paepalanthus planifolius*. In: 46th World Chemistry Congress, 40^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química and IUPAC 49th General Assembly. 2017. São Paulo – Brasil.

AMORIM, M. R.; DOURADO, C. P.; BOTERO, W. B.; PEIXOTO, T.; HILÁRIO, F.; BAUAB, T. M.; SANTOS, L. C. Evaluation of the antimicrobial activities of extracts and the isolation of metabolites from *Paraphaeosphaeria sporulosa*. In: 46th World Chemistry Congress, 40^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química and IUPAC 49th General Assembly 2017. São Paulo – Brasil.

DOURADO, C. P.; **AMORIM, M. R.**; SANTOS, L. C. Derreplicação de metabólitos secundários do extrato do fungo endofítico *Paraphaeosphaeria sporulosa* por LC-HRMS. In: XXVIII Congresso de Iniciação Científica da Unesp. 2017. Araraquara – Brasil.

AMORIM, M. R.; SANTOS, L. C. Elucidação de isocromanos do extrato do fungo endofítico *Paraphaeosphaeria sporulosa*. In: XIII Jornada Paulista de Plantas Medicinais “Professor Dr. Francisco José de Abreu Matos”. 2017. Araraquara – Brasil.

AMORIM, M. R.; BOTERO, W. B.; SILVA, A. C. S.; ARAÚJO, A. R.; CARLOS, I. Z.; SANTOS, L. C. Cytotoxic activities of endophytic fungi extracts from

Paepalanthus planifolius: A Brazilian evergreen. In 9th Joint Natural Products Conference Copenhagen. 2016. Copenhagen – Dinamarca.

DOURADO, C. P.; **AMORIM, M. R.**; BOTERO, W. B.; PEIXOTO, T.; SANTOS, L. C. Avaliação do perfil químico do fungo endofítico *Paraphaeosphaeria sporulosa* isolado das folhas de *Paepalanthus planifolius* (Bong) Körn (Eriocaulaceae). In: VI Congresso Científico da Unesp e II Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia. 2016. Araraquara – Brasil.

PEIXOTO, T.; **AMORIM, M. R.**; BOTERO, W. B.; SANTOS, L. C. Preparação de extratos produzidos por fungos endofíticos associados às partes aéreas de *Paepalanthus planifolius*. In: XXVIII Congresso de Iniciação Científica da Unesp. 2016. Araraquara – Brasil.

DOURADO, C. P.; **AMORIM, M. R.**; BOTERO, W. B.; HILÁRIO, F.; SANTOS, L. C. *Paraphaeosphaeria sporulosa* isolado das folhas de *Paepalanthus planifolius* (Bong) Körn: triagem química e biológica. In: XXVIII Congresso de Iniciação Científica da Unesp. 2016. Araraquara – Brasil.

AMORIM, M. R.; SOMENSI, A.; ARAUJO, A. R.; BONIFACIO, B. V.; BAUAB, T. M.; SANTOS, L. C. Evaluation of antimicrobial activity from the extract and isolated substances of *Anthistomella brabeji*. In: 5th Brazilian Conference on Natural Products - BCNP" and "XXXI Annual Meeting on Micromolecular Evolution, Systematics and Ecology – RESEM. 2015. Atibaia – Brasil.

IGNACIO, F. G.; **AMORIM, M. R.**; SANO, P. T.; SANTOS, L. C. Isolation and identification of substances from *Paepalanthus acantophyllus* capitula. In: 5th Brazilian Conference on Natural Products - BCNP" and "XXXI Annual Meeting on Micromolecular Evolution, Systematics and Ecology – RESEM. 2015. Atibaia – Brasil.

BOTERO, W. B.; **AMORIM, M. R.**; SANO, P. T.; SANTOS, L. C. Evaluation of radical scavenging activity from the extracts and isolated substances of *Paepalanthus geniculatus* scapes. In: 5th Brazilian Conference on Natural

Products - BCNP" and "XXXI Annual Meeting on Micromolecular Evolution, Systematics and Ecology – RESEM. 2015. Atibaia – Brasil.

BOTERO, W. B.; **AMORIM, M. R.**; SANTOS, L. C. Avaliação da atividade antirradicalar dos extratos e substâncias isoladas de *Paepalanthus geniculatus* (Eriocaulaceae). In: XXVII Congresso de Iniciação Científica da Unesp. 2015. Araraquara – Brasil.

BOTERO, W. B.; **AMORIM, M. R.**; SANO, P. T.; SANTOS, L. C. Estudo químico dos escapos de *Paepalanthus geniculatus* Kunth. In: XXVI Congresso de Iniciação Científica da Unesp. 2014. Araraquara - SP.

AMORIM, M. R.; RINALDO, D.; AMARAL, F. P.; MAGENTA, M. A. G.; VILEGAS, W.; SANTOS, L. C. HPLC-DAD method for quantification of the flavonoids with antiradicalar activity in the hydroethanolic extract from *Tonina fluviatilis* Aubl. (Eriocaulaceae). In: 24^o Congresso de Iniciação Científica da UNESP. 2013. Araraquara – SP.

AMORIM, M. R.; AMARAL, F. P.; SANTOS, L. C. Isolamento e identificação de naftopiranonas e flavonas de *Tonina fluviatilis* AUBL. (Eriocaulaceae). In: 24^o Congresso de Iniciação Científica da UNESP. 2012. Araraquara – SP.

AMORIM, M. R.; VIEIRA Jr.; G. M.; AMARAL, F. P.; ROCHA, C. Q., MAGENTA, M. A. G., VILEGAS, W., SANTOS, L. C. Identificação de flavonóis glicosilados de *Tonina fluviatilis* (Eriocaulaceae). In: 23^o Congresso de Iniciação Científica da UNESP. 2011. Araraquara – SP.

AMORIM, M. R.; VIEIRA Jr., G. M.; AMARAL, F. P.; ROCHA, C. Q., VILEGAS, W., SANTOS, L. C. Flavonol dimetoxilado e atividade antiradicalar de *Tonina fluviatilis* (Eriocaulaceae). In: 34^a Reunião Anual da Semana Brasileira da Química. 2011. Florianópolis – SC.

VIEIRA Jr., G. M.; **AMORIM, M. R.**; ROCHA, C. Q.; VILEGAS, W.; SANTOS, L. C. Atividade antiradicalar de extratos de *Solanum paniculatum* (Solanaceae). In:

34ª Reunião Anual da Semana Brasileira da Química. 2011. Florianópolis – SC.

AMORIM, M. R.; AMARAL, F. P.; VILEGAS, W.; SANTOS, L. C. Estudo químico de *Tonina fluviatilis* Aubl. (Eriocaulaceae). In: 40ª Semana da Química. 2010. Araraquara – SP.

ORGANIZAÇÃO DE EVENTO:

Participou como colaborador do minicurso “Plantas Mediciniais: uma abordagem prática de preparação e estudo do perfil químico de extratos vegetais” durante a 1ª Escola de Verão em Química realizada no Instituto de Química – UNESP, Araraquara, 2018.

ATIVIDADES EXTRACURRICULARES:

Estágio docência na disciplina de Química Orgânica I para os alunos do 3º ano do curso de Licenciatura em Química, no primeiro semestre de 2014.

Banca examinadora no XXIX Congresso de Iniciação Científica da UNESP, realizado na Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, 2017.

“ Dedico este trabalho aos meus pais e à
minha irmã, aos familiares e aos amigos
que sempre estiveram ao meu lado. ”

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto de Química de Araraquara - UNESP, por ter sido a minha segunda casa desde a minha graduação e pela possibilidade de realizar esse trabalho.

À Universidade do Arizona pela oportunidade de realizar o meu estágio de pesquisa no exterior.

À Prof^a. Dr^a. Lourdes Campaner dos Santos pela orientação, compreensão, sabedoria e confiança por todos esses anos.

Ao Prof. Dr. Leslie Gunatilaka pela orientação e valiosos ensinamentos.

Aos professores Dr. Ian Castro Gamboa e Dr^a. Angela Regina Araujo pela contribuição na avaliação do meu trabalho durante o exame geral de qualificação.

Aos professores da banca por terem aceitado estar presentes na defesa e contribuírem para a finalização desse trabalho.

Ao Dr. Nivaldo Borallo pela amizade, sinceridade, e por toda a ajuda com os experimentos de RMN, compartilhando aprendizado e bons momentos durante as tardes de café.

Aos meus colegas do laboratório e do Instituto de Química: Weslei Botero, Felipe Hilário, Talita Peixoto, Tais Pezza, Ana Zanatta, Carla Porto Dourado, Luciano Silva, Juliana Gubiani, Isabella Costa, João Bronzel e Juliana Rodrigues.

À Taisa Pansani por todo o companheirismo e incentivo durante esses anos ao meu lado, ajudando a superar as dificuldades para finalizar mais esta etapa da minha vida.

Em especial a toda a minha família. Aos meus pais Delcio e Vera, à minha irmã Thais, aos tios e primos, cuja influência me fizeram a pessoa que eu sou e o carinho e dedicação me ajudaram a conquistar esse objetivo.

À FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processos nº 2015/11058-5 e 2018/05905-5) por viabilizar o desenvolvimento dessa pesquisa, através de auxílios de Bolsa de Doutorado – DR e Bolsa de Estágio Pesquisa no Exterior – BEPE.

Adicionalmente, à CAPES e CNPq pelo apoio financeiro ao grupo de pesquisa.

“ Não façás do amanhã o sinônimo de nunca, nem o ontem te seja o mesmo que nunca mais. Teus passos ficaram. Olhes para trás...mas vá em frente pois há muitos que precisam que chegues para poderem seguir-te. ”

Charles Chaplin

RESUMO

Os microrganismos são considerados uma fonte promissora de substâncias com potencial biológico e de alta capacidade biossintética para produção de novas substâncias com aplicação em diversas áreas tais como agricultura, medicina e alimentos. Os fungos endofíticos colonizam o interior das plantas e tem demonstrado grande importância na produção de metabólitos secundários bioativos. Dessa forma, este trabalho foi idealizado objetivando a bioprospecção dos extratos produzidos por fungos endofíticos associados à *Paepalanthus planifolius*, espécie vegetal do Cerrado, e a avaliação epigenética em *Aspergillus terreus*, isolado de espécie vegetal do Deserto de Sonora, na obtenção de novas substâncias. Os fungos endofíticos isolados de *P. planifolius* (15 linhagens) foram cultivados em escala reduzida em meio líquido de batata e dextrose (PDB), a 25 °C, sob modo estático para obtenção dos respectivos extratos brutos em AcOEt. A avaliação das atividades antimicrobiana e citotóxica foram realizadas, sendo que a bioprospecção inicial conduziu a seleção de dois fungos endofíticos identificados como *Paraphaeosphaeria sporulosa* e *Cochliobolus eragrostidis*. Estes, foram cultivados em diferentes meios líquidos e sólidos (escala reduzida) para novamente avaliar a atividade biológica dos extratos e selecionar os mais promissores para isolamento e determinação/elucidação estrutural dos metabólitos secundários em escala ampliada. Do cultivo de *P. sporulosa* no meio sólido de arroz foram isoladas seis substâncias inéditas, esporulosaldeínas A-F (1-6) com boa atividade antifúngica (CIM <100 µg/mL) contra linhagens de *Candida* spp. Do extrato obtido do meio líquido de PDB de *P. sporulosa*, foram isoladas quatro substâncias, sendo três inéditas 7-(hidroximetil)-8-metoxi-3-metilisoquinolina-6-ol (7), 8-metoxi-3,7-dimetilisoquinolina-6-ol (8) e N-(6-hidroxi-8-metoxi-3-metilisoquinolina-7-il) metil acetamida (9), e a conhecida chaetoquadrina F (10). Do cultivo de *C. eragrostidis* em meio líquido PDB foram identificadas sete substâncias, fomalactona (11), musacina D (12), musacina E (13), sapinofuranona A (14), ciclo(L-valina-L-triptofano) (15), indol-3-ácido carboxílico (16) e indol-3-ácido acético (17). O metabólito 11 apresentou promissora atividade citotóxica para células tumorais (CI₅₀ = 5,3 - 8,8 µg/mL) sendo a responsável pela atividade biológica apresentada pelo extrato, enquanto as outras substâncias (12-17) não apresentaram 50% de inibição na maior concentração avaliada (> 30 µg/mL). O cultivo de *A. terreus*, em meio líquido de PDB, com o modificador epigenético SAHA induziu a produção de metabólitos secundários observado por HPLC. Este endófito foi cultivado em escala ampliada na presença e ausência de SAHA resultando no isolamento de dois novos metabólitos de 3-pirona-cumarinas, 18 e 19, e uma nova isocumarina, 3,4-diidro-3-metil-6,7,8-triidroxi-1H-2-benzopiran-1-ona (20), juntamente com os compostos conhecidos terreína (21), 6-hidroximeleina (22), ortosporina (23), 6,7-dimetoximeleina (24), 6-metoximeleina (25), farnesol (26), 3,4-diidro-3-metil-5,6,8-triidroxi-1H-2-benzopiran-1-ona (27) e 3-metilorselinato de etila (28). Adicionalmente, os compostos 18 e 19 foram submetidos às reações de acetilação e metilação fornecendo os derivados semi-sintéticos 18a, 18b e 19a que auxiliaram na elucidação estrutural de 18 e 19. A configuração absoluta das substâncias 5, 6, 18, 19 e 20 foi determinada por Dicroísmo Circular Eletrônico.

Palavras Chaves: Fungos endofíticos, Epigenética, Eriocaulaceae, Bioprospecção, Metabólitos.

ABSTRACT

Microorganisms are considered a promising source of substances with biological potential and high biosynthetic capacity to produce new substances with application in various areas such as agriculture, medicine and food. Endophytic fungi colonize the interior of plants and have shown great importance in the production of bioactive secondary metabolites. Thus, this work was conceived aiming the bioprospection of extracts produced from endophytic fungi associated with *Paepalanthus planifolius*, a Cerrado plant species, and the epigenetic evaluation in *Aspergillus terreus*, isolated from Sonora Desert plant species, to obtain new substances. The isolated endophytic fungi of *P. planifolius* (15 strains) were cultivated in small scale in potato and dextrose liquid medium (PDB) at 25 °C, under static mode to obtain the respective EtOAc crude extracts. Antimicrobial and cytotoxic activities were evaluated and the initial bioprospection led to the selection of two endophytic fungi identified as *Paraphaeosphaeria sporulosa* and *Cochliobolus eragrostidis*. These were cultivated in different liquid and solid media (reduced scale) to again evaluate the biological activity of the extracts and select the most promising ones for isolation and structural determination/elucidation of the secondary metabolites on larger scale. From the cultivation of *P. sporulosa* in the solid medium of rice, six new substances, sporulosaldehydes A-F (**1-6**) were isolated, with good antifungal activity (MIC <100 µg/mL) against *Candida* spp. From the extract obtained from the *P. sporulosa* PDB liquid medium, four substances were isolated, three unpublished 7-(hydroxymethyl)-8-methoxy-3-methylisoquinoline-6-ol (**7**), 8-methoxy-3,7-dimethylisoquinoline-6-ol (**8**) and *N*-(6-hydroxy-8-methoxy-3-methylisoquinoline-7-yl) methyl acetamide (**9**), and the known chaetoquadrin F (**10**). From the cultivation of *C. eragrostidis* in PDB liquid medium, seven substances were identified: phomalactone (**11**), musacin D (**12**), musacin E (**13**), sapinofuranone A (**14**), cycle (L-valyl-L-tryptophan) (**15**), indole-3-carboxylic acid (**16**) and indole-3-acetic acid (**17**). Metabolite **11** showed promising cytotoxic activity for tumor cells (IC₅₀ = 5.3 - 8.8 µg/mL) and was responsible for the biological activity presented by the extract, while the other substances (**12-17**) did not show 50% inhibition at the highest concentration evaluated (> 30 µg/mL). The *A. terreus* cultivation in PDB liquid medium with SAHA epigenetic modifier induced the production of secondary metabolites observed by HPLC. This endophyte was grown on a larger scale in the presence and absence of SAHA resulting in the isolation of two new 3-pyrone-coumarin metabolites, **18** and **19**, and a new isocoumarin, 3,4-dihydro-3-methyl-6,7,8-trihydroxy-1*H*-2-benzopyran-1-one (**20**), together with known compounds such as terrein (**21**), 6-hydroxymellein (**22**), orthosporin (**23**), 6,7-dimethoxymellein (**24**), 6-methoxymellein (**25**), farnesol (**26**), 3,4-dihydro-3-methyl-5,6,8-trihydroxy-1*H*-2-benzopyran-1-one (**27**) and ethyl 3-methylorsellinate (**28**). Additionally, compounds **18** and **19** were subjected to acetylation and methylation reactions providing the semi-synthetic derivatives **18a**, **18b** and **19a** that helped in the structural elucidation of **18** and **19**. The absolute configuration of substances **5**, **6**, **18**, **19** and **20** was determined by Electronic Circular Dichroism.

Keywords: Endophytic fungi, Epigenetic, Eriocaulaceae, Bioprospection, Metabolites.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Número de publicações envolvendo metabólitos secundários de fungos endofíticos entre 1993 a 2018.	32
Figura 2. Diversidade estrutural dos metabólitos isolados de fungos endofíticos.	33
Figura 3. Estruturas de diferentes compostos bioativos isolados de fungos endofíticos com atividades biológicas.	33
Figura 4. (A) Porcentagem de metabólitos secundários isolados de bactérias, líquens e fungos no Brasil. (B) O número total de compostos por fonte microbiana. (C) Fontes das quais as cepas microbianas que produziram os 280 compostos foram isoladas no Brasil.	34
Figura 5. Espécie vegetal <i>Paepalanthus planifolius</i>	36
Figura 6. Colônia de <i>Paraphaeosphaeria sporulosa</i> F03 em placas de PDA (esquerda), também mostrando o lado reverso (direita).	37
Figura 7. Metabólitos bioativos identificados no gênero <i>Paraphaeosphaeria</i> ... 37	37
Figura 8. Metabólitos secundários identificados na espécie <i>P. sporulosa</i> 38	38
Figura 9. Metabólitos bioativos identificados no gênero <i>Cochliobolus</i> 39	39
Figura 10. Colônia de <i>Cochliobolus eragrostidis</i> E02 em placas de PDA (esquerda), também mostrando o lado reverso (direita).	39
Figura 11. Metabólitos secundários identificados na espécie <i>C. eragrostidis</i> ... 40	40
Figura 12. Compostos isolados do cultivo de fungos com modificadores epigenéticos 42	42
Figura 13. (A) O complexo nucleossômico. (B) Modificações de cromatina que geralmente ocorrem nas caudas das histonas. (C) Acetilação reversível dos resíduos de lisina das histonas. 43	43
Figura 14. (A) Metilação da citosina do DNA. (B) Proposta de mecanismo catalítico para metilação da citosina por DNMTs. 44	44
Figura 15. Sequenciamento da região ITS de <i>Paraphaeosphaeria sporulosa</i> Erro! Indicador não definido.	
Figura 16. Sequenciamento da região ITS <i>Cochliobolus eragrostidis</i> Erro! Indicador não definido.	
Figura 17. Cromatogramas dos extratos brutos obtidos em PDB e Arroz do endófito <i>P. sporulosa</i> (Coluna Thermo® Hypersil GOLD aQ RP18 com 250 x 4,6 mm d.i.; 5 µm), λ = 254-330 nm, vazão 1,0 mL/min. FM: MeOH + TFA 0,1% (B) e H ₂ O + TFA 0,1% (A). O gradiente foi de 5-100% B (60 min), volume 10 µL. Erro! Indicador não definido.	
Figura 18. Análise por CCD das 5 frações finais codificadas de T1-T5 [gel de sílica, AcOEt/CHCl ₃ (1:1, v/v), a) luz UV λ = 254 nm e b) luz UV λ = 330 nm] Erro! Indicador não definido.	
Figura 19. Cromatograma HPLC-DAD analítico do extrato ACN de <i>P. sporulosa</i> . Coluna Knauer RP18 com 250 x 4,6 mm d.i.; 5 µm), λ = 254-330 nm, vazão 1,0 mL/min. FM: MeOH + TFA 0,1% (B) e H ₂ O + TFA 0,1% (A). O gradiente foi de 20-100% B (60 min), volume 10 µL. Erro! Indicador não definido.	
Figura 20. Espectros de absorção na região do UV das substâncias 1 a 6 no extrato Arroz de <i>P. sporulosa</i> Erro! Indicador não definido.	
Figura 21. Substâncias 1-6 e suas principais correlações observadas nos experimentos de HMBC (→), NOESY (↔) e COSY (↔)..... Erro! Indicador não definido.	

Figura 22. Comparação dos espectros de UV e ECD de (+)-**5** em metanol (linha preta) com os espectros calculados para (S)-**5** (linha vermelha). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 23. Cromatograma mostrando a separação da mistura racêmica do composto **6**, monitorada a 330 nm usando a coluna Chiralcel OD-RH. A fase móvel consistiu em metanol/água (8:2, v/v) em eluição isocrática. A vazão foi de 0,5 mL/min e injeção de amostra de 10 µL. ... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 24. Cromatograma mostrando a separação da mistura racêmica de **6** monitorada com detector de CD a 254 nm e seus espectros de CD em metanol/água (8:2, v/v) na coluna Chiralcel OD-RH com vazão de 0,5 mL/min..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 25. Proposta de via biosintética para as substâncias **1-6**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 26. Cromatogramas do extrato do endófito *P. sporulosa* cultivado em PDB: **A**) BPC no modo positivo; **B**) BPC no modo negativo; **C**) UV em 270nm..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 27. Análise por CCD das 8 frações finais codificadas de J1-J8 [gel de sílica, AcOEt/CHCl₃ (1:1, v/v), **A**) anisaldeído/H₂SO₄ e **B**) luz UV λ = 254 nm] **Erro! Indicador não definido.**

Figura 28. Cromatograma HPLC-DAD analítico da fração J2 de *P. sporulosa*. Coluna Luna RP18 com 250 x 4,6 mm d.i.; 5 µm), λ = 254-330 nm, vazão 1,0 mL/min. FM: MeOH + TFA 0,05% (**B**) e H₂O + TFA 0,05% (**A**). O gradiente foi de 20-100% **B** (50 min), volume 10 µL..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 29. Espectros de absorção na região do UV das substâncias **7-10**, na fração J2 de *P. sporulosa*..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 30. Substâncias **7-9** e suas principais correlações observadas no experimento de HMBC (→) e as interações em NOESY (↔)..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 31. Espectro de RMN de ¹H da substância **7** (600 MHz, CD₃OD)..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 32. Espectro de RMN de ¹³C da substância **7** (150 MHz, CD₃OD). .. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 33. Mapa de contornos HSQC da substância **7** (600 e 150 MHz, CD₃OD). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 34. Mapa de contornos HMBC da substância **7** (600 e 150 MHz, CD₃OD). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 35. Experimento NOESY 1D, espectro de RMN de ¹H (**A**), irradiando em δ 7,83 (**B**) e irradiando em δ 4,15 (**C**) da substância **7** (600 MHz, CD₃OD).. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 36. Ampliação do experimento NOESY 1D, espectro de RMN de ¹H (**A**), irradiando em δ 7,83 (**B**) e irradiando em δ 4,15 (**C**) da substância **7** (600 MHz, CD₃OD). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 37. Espectro de massas de primeira-ordem de **7** obtido em modo negativo..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 38. Espectro de massas de primeira-ordem de **8** obtido em modo negativo..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 39. Espectro de RMN de ¹H da substância **8** (600 MHz, CD₃OD)..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 40. Espectro de RMN de ¹³C da substância **8** (150 MHz, CD₃OD). .. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 41. Mapa de contornos HSQC da substância **8** (600 e 150 MHz, CD₃OD). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 42. Mapa de contornos HMBC da substância **8** (600 e 150 MHz, CD₃OD). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 43. Espectro de massas de primeira-ordem de **9** obtido em modo negativo..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 44. Espectro de RMN de ¹H da substância **9** (600 MHz, CD₃OD)..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 45. Espectro de RMN de ¹³C da substância **9** (150 MHz, CD₃OD). .. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 46. Mapa de contornos HSQC da substância **9** (600 e 150 MHz, CD₃OD). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 47. Mapa de contornos HMBC da substância **9** (600 e 150 MHz, CD₃OD). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 48. Substância **10** e suas principais correlações observadas no experimento de HMBC (→) e as interações em COSY (↔). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 49. Espectro de RMN de ¹H da substância **10** (600 MHz, CD₃OD)... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 50. Espectro de RMN de ¹³C da substância **10** (150 MHz, CD₃OD). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 51. Mapa de contornos HSQC da substância **10** (600 e 150 MHz, CD₃OD). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 52. Mapa de contornos HMBC da substância **10** (600 e 150 MHz, CD₃OD). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 53. Mapa de contornos COSY da substância **10** (600 MHz, CD₃OD). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 54. Espectro de massas de primeira-ordem de **10** obtido em modo positivo. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 55. Cromatogramas dos extratos brutos obtidos em PDB e Arroz do endófito *C. eragrostidis* (Coluna Thermo® Hypersil GOLD aQ RP18 com 250 x 4,6 mm d.i.; 5 μm), λ = 219-330 nm, vazão 1,0 mL/min. FM: MeOH + TFA 0,1% (B) e H₂O + TFA 0,1% (A). O gradiente foi de 5-100% B (60 min), volume 10 μL. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 56. Estruturas dos compostos **11-17** isolados de *C. eragrostidis*. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 57. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, (CD₃)₂CO) do composto **11**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 58. Espectro de RMN de DEPTQ (150 MHz, (CD₃)₂CO) do composto **11**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 59. Espectro de ECD do composto **11** (ACN:H₂O) .. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 60. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, (CD₃)₂CO) do composto **12**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 61. Espectro de RMN de DEPTQ (150 MHz, (CD₃)₂CO) do composto **12**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 62. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CD₃Cl) do composto **13**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 63. Espectro de RMN de DEPTQ (150 MHz, CD₃Cl) do composto **13**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 64. Espectro de RMN de ^1H da substância **14** (600 MHz, CD_3OD)...**Erro! Indicador não definido.**

Figura 65. Espectro de RMN de DEPTQ da substância **14** (600 MHz, CD_3OD).
..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 66. Espectro de HRMS do composto **11** em modo positivo de ionização. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 67. Espectro de HRMS do composto **12** em modo positivo de ionização. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 68. Espectro de HRMS do composto **13** em modo positivo de ionização. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 69. Espectro de HRMS do composto **14** em modo positivo de ionização. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 70. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CD_3OD) do composto **15**. ...**Erro! Indicador não definido.**

Figura 71. Espectro de HRMS do composto **15** em modo positivo de ionização. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 72. Espectro de RMN de HMBC (600 e 150 MHz, CD_3OD) do composto **15**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 73. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CD_3OD) do composto **16**. ...**Erro! Indicador não definido.**

Figura 74. Espectro de HRMS do composto **16** em modo positivo de ionização. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 75. Espectro de HRMS de segunda ordem do composto **16** em modo positivo de ionização. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 76. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CD_3OD) do composto **17**. ...**Erro! Indicador não definido.**

Figura 77. Espectro de RMN de HMBC (600 e 150 MHz, CD_3OD) do composto **17**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 78. (A) Perfil químico por HPLC-DAD dos extratos AcOEt de *A. terreus* cultivado em PDB e (B) PDB contendo 250 μM SAHA detectados por absorção na região do UV em 254 e 391 nm. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 79. Estruturas dos compostos **18-31** e os derivados semi-sintéticos **18a-18b** e **19a**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 80. Correlações de HMBC, COSY e NOESY envolvendo o metabólito **18** e seus derivados triacetato (**18a**) e dimetoxi (**18b**). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 81. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **18**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 82. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **18**.
..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 83. Mapa de contornos HSQC do composto **18** (400 e 100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 84. Mapa de contornos HMBC do composto **18** (400 e 100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 85. Experimento COSY do composto **18** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 86. Espectro no IV do composto **18**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 87. Espectro de HRMS do composto **18**. . **Erro! Indicador não definido.**

Figura 88. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **18a**. ...**Erro! Indicador não definido.**

Figura 89. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **18a**. ... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 90. Mapa de contornos HSQC do composto **18a** (400 e 100 MHz, CDCl_3). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 91. Mapa de contornos HMBC do composto **18a** (400 e 100 MHz, CDCl_3). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 92. Espectro de NOESY 2D do composto **18a** (400 MHz, CDCl_3). ... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 93. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **18b**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 94. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **18b**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 95. Mapa de contornos HMBC do composto **18b** (400 e 100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 96. Expansão do mapa de contornos HMBC do composto **18b** (400 e 100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 97. (Esquerda) Comparação dos espectros de UV e ECD observados de (+)-**18** em metanol (traço preto) com os espectros de UV e ECD [CAM-B3LYP/PCM (MeOH)/TZVP] calculados da média de Boltzmann dos seis mais baixos confôrmeros de energia identificados para (*R*)-**18** (traço vermelho). (Direita) Estruturas otimizadas, energias relativas livres de Gibbs e população de Boltzmann (%) dos confôrmeros de menor energia de (*R*)-**18** no nível B3LYP/PCM (MeOH)/6-31G (d). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 98. Correlações de HMBC para **19** e **20**. . **Erro! Indicador não definido.**

Figura 99. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **19**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 100. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **19**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 101. Mapa de contornos HSQC do composto **19** (400 e 100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 102. Mapa de contornos HMBC do composto **19** (400 e 100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 103. Expansão do mapa de contornos HMBC do composto **19** (400 e 100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 104. Espectro de IV do composto **19**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 105. Espectro de HRMS do composto **19**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 106. Comparação dos espectros de UV e ECD observados de (+)-**19** em metanol (traço preto) com os espectros de UV e ECD [CAM-B3LYP/PCM (MeOH)/TZVP] calculados da média de Boltzmann dos seis conformeros de menor energia identificado para (*R*)-**19** (traço vermelho). ... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 107. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **19a**. . **Erro! Indicador não definido.**

Figura 108. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **19a**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 109. Mapa de contornos HSQC do composto **19a** (400 e 100 MHz, CDCl_3). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 110. Mapa de contornos HMBC do composto **19a** (400 e 100 MHz, CDCl_3). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 111. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) do composto **20**. ..**Erro! Indicador não definido.**

Figura 112. Expansão do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) do composto **20**..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 113. Expansão do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) do composto **20**..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 114. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) do composto **20**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 115. Mapa de contornos HSQC do composto **20** (400 e 100 MHz, CD_3OD). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 116. Mapa de contornos HMBC do composto **20** (400 e 100 MHz, CD_3OD). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 117. Espectro de IV de **20**..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 118. Espectro de HRMS do composto **20**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 119. (Esquerda) Espectro de ECD e UV do composto **20** em MeOH. (Direita) Espectro de ECD e UV do composto **24** em MeOH.**Erro! Indicador não definido.**

Figura 120. Via biossintética proposta para as substâncias **18** e **19**.....**Erro! Indicador não definido.**

Figura 121. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) do composto **21**. ..**Erro! Indicador não definido.**

Figura 122. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) do composto **21**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 123. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **22**. ...**Erro! Indicador não definido.**

Figura 124. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **22**...**Erro! Indicador não definido.**

Figura 125. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) do composto **23**..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 126. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **24**. ..**Erro! Indicador não definido.**

Figura 127. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **24**..**Erro! Indicador não definido.**

Figura 128. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **25**. ..**Erro! Indicador não definido.**

Figura 129. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **25**. ..**Erro! Indicador não definido.**

Figura 130. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **26**..**Erro! Indicador não definido.**

Figura 131. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **27**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 132. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **28**. ..**Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores de CI_{50} dos extratos AcOEt dos fungos endofíticos isolados de *P. planifolius* avaliados frente às linhagens de células tumorais. **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 2. Valores de CIM dos extratos AcOEt dos fungos endofíticos isolados de *P. planifolius* avaliados frente às linhagens de bactérias e leveduras. **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 3. Massas dos extratos brutos obtidas em diferentes meios de cultivo de *P. sporulosa* fermentados em 900 mL de meio de cultivo líquidos e 270 g de meio de cultivo sólidos. **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 4. Meios de cultivo utilizados no crescimento dos endófitos. **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 5. Valores de CI_{50} dos extratos em diferentes meios de cultivos de *P. sporulosa* avaliados frente às linhagens de células tumorais. **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 6. Valores de CIM dos extratos em diferentes meios de cultivos de *P. sporulosa* avaliados frente às linhagens de bactérias e leveduras. **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 7. Distribuição das massas das frações após separação por permeação em gel e agrupamentos por CCD. **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 8. Dados de RMN de 1H (600 MHz) e ^{13}C (150 MHz) para 1-3. **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 9. Dados de RMN de 1H (600 MHz) e ^{13}C (150 MHz) para 4-6. **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 10. Avaliação da atividade antimicrobiana para as substâncias 1-6. **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 11. Valores de CI_{50} (μM) para as substâncias 1-6 contra linhagens de célula tumoral. **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 12. Esporulosaldeinas identificadas por LC-MS no extrato do endófito *P. sporulosa* cultivado em PDB. **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 13. Distribuição das massas das frações após separação por permeação em gel e agrupamentos por CCD. **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 14. Dados de RMN de 1H (600 MHz), ^{13}C (150 MHz), HMBC e NOESY para a substância 7 (CD_3OD). **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 15. Dados de RMN de 1H (600 MHz) e ^{13}C (150 MHz) para 7-9. **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 16. Comparação dos dados de RMN de 1H (600 MHz) e ^{13}C (150 MHz) para o composto 10 com o descrito por Fujimoto *et al.*, 2003 (CD_3OD). **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 17. Massas dos extratos brutos obtidos em diferentes meios de cultivo de *Cochliobolus eragrostidis*. **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 18. Valores de CI_{50} dos extratos em diferentes meios de cultivos de *C. eragrostidis* avaliados frente às linhagens de células tumorais. ... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 19. Valores de CIM dos extratos em diferentes meios de cultivos de *C. eragrostidis* avaliados frente às linhagens de bactérias e leveduras.....**Erro! Indicador não definido.**

Tabela 20. Distribuição das massas das frações após fracionamento por CC do extrato PDB de *C. eragrostidis*..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 21. Comparação dos dados de RMN de ^1H (600 MHz) e ^{13}C (150 MHz) para os compostos **11-14** com o reportado na literatura **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 22. Comparação dos dados de RMN de ^1H (600 MHz) e ^{13}C (150 MHz) para os compostos **15-17** com reportados na literatura **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 23. Valores de CI_{50} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) para as substâncias **11-17** contra linhagens de célula tumoral. **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 24. Área dos picos cromatográficos dos metabólitos **18** e **20** nos extratos AcOEt com e sem modificador SAHA por HPLC-DAD. .**Erro! Indicador não definido.**

Tabela 25. Dados de RMN de ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para as substâncias **18-20**. **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 26. Dados de RMN de ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) para os derivados semi-sintéticos de **18** e **19**..... **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACN	Acetonitrila
AcOEt	Acetato de etila
ATCC	<i>American Type Culture Colection</i>
5-AZA	5-azacitidina
BPC	<i>Base peak chromatogram</i>
CBM	Concentração bactericida mínima
CC	Cromatografia em coluna
CCD	Cromatografia em camada delgada
CFM	Concentração fungicida mínima
CI_{50}	Concentração inibitório de metade do máximo
CID	<i>Collision-induced dissociation</i>
CIM	Concentração inibitória mínima
CMH	Caldo Müeller-Hinton
CoA	Coenzima A
CPG	Cromatografia de permeação em gel
COSY	<i>Correlate spectroscopy</i>
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
dl	Dupleto largo
dt	Duplo tripleto
ddd	Duplo duplo dupleto
ddq	Duplo duplo quadrupeto
dddq	Duplo duplo duplo quadrupeto

DCM	Diclorometano
DEPTQ	<i>Distortionless enhancement by polarization transfer including the detection of quaternary nuclei</i>
d.i.	Diâmetro interno
DMEM	<i>Dubellco Modified Eagle Medium</i>
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNMTs	DNA metiltransferases
DP	Desvio padrão
ECD	<i>Electronic circular dichroism</i>
EtOH	Etanol
EUA	Estados Unidos da América
FCFAR	Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara
FM	Fase móvel
HATs	Histona acetiltransferases
HDACs	Histona desacetilases
HMBC	<i>Heteronuclear multiple bond correlations</i>
HSQC	<i>Heteronuclear through singlet quantum coherence</i>
HPLC-DAD	<i>High performance liquid chromatography-diode array detector</i>
HRMS	<i>High resolution mass spectrometry</i>
IQAr	Instituto de Química de Araraquara
IT	<i>Ion-trap</i>
ITS	<i>Internal transcribed spacer</i>
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LC-MS	<i>Liquid chromatography-mass spectrometry</i>
LC-ESI-TOF-MS	<i>Liquid chromatography-electrospray ionization-time of flight-mass spectrometry</i>
LC-DAD-MS	<i>Liquid chromatography-diode array detector-mass spectrometry</i>
m	Multiplete
<i>m/z</i>	Razão massa/carga
MEM	<i>Minimum essential medium</i>
MeOH	Metanol
MHA	<i>Müller-Hinton Agar</i>
MOPS	Ácido 3-[<i>N</i> -morfino] propanossulfônico
MTT	Sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2- <i>H</i> -brometo de tetrazolium
NCI	<i>American National Cancer Institute</i>
NOESY	<i>Nuclear overhauser effect spectroscopy</i>
NuBBE	Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais
PKs	<i>Polyketide synthases</i>
PBS	Tampão fosfato de sódio
PDA	<i>Potato dextrose agar</i>

PDB	<i>Potato dextrose broth</i>
PTFE	<i>Polytetrafluoroethylene</i>
q	Quadrupeto
R _f	Fator de retenção
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono
RNA	Ácido ribonucleico
RPMI	<i>Roswell Park Memorial Institute</i>
RP18	<i>Reverse phase octadecylsilan</i>
SAHA	Ácido hidroxâmico suberoilanilida
SAM	<i>S-adenosyl methionine</i>
SISGEN	Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético
s	Simpleto
sl	Simpleto largo
SDA	Agar sabouraud dextrose
SDC	Caldo sabouraud dextrose
SPE	<i>Solid phase extraction</i>
TFA	Ácido trifluoracético
TLC	<i>Thin layer chromatography</i>
TTC	Cloreto de 2,3,5-trifeniltetrazólio
t	Tripleto
tl	Tripleto largo
t _r	Tempo de retenção
UFC	Unidade formadora de colônia
UFLC	<i>Ultra fast liquid chromatography</i>
UNESP	Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
USP	Universidade de São Paulo
UV	Ultravioleta
v/v	Razão volume/volume
YM	<i>Yeast médium</i>
δ	Deslocamento químico
λ	Comprimento de onda
[M + H] ⁺	Molécula protonada
[M - H] ⁻	Molécula desprotonada
[M + Na] ⁺	Molécula cationizada
[α] _D	Rotação óptica
1D	Monodimensional
2D	Bidimensional

Sumário

1. INTRODUÇÃO	29
1.1. Fungos Endofíticos.....	29
1.2. Crescente prospecção de metabólitos secundários produzidos por fungos endofíticos.....	31
1.3. Espécie vegetal hospedeira: <i>Paepalanthus planifolius</i> (Eriocaulaceae).....	35
1.4. Fungo endofítico <i>Paraphaeosphaeria sporulosa</i>	36
1.5. Fungo endofítico <i>Cochliobolus eragrostidis</i>	38
1.6. Fungo endofítico <i>Aspergillus terreus</i>	40
1.7. Epigenética	40
2. OBJETIVOS	Erro! Indicador não definido.
2.1. Objetivos Gerais.....	Erro! Indicador não definido.
2.2. Objetivos Específicos	Erro! Indicador não definido.
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	Erro! Indicador não definido.
3.1. Materiais, equipamentos, solventes e técnicas utilizadas	Erro! Indicador não definido.
3.1.1. <i>High Performance Liquid Chromatography</i> (HPLC). Erro! Indicador não definido.	
3.1.2. Cromatografia de permeação em gel (CPG) ...	Erro! Indicador não definido.
3.1.3. Cromatografia em Camada Delgada (CCD)	Erro! Indicador não definido.
3.1.4. Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	Erro! Indicador não definido.
3.1.5. Espectrometria de Massas em Alta Resolução (EM).....	Erro! Indicador não definido.
3.1.6. Espectroscopia quiróptica.....	Erro! Indicador não definido.
3.1.7. Solventes.....	Erro! Indicador não definido.
3.1.8. Reagentes	Erro! Indicador não definido.
3.1.9. Espectroscopia de absorção vibracional na região do infravermelho (IV)	Erro! Indicador não definido.
3.1.10. Outros equipamentos	Erro! Indicador não definido.
3.1.11. Procedimento geral de <i>clean-up</i>	Erro! Indicador não definido.
3.1.12. Esterilização dos materiais e manipulação dos microrganismos Erro! Indicador não definido.	
3.2. Coleta e identificação das espécies vegetais.....	Erro! Indicador não definido.

- 3.3. Isolamento das cepas fúngicas **Erro! Indicador não definido.**
- 3.4. Identificação dos fungos endofíticos **Erro! Indicador não definido.**
- 3.5. Procedimentos gerais para obtenção dos extratos brutos dos endófitos..... **Erro! Indicador não definido.**
- 3.5.1. Meios de cultivo líquidos (PDB, Czapek®, YM, Malte e Nutrient®) **Erro! Indicador não definido.**
- 3.5.2. Meios de cultivo sólidos (Milho e Arroz) **Erro! Indicador não definido.**
- 3.6. Fracionamento dos extratos brutos de *P. sporulosa* em coluna de permeação em gel **Erro! Indicador não definido.**
- 3.7. Fracionamento dos extratos brutos de *C. eragrostidis* em coluna de fase reversa **Erro! Indicador não definido.**
- 3.8. Análise por HPLC-DAD dos extratos brutos obtidos de *Aspergillus terreus* com SAHA e sem modificador epigenético..... **Erro! Indicador não definido.**
- 3.9. Fracionamento dos extratos brutos de *A. terreus* em coluna de permeação em gel **Erro! Indicador não definido.**
- 3.10. Isolamento das substâncias **18-31** de *Aspergillus terreus* **Erro! Indicador não definido.**
- 3.11. Determinação da configuração absoluta para as substâncias **5, 18 e 19** **Erro! Indicador não definido.**
- 3.11.1. Teoria e detalhes de cálculo..... **Erro! Indicador não definido.**
- 3.12. Preparação de derivados semi-sintéticos **Erro! Indicador não definido.**
- 3.12.1. Acetilação do metabolito **18** **Erro! Indicador não definido.**
- 3.12.2. Metilação do metabolito **18**..... **Erro! Indicador não definido.**
- 3.12.3. Acetilação do metabolito **19** **Erro! Indicador não definido.**
- 3.13. Análises por LC-MS do extrato AcOEt quando *P. sporulosa* foi cultivado em PDB **Erro! Indicador não definido.**
- 3.14. Avaliação da atividade antimicrobiana **Erro! Indicador não definido.**
- 3.14.1. Avaliação da atividade antibacteriana **Erro! Indicador não definido.**
- 3.14.2. Avaliação da atividade antifúngica **Erro! Indicador não definido.**
- 3.15. Avaliação da atividade citotóxica para células tumorais **Erro! Indicador não definido.**
- 3.15.1. Ensaio de viabilidade celular de células tumorais LM3, LP07 e MCF-7 **Erro! Indicador não definido.**
- 3.15.2. Ensaio de viabilidade celular de células tumorais T98G, U87MG e SKBR3 **Erro! Indicador não definido.**

4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	Erro! Indicador não definido.
4.1.	Atividade citotóxica dos extratos AcOEt provenientes do meio de cultivo em PDB dos fungos endofíticos isolados de <i>P. planifolius</i>	Erro! Indicador não definido.
4.2.	Atividade antimicrobiana dos extratos dos fungos endofíticos isolados de <i>P. planifolius</i>	Erro! Indicador não definido.
4.3.	Identificação dos fungos endofíticos selecionados	Erro! Indicador não definido.
4.4.	Cultivo de <i>P. sporulosa</i> em diferentes meios de cultivo líquidos e sólidos, e avaliação da atividade biológica dos extratos..	Erro! Indicador não definido.
4.5.	Registro dos <i>fingerprints</i> por HPLC-DAD dos extratos de <i>P. sporulosa</i> cultivado em PDB e Arroz.....	Erro! Indicador não definido.
4.6.	Fracionamento do extrato ACN proveniente do cultivo em Arroz de <i>P. sporulosa</i> e isolamento das substâncias	Erro! Indicador não definido.
4.7.	Elucidação estrutural das substâncias 1 a 6 (AMORIM <i>et al.</i> , 2019)	Erro! Indicador não definido.
4.8.	Avaliação da atividade biológica das substâncias 1-6 ...	Erro! Indicador não definido.
4.9.	Análise por LC-MS do extrato AcOEt quando o endófito <i>P. sporulosa</i> foi cultivado em PDB e direcionamento para isolamento de compostos nitrogenados	Erro! Indicador não definido.
4.10.	Fracionamento do extrato AcOEt proveniente do meio de cultivo em PDB e isolamento das substâncias	Erro! Indicador não definido.
4.11.	Elucidação estrutural das substâncias 7-9.....	Erro! Indicador não definido.
4.12.	Identificação da substância 10	Erro! Indicador não definido.
4.13.	Cultivo de <i>Cochliobolus eragrostidis</i> em diferentes meios de cultivo líquidos e sólidos, e avaliação da atividade biológica dos extratos	Erro! Indicador não definido.
4.14.	Registro dos <i>fingerprints</i> por HPLC-DAD dos extratos PDB e Malte do endófito <i>C. eragrostidis</i>	Erro! Indicador não definido.
4.15.	Fracionamento do extrato proveniente do meio de cultivo em PDB de <i>C. eragrostidis</i> e isolamento das substâncias..	Erro! Indicador não definido.
4.16.	Identificação estrutural das substâncias 11-17 ...	Erro! Indicador não definido.
4.17.	Avaliação da atividade citotóxica das substâncias 11-17	Erro! Indicador não definido.
4.19.	Elucidação estrutural das substâncias 18-20.....	Erro! Indicador não definido.
4.20.	Identificação das substâncias 21-28 ...	Erro! Indicador não definido.
5.	CONCLUSÕES	45
6.	REFERÊNCIAS.....	47

1. INTRODUÇÃO

1.1. Fungos Endofíticos

Os microrganismos como bactérias, fungos e vírus têm fascinado pesquisadores por séculos devido às correlações destes microrganismos com a saúde humana, animal e vegetal, não apenas prejudicialmente, mas também relacionado à produção de diversos compostos bioquímicos importantes como corantes, vitaminas e antibióticos (IOCA; ALLARD; BERLINCK, 2014). Os microrganismos têm fornecido compostos que curaram ou reduziram o efeito de doenças humanas por mais de 70 anos. Os produtos microbianos incluem antibióticos contra bactérias e fungos, drogas antitumorais, imunossuppressores, inibidores de enzimas, incluindo hipocolesterolêmicos, agentes antiparasitários, bioherbicidas, reguladores de crescimento de plantas, biopesticidas e bioinseticidas. Outras atividades que utilizam produtos naturais em uso ou em estudo incluem tratamentos para doenças virais, acne, malária, diabetes, obesidade, úlceras gástricas, doença por sobrecarga de ferro (hemocromatose) e sobrecarga de alumina em pacientes em diálise renal (DEMAIN, 2014).

Dentre os microrganismos, os fungos apresentam uma grande relevância na produção de substâncias ativas com aproximadamente 42% dos compostos produzidos por eles, sendo que cerca de 20% dos antibióticos são produzidos por fungos filamentosos (DEMAIN, 2014). Muitos dos produtos ativos podem ser semi-sintéticos provenientes de derivatizações dos produtos naturais através de reações químicas ou bioconversões (DEMAIN, 2014).

Os fungos endofíticos pertencem a um grupo diversificado de fungos ascomicetos definidos por sua ocorrência assintomática dentro dos tecidos das plantas; ocorrem em todas as grandes linhagens de plantas terrestres, nas comunidades naturais e antrópicas que vão desde o ártico aos trópicos (ARNOLD, 2007). Os endófitos colonizam os tecidos internos de plantas, os espaços intercelulares assim como as células do xilema e floema, sem causar efeitos patogênicos aparentes à planta hospedeira (HALLMANN *et al.*, 1997; REKHA; BALA; ARYA, 2013).

A primeira definição do termo “endófitos” foi introduzida em 1866 por Anton De Bary e durante os últimos 30 anos os termos “endófito” e “fungos endofíticos” têm sido citados frequentemente para descrever a microbiota interna

de plantas. Kusari em 2012 definiu fungos endofíticos como um grupo polifilético de microrganismos que podem prosperar assintomaticamente nos tecidos de plantas acima do solo, assim como abaixo do solo, incluindo caules, folhas e/ou raízes. (KUSARI; HERTWECK; SPITELLER, 2012; NISA *et al.*, 2015; SAIKKONEN *et al.*, 2004; STROBEL, 2014).

Embora a primeira descoberta de um endófito tenha sido realizada em 1904, esse grupo de microrganismos não recebeu muita atenção até a recente realização de sua relevância ecológica e o potencial de produzir metabólitos secundários com diversas novas estruturas e interessantes funções biológicas (GUNATILAKA, 2006). Isto mudou dramaticamente após a detecção do composto paclitaxel produzido por *Taxomyces andreanae*, fungo endofítico isolado da planta *Taxus brevifolia*, esta última sendo a fonte original desta importante droga anticâncer (NISA *et al.*, 2015).

Estima-se que mais de um milhão de espécies de fungos endofíticos existam na natureza pois tem se o conhecimento em torno de 300 mil espécies de plantas superiores, e considera-se que no mínimo um ou mais fungos endofíticos esteja presente para cada planta hospedeira (JIA *et al.*, 2016; STROBEL, 2014). Em 2012, estimativas de 3 milhões de espécies fungicas apontam para um nível muito impressionante da biodiversidade de fungos, entretanto, aproximadamente 80000 – 100000 espécies fungicas estão descritas apenas, ou seja, existe uma diversidade inimaginável de linhagens de fungos a serem descobertas, descritas e bioprospectadas (IOCA; ALLARD; BERLINCK, 2014).

De acordo com Schulz e Boyle os fungos endofíticos foram classificados em três grupos ecológicos principais: (a) micorrizal; (b) fungos endofíticos de pastagem; e (c) fungos endofíticos de não pastagem (JIA *et al.*, 2016; SCHULZ; BOYLE, 2005).

Uma vez dentro dos tecidos de uma planta hospedeira, existem três diferentes relações estabelecidas entre os fungos endofíticos e a planta hospedeira reconhecidas como: (i) mutualismo, (ii) antagonismo e (iii) neutralismo. Os fungos podem atingir um estado de repouso latente durante toda a vida útil da planta hospedeira (neutralismo), ou por um longo período de tempo (mutualismo ou antagonismo) até que as condições ambientais sejam favoráveis ao fungo endofítico ou o estado ontogenético do hospedeiro mude para a

vantagem dos fungos. Na associação de mutualismo, ambos são beneficiados, sendo que o endófito produz metabólitos secundários bioativos auxiliando na defesa da planta contra patógenos, seja por inibição de enzimas ou por compostos de sinalização, enquanto que a planta hospedeira fornece nutrientes ao endófito; já nas relações antagonistas ocorre um equilíbrio entre a virulência do fungo endofítico e as respostas de defesa da planta (BAE *et al.*, 2009; KUSARI *et al.*, 2015; SIEBER, 2007).

A distribuição e a estrutura populacional dos endófitos podem ser consideravelmente afetadas por fatores como históricos genéticos, idade e condições ambientais de seus hospedeiros (JIA *et al.*, 2016). Por outro lado, os fungos endofíticos também podem conferir impactos profundos nas plantas hospedeiras, melhorando seu crescimento, fortalecendo suas tolerâncias a estresses abióticos e bióticos, e promovendo o acúmulo de metabólitos secundários (JIA *et al.*, 2016). Todas as mudanças são muito importantes para a produção de compostos bioativos em seus hospedeiros. Portanto, a interação mútua entre os fungos endofíticos e suas plantas hospedeiras impõem certos efeitos na formulação de alguns tipos de compostos bioativos que podem ser utilizados pelo ser humano (JIA *et al.*, 2016).

1.2. Crescente prospecção de metabólitos secundários produzidos por fungos endofíticos

Os fungos endofíticos são considerados uma rica fonte de metabólitos secundários que atuam como agentes ativos em plantas superiores sendo que os metabólitos podem atuar como inibidores de crescimento de patógenos da planta (SUDHA *et al.*, 2016). Adicionalmente, os endófitos têm despertado muito interesse devido à aplicação de compostos produzidos por estes em diversas áreas importantes da sociedade, como na agricultura (crescimento da planta ou inseticida), indústria farmacêutica (antibióticos), indústria alimentícia (vitaminas), bem como utilizados em fitorremediação, processos fermentativos e biotransformação (IOCA; ALLARD; BERLINCK, 2014; SUDHA *et al.*, 2016).

Um levantamento realizado utilizando o banco de dados do SciFinder mostra o crescimento nas publicações envolvendo estudos de metabólitos secundários produzidos por endófitos nos últimos 18 anos (Figura 1) (www.scifinder.cas.org; acessado em 17 de setembro de 2019).

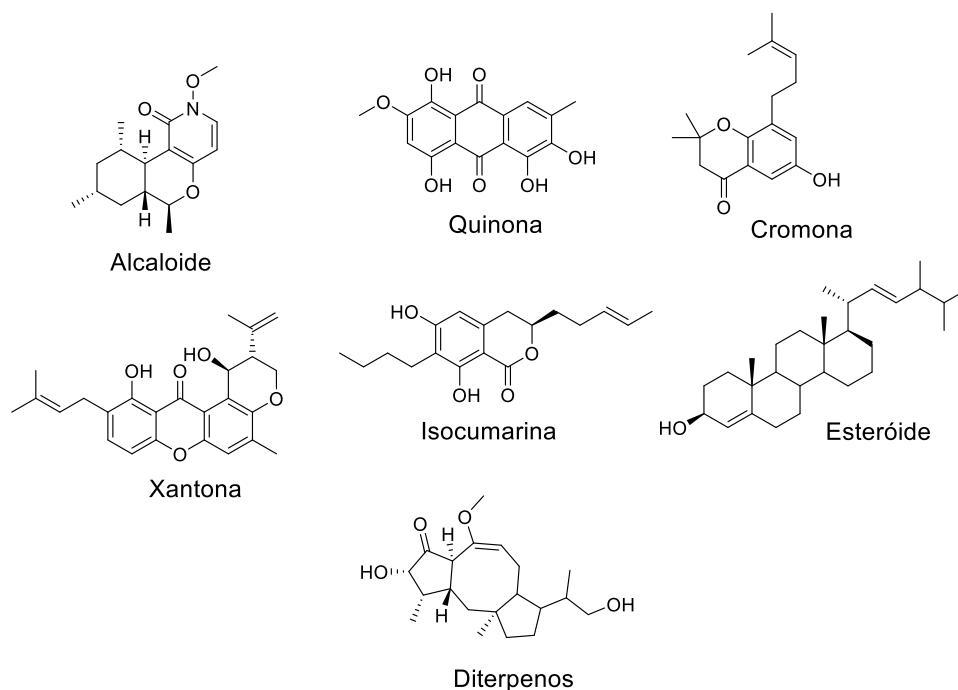
Figura 1. Número de publicações envolvendo metabólitos secundários de fungos endofíticos entre 1993 a 2018.



Fonte: Banco de dados SciFinder, utilizando como busca a exigência dos conceitos “secondary metabolites” e “endophytic fungi” simultaneamente.

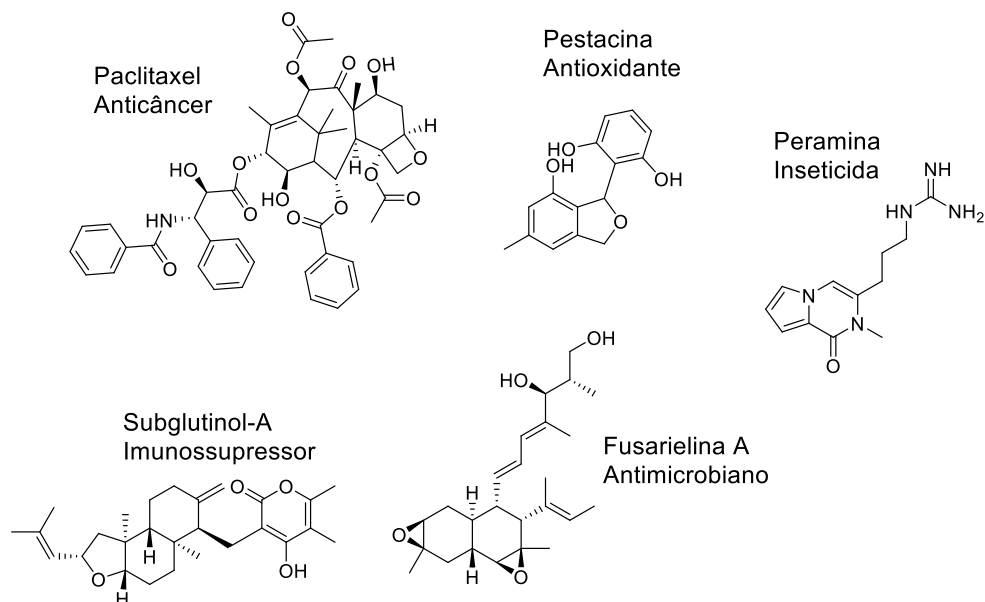
O aumento de publicações direcionadas a esse tema pode ser atribuído à alta capacidade na produção de metabólitos bioativos pelos endófitos. Estes compostos podem ser agrupados em várias classes, incluindo alcaloides, esteróides, cromonas, diterpenos, isocumarinas, quinonas, lignanas, citocalasinas, dicetopiperazinas, xantonas, entre outros (Figura 2). A diversidade de estruturas produzidas pelos endófitos pode levar a compostos com propriedades anticâncer, antioxidante, imunossupressor, inseticida, antimicrobiana, entre outras (Figura 3). Essa imensa diversidade química estrutural e biológica tornam os fungos endofíticos o alvo nas pesquisas pela busca de substâncias com potencial para a utilização na indústria farmacêutica e agrícola (KAMEL *et al.*, 2019; KAUL *et al.*, 2012; KHARWAR *et al.*, 2011; QIAO *et al.*, 2019; ZHANG; SONG; TAN, 2006).

Figura 2. Diversidade estrutural dos metabólitos isolados de fungos endofíticos.



Fonte: Adaptado de ZHANG *et al.*, 2006; KHARWAR *et al.*, 2011; QIAO *et al.*, 2019; KAMEL *et al.*, 2019.

Figura 3. Estruturas de diferentes compostos bioativos isolados de fungos endofíticos com atividades biológicas.

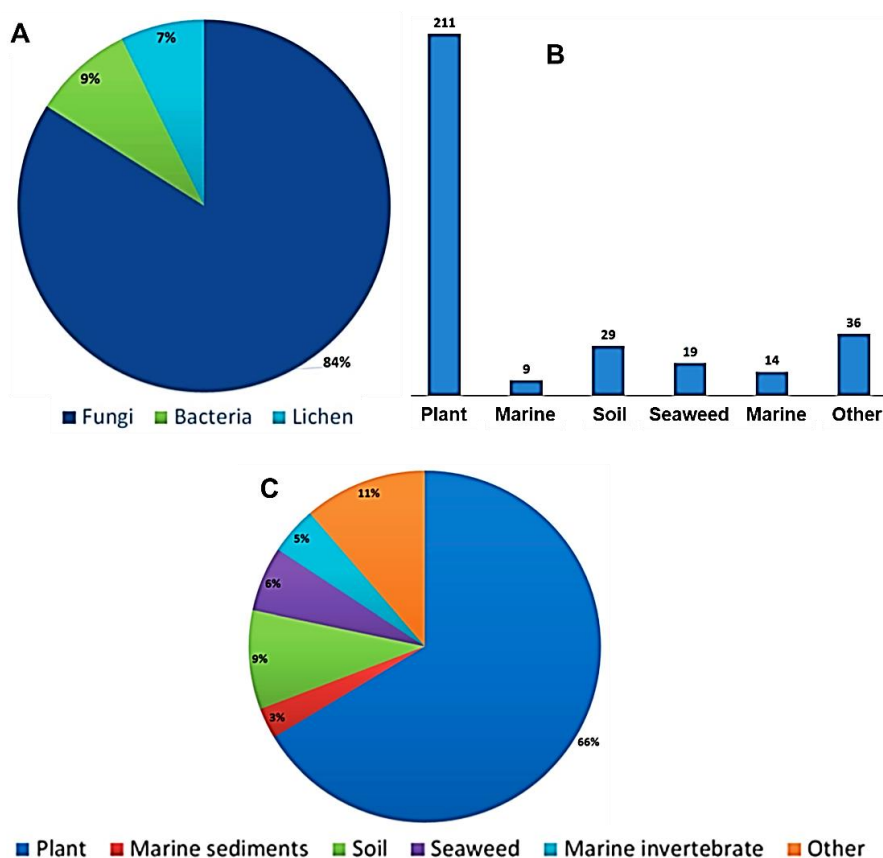


Fonte: Adaptado de KAUL *et al.*, 2012.

O Brasil é considerado um dos países com uma das maiores biodiversidades do mundo, e mesmo assim, somente em 1985 é que houve a primeira descrição importante das espécies de fungos no Brasil (IOCA; ALLARD; BERLINCK, 2014).

Em 2000, a jovem ciência brasileira descreveu o primeiro produto natural microbiano, denominado como *N*-acetil- γ -hidroxivalina lactona, de um estreptomiceto obtido a partir de sedimentos marinhos coletados no litoral norte do Estado de São Paulo (HERNANDEZ *et al.*, 2000). Um levantamento realizado por IOCA *et al.* (2014) mostra que dos 280 metabólitos secundários microbianos isolados de fontes naturais brasileiras 84% são isolados de fungos, havendo a predominância na obtenção de metabólitos a partir de microrganismos associados às plantas (Figura 4).

Figura 4. (A) Porcentagem de metabólitos secundários isolados de bactérias, líquens e fungos no Brasil. (B) O número total de compostos por fonte microbiana. (C) Fontes das quais as cepas microbianas que produziram os 280 compostos foram isoladas no Brasil.



Fonte: Adaptado de IOCA *et al.*, 2014.

Considerando a imensa flora e biodiversidade brasileira de microrganismos, e o crescente interesse em investigar metabólitos secundários microbianos, existe um grande interesse para a descoberta de metabólitos secundários bioativos a partir de fungos endofíticos associados às espécies vegetais do Brasil.

1.3. Espécie vegetal hospedeira: *Paepalanthus planifolius* (Eriocaulaceae)

Eriocaulaceae possui 1200 espécies divididas em 10 gêneros. Esta família é dividida em duas subfamílias, Eriocauloidae Ruhland e Paepalanthoideae Ruhland, sendo que a subfamília Eriocauloidae possui os gêneros *Eriocaulon* e *Mesanthemum*, enquanto que a subfamília Paepalanthoideae apresenta os gêneros *Blastocaulon*, *Comanthera*, *Actinocephalus*, *Lachnocaulon*, *Leiothrix*, *Paepalanthus*, *Philodice*, *Rondonanthus*, *Syngonanthus* e *Tonina* (ANDRADE *et al.*, 2011; GIULIETTI *et al.*, 2012; RUHLAND, 1903).

As Eriocaulaceae são citadas nas listas vermelhas de espécies em extinção. As espécies desta família de plantas são conhecidas popularmente como “sempre-vivas”, pois permanecem com aparência de vivas durante muitos anos, mesmo depois de retiradas do solo.

As Eriocaulaceae ocorrem em sua maioria em regiões pantropicais e se destacam como uma das famílias mais representativas dos campos rupestres da Cadeia do Espinhaço (Minas Gerais, Goiás e Bahia), não só pela grande riqueza específica, mas também pelo elevado número de táxons endêmicos desta formação geológica (COSTA; TROVO; SANO, 2008).

O gênero *Paepalanthus* pertence à Eriocaulaceae, sendo um dos maiores e mais importantes da família com aproximadamente 357 espécies. A maior diversidade do gênero encontra-se na Cadeia do Espinhaço, sendo que aproximadamente 95% são endêmicas do Brasil (FORZZA *et al.*, 2010).

Da espécie vegetal *Paepalanthus planifolius* (Figura 5) várias substâncias já foram isoladas como naftopiranonas e flavonóides (AMORIM *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2001). As naftopiranonas são substâncias com comprovadas atividades biológicas como antimicrobiana, antioxidante e mutagênica (AMARAL *et al.*, 2012; AMORIM *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2007; ZANUTTO *et al.*, 2013).

Figura 5. Espécie vegetal *Paepalanthus planifolius*.



Fonte: Foto fornecida pelo Prof. Dr. Marcelo Trovó (AMORIM *et al.*, 2016)

Estudos de fungos endofíticos associados à *P. planifolius* permitiram a identificação de substâncias pertencentes à classe dos fenólicos acetilênicos que apresentam boa atividade antimicrobiana, assim como a identificação de novos compostos derivados de cromanonas e alcalóides (AMORIM *et al.*, 2016; HILARIO *et al.*, 2017). Estes resultados impulsionam a continuidade dos estudos de fungos endofíticos associados à *P. planifolius* em busca de novos compostos bioativos.

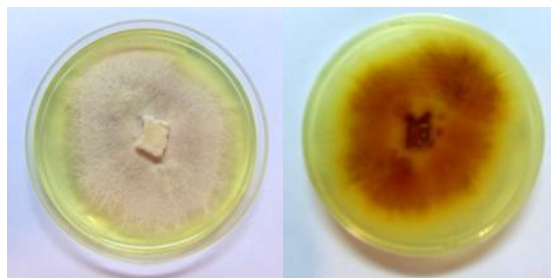
1.4. Fungo endofítico *Paraphaeosphaeria sporulosa*

O fungo endofítico *Paraphaeosphaeria sporulosa* (Figura 6) foi descrito na literatura pela primeira vez em 1969 com o nome de *Coniothyrium fuckelii* var. *sporulosum*. Em 1977 e 2004 foi reclassificado como, respectivamente, *Coniothyrium sporulosum* e *Paraconiothyrium sporulosum* (VERKLEY *et al.*, 2014). Este fungo pertence à família Montagnulaceae, que é constituída por 40 espécies listadas em *Index Fungorum* (www.indexfungorum.org; acessado em 21 de outubro de 2019).

Na literatura existem poucos trabalhos referentes a metabólitos secundários para o gênero *Paraphaeosphaeria* e suas atividades biológicas. Em trabalhos recentes, Shao e colaboradores identificaram o ácido lunatóico C (Figura 7) com atividades antifúngica, antibacteriana e fitotóxica (SHAO *et al.*, 2016). Podemos destacar também outros metabólitos descritos desse gênero como a substância paraphaeosphaeride C com citotoxicidade para A2780 (carcinoma de ovário) e potencial inibição da atividade de STAT3 em células

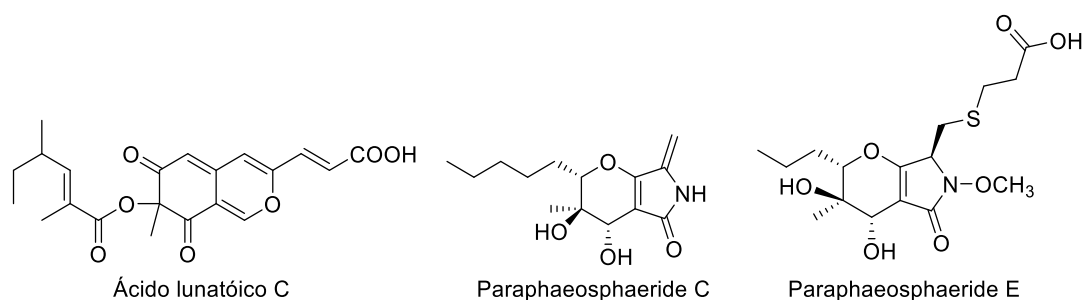
tumorais. Adicionalmente, a substância paraphaeosphaeride E com atividade inibitória de NF- κ B, um complexo proteico relacionado à expressão de genes pró-inflamatórios (Figura 7) (LI *et al.*, 2017, 2015).

Figura 6. Colônia de *Paraphaeosphaeria sporulosa* F03 em placas de PDA (esquerda), também mostrando o lado reverso (direita).



Fonte: Autor.

Figura 7. Metabólitos bioativos identificados no gênero *Paraphaeosphaeria*.

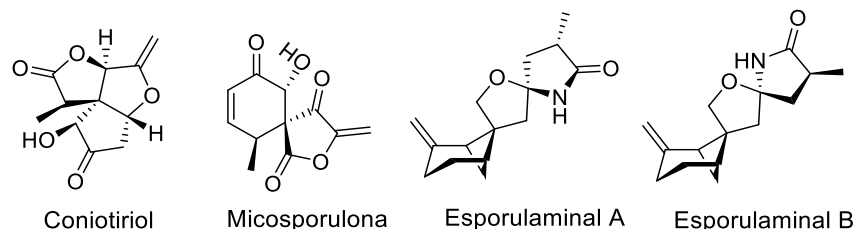


Fonte: Adaptado de SHAO *et al.*, 2016; LI *et al.*, 2015; LI *et al.*, 2017.

O estudo químico para *P. sporulosa* apresenta poucos dados na literatura, sendo o primeiro relato de metabólitos secundários produzidos pela espécie estudada foi em 1993 com o isolamento da coniotiriol (Figura 8) (GUSMÃO; KAOUADJI; STEIMAN, 1993a). Neste mesmo ano, o composto micosporulona (Figura 8) foi descoberto e apresentou atividade contra uma ampla diversidade de microrganismos patógenos, e citotoxicidade para linhagens de células tumorais humanas de mama e pulmão, MDA-MB 231 e PC₃, abaixo de 4 μ g/mL (GUIRAUD *et al.*, 1999; GUSMÃO; STEIMAN; SEIGLE-MURANDI, 1993b). Estudos recentes conduziram à descoberta de uma nova classe de derivados de espiroamina originado a partir do sesquiterpenóide bergamotano nomeados

esporulaminal A e esporulaminal B, um par de epímeros ilustrados na Figura 8 (ZHANG *et al.*, 2016b).

Figura 8. Metabólitos secundários identificados na espécie *P. sporulosa*.



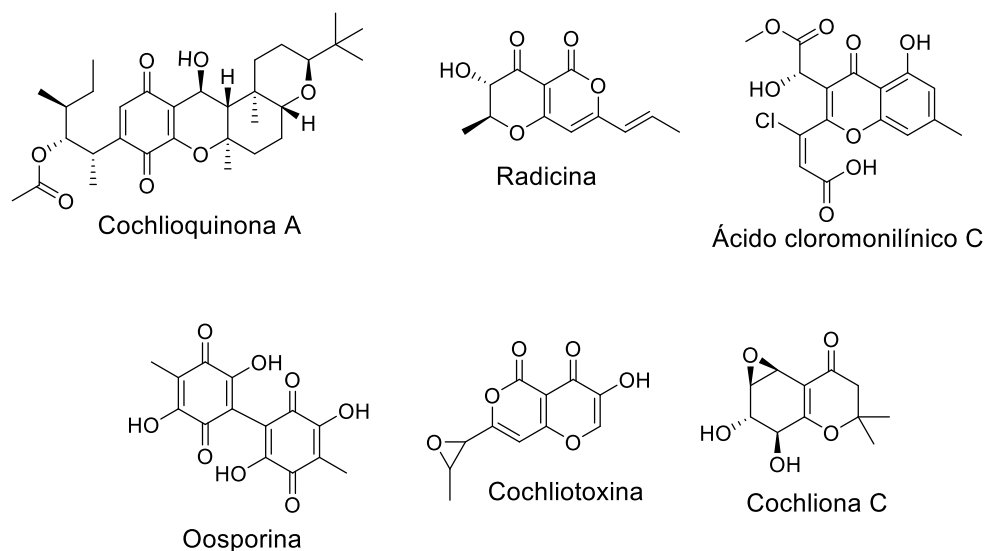
Fonte: Adaptado de GUSMÃO *et al.*, 1993a; GUSMÃO *et al.*, 1993b; ZHANG *et al.*, 2016.

1.5. Fungo endofítico *Cochliobolus eragrostidis*

O gênero *Cochliobolus* Drechsler (1934) pertence à família Pleosporaceae constituído por 53 espécies listadas em *Index Fungorum* (www.indexfungorum.org; acessado em 21 de outubro de 2019). Este gênero apresenta anamorfismo com os gêneros *Bipolaris* Shoemaker (1959) e *Curvularia* Boedijn (1933), o que muitas vezes causa confusões com as mudanças de nome e o refinamento da taxonomia. As espécies de *Cochliobolus* são reportadas como patógenas para plantas de diversas famílias como Alliaceae, Anacardiaceae, Araceae, Euphorbiaceae, Fabaceae, Malvaceae, Rutaceae, Zingiberaceae e Poaceae (MANAMGODA *et al.*, 2011).

O gênero *Cochliobolus* é uma rica fonte na produção de metabólitos secundários bioativos com destaque para a identificação de quinonas (Figura 9) com potencial contra leishmaniose (CAMPOS *et al.*, 2008). Outros trabalhos observaram a produção da fitotoxinas como radicina, ácido cloromonilínico C, cochliotoxina, e derivados, que poderiam potencialmente ser usados como herbicidas numa estratégia integrada no controle de pragas, bem como o metabólito oosporeina com atividade antioxidante e antimicrobiana, e cochliona C com atividade citotóxica para células K562 (ALDRICH *et al.*, 2015; ALURAPPA *et al.*, 2014; MASI *et al.*, 2019, 2017a, 2017b; WANG *et al.*, 2010).

Figura 9. Metabólitos bioativos identificados no gênero *Cochliobolus*.



Fonte: Adaptado de CAMPOS *et al.*, 2008; ALDRICH *et al.*, 2015; MASI *et al.*, 2017a; MASI *et al.*, 2017b; MASI *et al.*, 2019; ALURAPPA *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2010.

A espécie *Cochliobolus eragrostidis* (Figura 10) está distribuída no mundo todo, sendo encontrada em uma ampla diversidade de famílias de plantas (MANAMGODA *et al.*, 2011). A espécie é caracterizada por apresentar seu ciclo de reprodução tanto teleomórfico (sexuada) e anamórfico (assexuada), sendo que no estado assexuado, esta apresenta-se como sinônimo anamórfico de *Curvularia eragrostidis* (MANAMGODA *et al.*, 2011). Em Eriocaulaceae esta espécie está sendo descrita pela primeira vez na literatura.

Figura 10. Colônia de *Cochliobolus eragrostidis* E02 em placas de PDA (esquerda), também mostrando o lado reverso (direita).

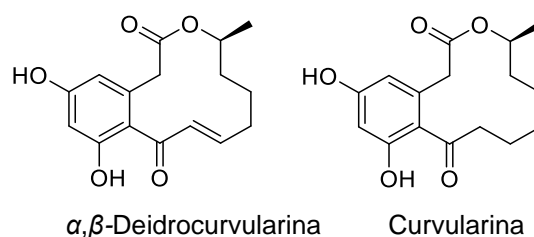


Fonte: Autor.

A partir do fungo endofítico *C. eragrostidis* houve o isolamento e a identificação do composto α,β -deidrocurvularina e seu análogo curvularina

(Figura 11), sendo que o primeiro é excretado das células e reduzido por enzimas extracelulares à curvularina. (HYEON; OZAKI, 1976; LIU; LI; VEDERAS, 1998). O composto α,β -deidrocurvularina apresenta atividade antimicrobiana e também forte fitotoxicidade para *Digitaria sanguinalis* sendo um potencial candidato para o controle de ervas daninhas desta espécie (BICALHO *et al.*, 2003; JIANG *et al.*, 2008).

Figura 11. Metabólitos secundários identificados na espécie *C. eragrostidis*.



Fonte: Adaptado de MUNRO *et al.*, 1967; HYEON *et al.*, 1976.

1.6. Fungo endofítico *Aspergillus terreus*

O gênero *Aspergillus* pertence à família Aspergillaceae constituído por 776 espécies listadas em *Index Fungorum* (www.indexfungorum.org; acessado em 21 de outubro de 2019). *Aspergillus terreus* é um fungo filamentosos pertencente à classe dos Ascomycetes e é comumente conhecido e utilizado na indústria farmacêutica desde a década de 1960 devido a produção de lovastatina, que é um inibidor ativo da síntese do colesterol (COSTA *et al.*, 2019). Além disso, este fungo é capaz de produzir metabólitos secundários bioativos promissores no campo da medicina e farmácia como terreína, devido a sua habilidade de inibir a biossíntese da melanina, reduzir inflamação, atividade antitumoral, dentre outras atividades (XIAO *et al.*, 2013). Outros estudos mostram que *A. terreus* quando cultivado com modificadores epigenéticos produzem novos metabólitos com potencial inibição de α -glucosidase (SUN *et al.*, 2019).

1.7. Epigenética

Fungos endofíticos são comumente cultivados em laboratórios utilizando técnicas tradicionais de fermentação com meios de cultivos definidos artificialmente. Assim, não se mimetiza o habitat nativo desses microrganismos

e eles frequentemente expressam apenas um subconjunto de genes biossintéticos relacionados a produção de metabólitos secundários, ou seja, outros clusters de genes podem permanecer silenciados (HERTWECK, 2009). Dentre as estratégias que são utilizadas para ativar os agrupamentos silenciosos de genes biossintéticos em fungos, destaca-se a incorporação de pequenas moléculas denominadas como modificadores epigenéticos em meios de cultura fúngicos para ativar as vias biossintéticas silenciosas ou alterar vias biossintéticas já ativas (CICHEWICZ, 2010; WILLIAMS *et al.*, 2008).

O termo epigenética foi definido em 1999 por Alan Wolffe como “mudanças hereditárias na expressão gênica que ocorrem sem mudanças no sequenciamento do DNA” (SUZUKI; MIYATA, 2006).

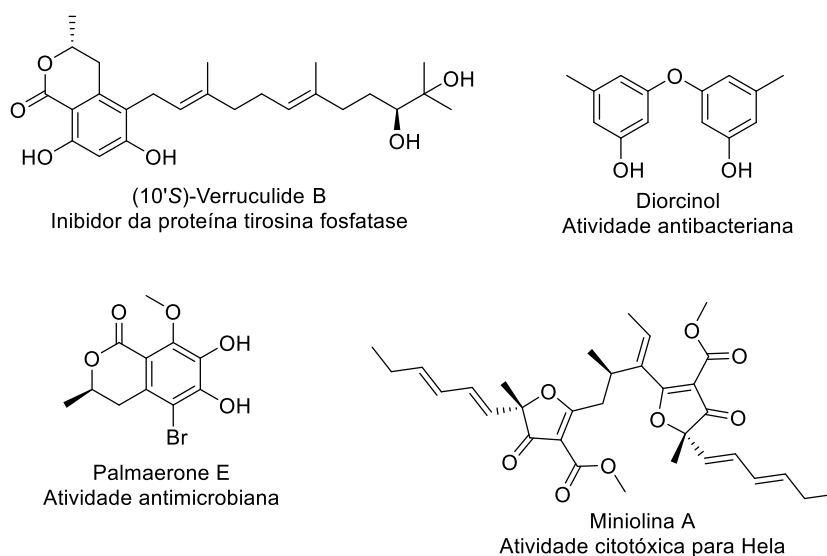
Moléculas pequenas tais como 5-azacitidina (5-AZA), ácido hidroxâmico suberoilânilida (SAHA) e curcumina são descritas como agentes modificadores epigenéticos devido à capacidade de mudar entre estruturas de cromatina ativa e silenciosa através de mecanismos diferentes, incluindo a inibição das enzimas histona desacetilase (HDAC), DNA metiltransferase (DNMT), além do controle de microRNA, sem alteração na sequência de bases nucleotídeas do DNA (MAFEZOLI *et al.*, 2018; REUTER *et al.*, 2011; XIAO *et al.*, 2013). A incorporação destes modificadores epigenéticos nos meios de cultura fúngicos tem demonstrado ser uma importante estratégia para a produção de metabólitos secundários novos e/ou bioativos (Figura 12) (GUBIANI *et al.*, 2017; GUO *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2019; SHARMA *et al.*, 2017; TANG *et al.*, 2015; ZHAO *et al.*, 2018). Gubiani e colaboradores (2017) observaram que na presença de modificador epigenético SAHA houve uma indução na produção de um inibidor da proteína tirosina fosfatase por *Phoma* sp. TANG *et al.* (2015) cultivaram *Penicillium minioluteum* na presença de 5-AZA resultando no isolamento de novas furanonas com moderada citotoxicidade contra Hela. Outros trabalhos interessantes foram o cultivo dos fungos *Przewalskia tangutica* e *Aspergillus versicolor* na presença de SAHA, resultando na produção de novas diidroisocumarinas halogenadas, e derivados de dicetopiperazina e difenileter, respectivamente, que apresentaram atividades antimicrobianas (LIU *et al.*, 2019; ZHAO *et al.*, 2018).

Existem três mecanismos principais de regulação epigenética: DNA metiltransferase, modificação de histonas e ação de RNAs não-codificantes. Os

padrões de metilação do DNA são os mais estudados e melhor compreendidos entre esses mecanismos, embora modificações histônicas também sejam amplamente discutidas (FISCH *et al.*, 2009).

As modificações de cromatina mais comuns das histonas são a acetilação, metilação e fosforilação, que ocorrem nos resíduos *N*-terminais dos aminoácidos presentes nas histonas (CICHEWICZ, 2010; FISCH *et al.*, 2009).

Figura 12. Compostos isolados do cultivo de fungos com modificadores epigenéticos



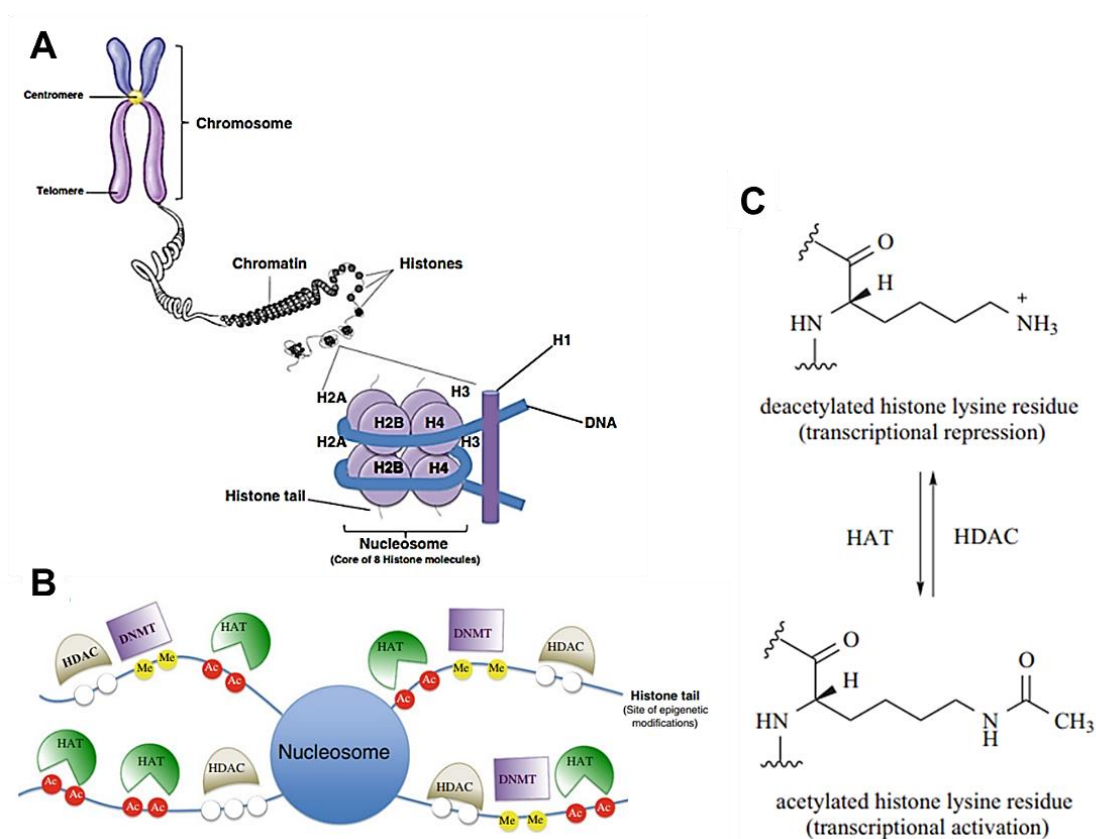
Fonte: Adaptado de GUBIANI *et al.*, 2017; TANG *et al.*, 2019; ZHAO *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2019.

A unidade de repetição fundamental da cromatina é o nucleossomo. Um único núcleo nucleossômico é composto por um fragmento de DNA envolvido em torno de um octâmero de histona, formado por um tetrâmero H3-H4 e dois dímeros H2A-H2B. Cada núcleo nucleossômico sucessivo é separado por um ligante de DNA associado à uma única molécula de histona H1 (Figura 13a). Modificações de cromatina geralmente ocorrem nas caudas dos aminoácidos *N*-terminais das histonas (Figura 13b). Essas caudas de histonas são o local para uma ampla gama de modificações pós-traducionais, incluindo acetilação controlada por histona acetiltransferases (HATs), desacetilação controlada por histona desacetilases (HDACs) e metilação controlada por DNA metiltransferases (DNMTs) (REUTER *et al.*, 2011). A acetilação do resíduo de

lisina diminuir a sua afinidade de ligação ao DNA, favorecendo a expressão gênica e a desacetilação favorece ao silenciamento de genes em fungos (CICHEWICZ, 2010).

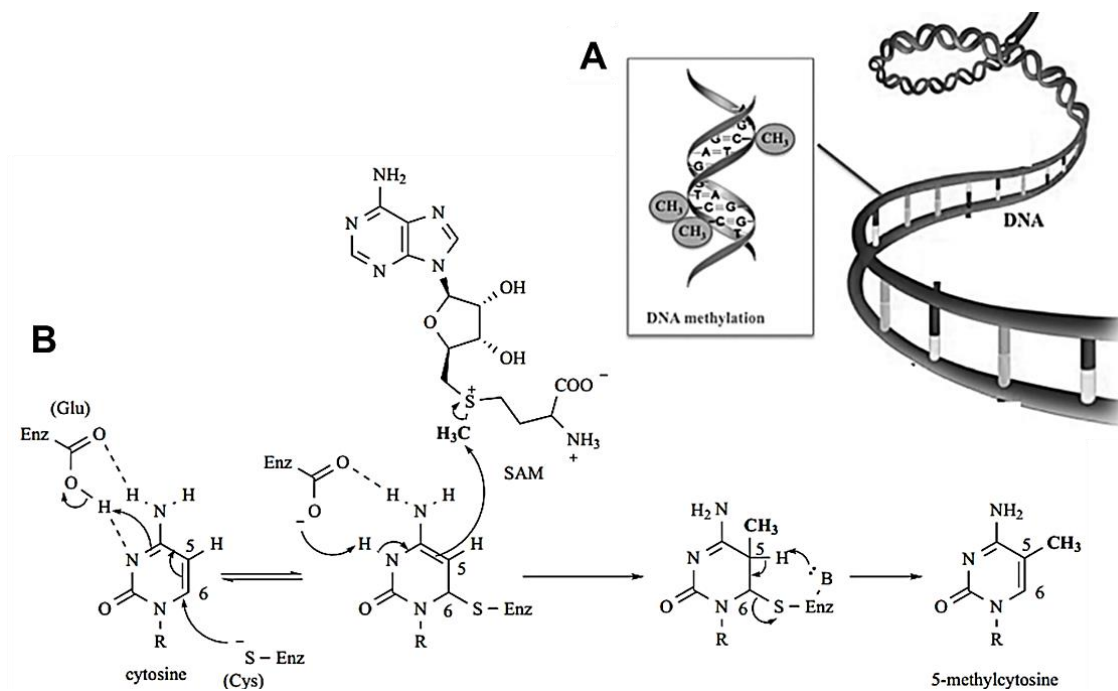
A metilação do DNA é uma modificação covalente do DNA que está claramente implicada em muitos mecanismos fisiológicos. A hiper ou hipometilação do DNA está associada ao silenciamento gênico transcricional e à ativação gênica, respectivamente. A metilação do DNA ocorre principalmente nas posições 5 do anel pirimidina dos resíduos de citosina através da adição do grupo metil para formar 5-metilcitosinas (Figura 14). Essa reação é catalisada por uma família de enzimas denominadas DNA metiltransferases (DNMTs) (TEITEN; DICATO; DIEDERICH, 2013).

Figura 13. (A) O complexo nucleossômico. (B) Modificações de cromatina que geralmente ocorrem nas caudas das histonas. (C) Acetilação reversível dos resíduos de lisina das histonas.



Fonte: REUTER *et al.*, 2011; SUSUKI *et al.*, 2006.

Figura 14. (A) Metilação da citosina do DNA. (B) Proposta de mecanismo catalítico para metilação da citosina por DNMTs.



Fonte: Adaptado de TEITEN *et al.*, 2013; SUSUKI *et al.*, 2006.

5. CONCLUSÕES

A continuidade dos estudos de fungos endofíticos associados à *Paepalanthus planifolius* (Eriocaulaceae) conduziu a obtenção de novas substâncias bem como de metabólitos bioativos corroborando com a alta capacidade biossintética dos fungos endofíticos.

As linhagens de fungos endofíticos isoladas de *P. planifolius* durante o Mestrado foram cultivadas em meio líquido PDB e submetidas a triagem biológica (ensaios antimicrobiano e citotoxicidade) de seus extratos brutos AcOEt culminando na seleção e identificação dos endófitos *Paraphaeosphaeria sporulosa* e *Cochliobolus eragrostidis* para continuidade dos estudos químicos.

O estudo realizado com os endófitos *P. sporulosa* e *C. eragrostidis* a partir do cultivo em escala reduzida destes endófitos em diferentes meios líquidos comerciais (Extrato de Malte, PDB, YM, Czapek® e Nutrient®) e meios sólidos (Milho e Arroz) permitiu uma avaliação da potencialidade antimicrobiana e citotóxica dos extratos brutos em busca de metabólitos secundários ativos.

A triagem biológica direcionou a seleção dos meios de cultivo PDB e Arroz para o estudo em escala ampliada de *P. sporulosa* e os meios de cultivo PDB e Extrato de Malte para *C. eragrostidis*.

Do cultivo em escala ampliada de *P. sporulosa* no meio sólido de Arroz e do fracionamento do extrato ACN nos conduziu ao isolamento de seis novas substâncias derivadas de benzaldeído e benzopirano, denominadas como esporulosaldeinas A-F (1-6), com boa atividade antifúngica (CIM <100 µg/mL) contra linhagens de *Candida* spp. demonstrando a importância de estudos com fungos endofíticos como fonte promissora de novos compostos bioativos.

O cultivo de *P. sporulosa* em meio líquido PDB resultou no extrato AcOEt que foi submetido a derreplicação por LC-MS com o intuito de direcionar ao isolamento de substâncias nitrogenadas. Dessa forma, o fracionamento deste extrato por técnicas cromatográficas permitiu o isolamento de três novas 3-metilisoquinolinas, 7-(hidroximetil)-8-metoxi-3-metilisoquinolina-6-ol (7), 8-metoxi-3,7-dimetilisoquinolina-6-ol (8) e N-(6-hidroxi-8-metoxi-3-metilisoquinolina-7-il) metil acetamida (9), além de chaetoquadrin F (10) identificada pela primeira vez no gênero *Paraphaeosphaeria*.

O cultivo em escala ampliada do endófito *C. eragrostidis* no meio de

cultivo líquido de PDB produziu o extrato AcOEt que após fracionamento cromatográfico foi isolado sete substâncias, fomalactona (**11**), musacina D (**12**), musacina E (**13**), sapinofuranona A (**14**), ciclo(L-valina-L-triptofano) (**15**), indol-3-ácido carboxílico (**16**) e indol 3-ácido acético (**17**). A atividade promissora dos extratos quando *C. eragrostidis* foi cultivado em PDB e Malte deve-se a presença de **11** que apresentou potencial atividade frente às células tumorais avaliadas, podendo ser considerada o princípio ativo destes extratos.

É importante destacar que os metabólitos secundários identificados dos extratos produzidos pelos fungos endofíticos isolados de *P. planifolius*, até o momento, demonstraram-se diferentes dos metabólitos identificados da espécie vegetal hospedeira *P. planifolius*.

O uso de modificador epigenético SAHA no cultivo do fungo endofítico *Aspergillus terreus* isolado de *Astragalus lentiginosus*, espécie vegetal do Deserto de Sonora, ativou a expressão gênica das vias biossintéticas silenciosas uma vez que se observou que SAHA induziu a produção de metabólitos secundários analisado por HPLC-DAD. Este endófito foi cultivado em escala ampliada na presença e ausência de SAHA resultando no isolamento de dois novos metabólitos de 3-pirona-cumarinas, **18** e **19**, e uma nova isocumarina, 3,4-diidro-3-metil-6,7,8-triidroxi-1*H*-2-benzopiran-1-ona (**20**), juntamente com os compostos conhecidos como terreína (**21**), 6-hidroximeleina (**22**), ortosporina (**23**), 6,7-dimetoximeleina (**24**), 6-metoximeleina (**25**), farnesol (**26**), 3,4-diidro-3-metil-5,6,8-triidroxi-1*H*-2-benzopiran-1-ona (**27**) e 3-metilorselinato de etila (**28**). Adicionalmente, os metabólitos **18** e **19** foram submetidos às modificações estruturais fornecendo os derivados semi-sintéticos **18a**, **18b** e **19a** que auxiliaram na elucidação estrutural dos seus precursores naturais **18** e **19**. Dessa maneira, podemos concluir que o uso da abordagem epigenética pode ser uma estratégia útil para a produção de novas substâncias.

Os resultados obtidos neste estudo são de grande importância e enfatizam a necessidade de estudar esse nicho de microrganismos diante ao aumento no desmatamento de diversas espécies vegetais, pois conduzem ao conhecimento da diversidade química e potencialidade biológica dos metabólitos secundários produzidos por fungos endofíticos associados aos seus hospedeiros em diferentes biomas.

6. REFERÊNCIAS

- ALDRICH, T. J.; ROLSHAUSEN, P. E.; ROPER, M. C.; READER, J. M.; STEINHAUS, M. J.; RAPICAVOLI, J.; VOSBURG, D. A.; MALONEY, K. N. Radicinin from *Cochliobolus* sp. inhibits *Xylella fastidiosa*, the causal agent of Pierce's Disease of grapevine. **Phytochemistry**, v. 116, p. 130–137, 2015.
- ALIGIANNIS, N.; KALPOUTZAKIS, E.; MITAKU, S.; CHINO, I. B. Composition and antimicrobial activity of the essential oils of two *Origanum* species. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, p. 4168–4170, 2001.
- ALURAPPA, R.; REDDY, M.; BOJEGOWDA, M.; MALLESH, N. K.; CHOWDAPPA, S. Characterisation and bioactivity of oosporein produced by endophytic fungus *Cochliobolus kusanoi* isolated from *Nerium oleander* L. **Natural Product Research**, v. 28, n. 23, p. 2217–2230, 2014.
- AMARAL, F. P.; NAPOLITANO, A.; MASULLO, M.; SANTOS, L. C.; FESTA, M.; VILEGAS, W.; PIZZA, C.; PIACENTE, S. HPLC-ESIMSⁿ Profiling, isolation, structural elucidation, and evaluation of the antioxidant potential of phenolics from *Paepalanthus geniculatus*. **Journal of Natural Products**, v. 75, p. 547–556, 2012.
- AMORIM, M. R.; SOMENSI, A.; ARAUJO, A. R.; BONIFÁCIO, B. V.; BAUAB, T. M.; SANTOS, L. C. DOS. Compounds of *Anthostomella brabeji*, an endophytic fungus isolated from *Paepalanthus planifolius* (Eriocaulaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 27, n. 6, p. 1048–1054, 2016.
- AMORIM, M. R. DE; HILÁRIO, F.; FERNANDO, M.; JUNIOR, S.; JUNIOR, J. M. B.; BAUAB, T. M.; ARAÚJO, A. R.; CARLOS, I. Z.; VILEGAS, W.; SANTOS, L. C. New benzaldehyde and benzopyran compounds from the endophytic fungus *Paraphaeosphaeria* sp. F03 and their antimicrobial and cytotoxic activities. **Planta Medica**, v. 85, p. 957–964, 2019.
- AMORIM, M. R. DE; HILARIO, F.; SANO, P. T.; BUAB, T. M.; SANTOS, L. C. DOS. Antimicrobial activity of *Paepalanthus planifolius* and its major components against selected human pathogens. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 29, n. 4, p. 766–774, 2018.
- ANDRADE, M. J. G.; GIULIETTI, A. M.; HARLEY, R. M.; VAN DEN BERG, C. *Blastocaulon* (Eriocaulaceae), a synonym of *Paepalanthus*: morphological and molecular evidence. **Taxon**, v. 60, n. 1, p. 178–184, 2011.
- ARAKAWA, H. Die absolutkonfiguration des melleins. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 41, p. 2541, 1968.
- ARNOLD, A. E. Understanding the diversity of foliar endophytic fungi: progress, challenges, and frontiers. **Fungal Biology Reviews**, v. 21, p. 51–66, 2007.
- BAE, H.; SICHER, R. C.; KIM, M. S.; KIM, S.; STREM, M. D.; MELNICK, R. L.; BAILEY, B. A. The beneficial endophyte *Trichoderma hamatum* isolate DIS 219b promotes growth and delays the onset of the drought response in

Theobroma cacao. **Journal of Experimental Botany**, v. 60, n. 11, p. 3279–3295, 2009.

BICALHO, B.; GONC, R. A. C.; PAULA, A.; ZIBORDI, M. Antimicrobial compounds of fungi vectored by *Clusia* spp. (Clusiaceae) pollinating bees. **Zeitschrift fur Naturforschung**, v. 58c, p. 746–751, 2003.

BOIK, J. **Natural compounds in cancer therapy**. Princeton: Oregon Medical Press, 2001. 521 p.

CAMPOS, F. F.; ROSA, L. H.; COTA, B. B.; CALIGIORNE, R. B.; ALMEIDA, M.; ROSA, C. A.; ZANI, C. L. Leishmanicidal metabolites from *Cochliobolus* sp., an endophytic fungus isolated from *Piptadenia adiantoides* (Fabaceae). **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 2, n. 12, e348, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000348>.

CHOUDHARY, M. I.; MUSHARRAF, S. G.; MUKHMOOR, T.; SHAHEEN, F.; ALI, S.; ATTA-UR-RAHMAN. Isolation of bioactive compounds from *Aspergillus terreus*. **Zeitschrift fur Naturforschung**, v. 59b, p. 324–328, 2004.

CICHEWICZ, R. H. Epigenome manipulation as a pathway to new natural product scaffolds and their congeners. **Natural Product Reports**, v. 27, p. 11–22, 2010.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **M27-A2**: reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. 2nd ed. Wayne, 2008.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **M27-A9**: methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 9th ed. Wayne, 2012.

COSTA, C. R. L. M.; MENOLLI, R. A.; OSAKU, E. F.; TRAMONTINA, R.; MELO, R. H.; AMARAL, A. E.; DUARTE, P. A. D.; CARVALHO, M. M.; SMIDERLE, F. R.; SILVA, J. L. C.; MELLO, R. G. Exopolysaccharides from *Aspergillus terreus*: production, chemical elucidation and immunoactivity. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 139, p. 654–664, 2019.

COSTA, F. N.; TROVO, M.; SANO, P. T. Eriocaulaceae na Cadeia do Espinhaço: riqueza, endemismo e ameaças. **Megadiversidade**, v. 4, n. 1, p. 77–85, 2008.

CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. Natural products: a continuing source of novel drug leads. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1830, p. 3670–3695, 2013.

DEBARBER, A. E.; BLEYLE, L. A.; ROULLET, J. B. O.; KOOP, D. R. ω -Hydroxylation of farnesol by mammalian cytochromes P450. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1682, p. 18–27, 2004.

DEMAIN, A. L. Importance of microbial natural products and the need to revitalize their discovery. **Journal of Industry Microbiology and**

Biotechnology, v. 41, p. 185–201, 2014.

DUARTE, M. C. T.; FIGUEIRA, G. M.; SARTORATTO, A.; REHDER, V. L. G.; DELARMELENA, C. Anti-*Candida* activity of Brazilian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 97, p. 305–311, 2005.

EVANS JR., N. H.; ELLESTAD, G. A.; KUNSTMANN, M. P. Two new metabolites from an unidentified *Nigrospora* species. **Tetrahedron Letters**, v. 22, p. 1791–1794, 1969.

EVIDENTE, A.; SPARAPANO, L.; FIERRO, O.; BRUNO, G.; MOTTA, A. Sapinofuranones A and B, two new 2(3*H*)-dihydrofuranones produced by *Sphaeropsis sapinea*, a common pathogen of conifers. **Journal of Natural Products**, v. 62, p. 253–256, 1999.

FISCH, K. M.; GALLASPY, A. F.; GIPSON, M.; HENRIKSON, J. C.; HOOVER, A. R.; JACKSON, L.; NAJAR, F. Z.; WAGELE, H.; CICHEWICZ, R. H. Chemical induction of silent biosynthetic pathway transcription in *Aspergillus niger*. **Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology**, v. 36, p. 1199–1213, 2009.

FONSECA, A.; REIS, J.; SILVA, T.; MATOS, M. J.; BAGETTA, D.; ORTUSO, F.; ALCARO, S.; URIARTE, E.; BORGES, F. Coumarin versus chromone monoamine oxidase B inhibitors: quo vadis? **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 16, p. 7206–7212, 2017.

FORZZA, R. C.; BAUMGRATZ, J. F. A.; BICUDO, C. E.; CARVALHO JR., A. A.; COSTA, A.; COSTA, D. P.; HOPKINS, M.; LEITMAN, P. M.; LOHMANN, L. G.; MAIA, L. C.; MARTINELLI, G.; MENEZES, M.; MORIM, M. P.; NADRUZ COELHO, M. A.; PEIXOTO, A. L.; PIRANI, J. R.; PRAD, D. **Catálogo de plantas e fungos do Brasil**. Rio de Janeiro: Andrea Jakobsson Estúdio, 2010.

FUJIMOTO, H.; NOZAWA, M.; OKUYAMA, E.; ISHIBASHI, M. Six new constituents from an ascomycete, *Chaetomium quadrangulatum*, found in a screening study focused on monoamine oxidase inhibitory. **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, v. 51, n. 3, p. 247–251, 2003.

FUKUSHIMA, T.; TANAKA, M.; GOHBARA, M.; FUJIMORI, T. Phytotoxicity of three lactones from *Nigrospora sacchari*. **Phytochemistry**, v. 48, n. 4, p. 625–630, 1998.

GIROL, C. G.; FISCH, K. M.; HEINEKAMP, T.; GÜNTHER, S.; HÜTTEL, W.; PIEL, J.; BRAKHAGE, A. A.; MÜLLER, M. Regio- and stereoselective oxidative phenol coupling in *Aspergillus niger*. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 51, p. 9788–9791, 2012.

GIULIETTI, A. M.; HENSOLD, N.; PARRA, L. R.; ANDRADE, M. J. G.; van den BERG, C.; HARLEY, R. M. The synonymization of *Philodice* with *Syngonanthus* (Eriocaulaceae). **Phytotaxa**, v. 60, p. 50–56, 2012.

GOVINDACHARI, T. R.; PATANKAR, S. J.; VISWANATHAN, N. Isolation and structure of two new dihydroisocoumarins from *Kigelia pinnata*.

Phytochemistry, v. 10, n. 7, p. 1603–1606, 1971.

GUBIANI, J. R.; WIJERATNE, E. M. K.; SHI, T.; ARAUJO, A. R.; ARNOLD, A. E.; CHAPMAN, E.; GUNATILAKA, A. A. L. An epigenetic modifier induces production of (10'S)-verruculide B, an inhibitor of protein tyrosine phosphatases by *Phoma* sp. nov. LG0217, a fungal endophyte of *Parkinsonia microphylla*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 6, p. 1860–1866, 2017.

GUIRAUD, P.; STEIMAN, R.; SEIGLE-MURANDI, F.; BARTOLI, M. H. Antimicrobial and antitumoral activities of 6-Allyl-5,6-dihydro-5-hydroxypyran-2-one produced by a new *Drechslera* species. **Pharmazie**, v. 49, p. 279–281, 1994.

GUIRAUD, P.; STEIMAN, R.; SEIGLE-MURANDI, F.; GUSMAO, N. B. Antimicrobial and antitumor activities of mycosporulone. **Journal of Natural Products**, v. 62, p. 1222–1224, 1999.

GUNATILAKA, A. A. L. Natural products from plant-associated microorganisms: distribution, structural diversity, bioactivity, and implications of their occurrence. **Journal of Natural Products**, v. 69, p. 509–526, 2006.

GUO, D.-L.; QIU, L.; FENG, D.; HE, X.; LI, X.-H.; CAO, Z.-X.; GU, Y.-C.; MEI, L.; DENG, F.; DENG, Y. Three new α -pyrone derivatives induced by chemical epigenetic manipulation of *Penicillium herquei*, an endophytic fungus isolated from *Cordyceps sinensis*. **Natural Product Research**, p. 1–7, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1544974>.

GUSMÃO, N. B.; KAOUADJI, M.; STEIMAN, R. Coniothyriol, an uncommon polyketide from *Coniothyrium sporulosum*. **Natural Product Letters**, v. 2, n. 4, p. 287–292, 1993.

GUSMÃO, N. B.; STEIMAN, R.; SEIGLE-MURANDI, F. Mycosporulone, a metabolite from *Coniothyrium sporulosum*. **Journal of Natural Products**, v. 36, n. 12, p. 2189–2192, 1993.

HALLMANN, J.; QUADT-HALLMANN, A.; MAHAFFEE, W. F.; KLOEPPER, J. W. Bacterial endophytes in agricultural crops. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 43, p. 895–914, 1997.

HASHIMOTO, M.; WAKANA, D.; UEDA, M.; KOBAYASHI, D.; GODA, Y.; FUJII, I. Product identification of non-reducing polyketide synthases with C-terminus methyltransferase domain from *Talaromyces stipitatus* using *Aspergillus oryzae* heterologous expression. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, n. 7, p. 1381–1384, 2015.

HERNANDEZ, I. L. C.; GODINHO, M. J. L.; SCHEFER, A. B.; FERREIRA, A. G.; BERLINCK, R. G. S. *N*-Acetyl- γ -hydroxyvaline lactone, an unusual amino acid derivative from a marine *Streptomyces*. **Journal of Natural Products**, v. 63, p. 664–665, 2000.

HERTWECK, C. Hidden biosynthetic treasures brought to light. **Nature Chemical Biology**, v. 5, n. 7, p. 450–452, 2009.

HILARIO, F.; CHAPLA, V. M.; ARAUJO, A. R.; SANO, P. T.; BAUAB, T. M.; SANTOS, L. C. Antimicrobial screening of endophytic fungi isolated from the aerial parts of *Paepalanthus chiquitensis* (Eriocaulaceae) led to the isolation of secondary metabolites produced by *Fusarium fujikuroi*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, n. 8, p. 1389–1395, 2017.

HOSSAIN, C. F.; OKUYAMA, E.; YAMAZAKI, M. A new series of coumarins derivatives having monoamine oxidase inhibitory activity from *Monascus anka*. **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, v. 44, n. 8, p. 1535–1539, 1996.

HYEON, S.; OZAKI, A. Isolation of α,β -Dehydrocurvularin and β -Hydroxycurvularin from *Alternaria tomato* as sporulation-suppressing factors. **Agricultural and Biological Chemistry**, v. 40, n. 8, p. 1663–1664, 1976.

ICHIHARA, A.; HASHIMOTO, M.; TAKAMASA, H.; TAKEDA, I.; SASAMURA, Y.; SAKAMURA, S.; SATO, R.; TAJIMI, A. Structure, synthesis, and stereochemistry of (+)-orthosporin, a phytotoxic metabolite of *Rhynchosporium orthosporum*. **Chemistry Letters**, p. 1495–1498, 1989.

IOCA, L. P.; ALLARD, P.; BERLINCK, R. G. S. Thinking big about small beings – the (yet) underdeveloped microbial natural products chemistry in Brazil. **Natural Product Reports**, v. 31, p. 646–675, 2014.

ISLAM, M. S.; ISHIGAMI, K.; WATANABE, H. Synthesis of (–)-mellein, (+)-ramulosin, and related natural products. **Tetrahedron**, v. 63, n. 5, p. 1074–1079, 2007.

JIA, M.; CHEN, L.; XIN, H.; ZHENG, C.; RAHMAN, K.; HAN, T. A Friendly relationship between endophytic fungi and medicinal plants: a systematic review. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, p. 1–14, 2016.

JIANG, S.-J.; QIANG, S.; ZHU, Y.-Z.; DONG, Y.-F. Isolation and phytotoxicity of a metabolite from *Curvularia eragrostidis* and characterisation of its modes of action. **Annals of Applied Biology**, v. 152, p. 103–111, 2008.

KAMEL, R. A.; ABDEL-RAZEK, A. S.; HAMED, A.; REHAM, R.; STAMMLER, H. G.; FRESE, M.; SEWALD, N.; IBRAHIM, R.; STAMMLER, H. G.; FRESE, M.; SEWALD, N.; SHAABAN, M. Isoshamixanthone: a new pyrano xanthone from endophytic *Aspergillus* sp. ASCLA and absolute configuration of epiisoshamixanthone. **Natural Product Research**, p. 1–11, 2019.

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

KAWAHARA, N.; NOZAHA, K.; NAKAJIMA, S.; UDAGARA, S.-I.; KAWAI, K. New Metabolites related to 3-Methylorsellinate from *Aspergillus silvaticus*. **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, v. 36, n. 1, p. 398–400, 1988.

KHARWAR, R. N.; MISHRA, A.; GOND, S. K.; STIERLE, D. Anticancer compounds derived from fungal endophytes: their importance and. **Natural Product Reports**, v. 28, p. 1208–1228, 2011.

KIM, J.-C.; CHOI, G. J.; PARK, J.; KIM, H. T.; CHO, K. Y. Activity against plant pathogenic fungi of phomalactone isolated from *Nigrospora sphaerica*.

Pesticide Management Science, v. 57, p. 554–559, 2001.

KROHN, A.; BAHRAMSARI, R.; FLORKE, U.; LUDEWIG, K.; KLICHE-SPORY, C.; MICHEL, A.; AUST, H.-J.; DRAEGER, S.; SCHULZ, B.; ANTUS, S.

Dihydroisocoumarins from fungi: isolation, structure elucidation, circular dichroism and biological activity. **Phytochemistry**, v. 45, n. 2, p. 313–320, 1997.

KURAMOCHI, K.; TSUBAKI, K.; KURIYAMA, I.; MIZUSHINA, Y.; YOSHIDA, H.; TAKEUCHI, T.; KAMISUKI, S.; SUGAWARA, F.; KOBAYASHI, S. Synthesis,

structure, and cytotoxicity studies of some fungal isochromanones. **Journal of Natural Products**, v. 76, p. 1737–1745, 2013.

KUSARI, P.; KUSARI, S.; SPITELLER, M.; KAYSER, O. Implications of endophyte-plant crosstalk in light of quorum responses for plant biotechnology.

Applied Microbiology and Biotechnology, v. 99, p. 5383–5390, 2015.

KUSARI, S.; HERTWECK, C.; SPITELLER, M. Chemical ecology of endophytic fungi: origins of secondary metabolites. **Chemistry and Biology**, v. 19, p. 792–798, 2012.

LI, C.; SAROTTI, A. M.; HUANG, P.; DANG, U. T.; HURDLE, J. G.; TAMARA, P.; PEZZUTO, J. M.; TURKSON, J.; CAO, S. NF- κ B inhibitors, unique

γ -pyranol- γ -lactams with sulfide and sulfoxide moieties from Hawaiian plant *Lycopodiella cernua* derived fungus *Paraphaeosphaeria neglecta*. **Scientific Reports**, v. 7, p. 1–10, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10537-1>.

LI, C.; YANG, B.; FENSTEMACHER, R.; TURKSON, J.; CAO, S.

Lycopodiellactone, an unusual lactone-isochromanone from a Hawaiian plant-associated fungus *Paraphaeosphaeria neglecta* FT462. **Tetrahedron Letters**, v. 56, p. 1724–1727, 2015.

LI, D.; WEI, J.; HUA, H.; LI, Z. Antimicrobial constituents from the flowers of

Trollius chinensis. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 16, n. 10, p. 1018–1023, 2014.

LIAO, W.-Y.; SHEN, C.-N.; LIN, L.-H.; YANG, Y.-L.; HAN, H.-Y.; CHEN, J.-W.;

KUO, S.-C.; WU, S.-H.; LIAW, C.-C. Asperjinone, a nor-neolignan, and terrein, a suppressor of ABCG2-expressing breast cancer cells, from thermophilic *Aspergillus terreus*. **Journal of Natural Products**, v. 75, n. 4, p. 630–635, 2012.

LIU, W.; WANG, L.; WANG, B.; XU, Y.; ZHU, G.; LAN, M.; ZHU, W.; SUN, K.

Diketopiperazine and diphenylether derivatives from marine algae-derived *Aspergillus versicolor* OUCMDZ-2738 by epigenetic activation. **Marine Drugs**, v. 17, n. 6, p. 1–12, 2019.

LIU, Y.; LI, Z.; VEDERAS, J. C. Biosynthetic incorporation of advanced

precursors into dehydrocurvularin, a polyketide phytotoxin from *Alternaria cinerariae*. **Tetrahedron**, v. 54, p. 15937–15958, 1998.

MAFEZOLI, J.; XU, Y.-M.; HILÁRIO, F.; FREIDHOF, B.; ESPINOSA-ARTILES, P.; DOS SANTOS, L. C.; DE OLIVEIRA, M. C. F.; GUNATILAKA, A. A. L. Modulation of polyketide biosynthetic pathway of the endophytic fungus, *Anteaglonium* sp. FL0768, by copper (II) and anacardic acid. **Phytochemistry Letters**, v. 28, p. 157–163, 2018.

MANAMGODA, D. S.; CAI, L.; BAHKALI, A. H.; CHUKEATIROTE, E.; HYDE, K. D. *Cochliobolus*: an overview and current status of species. **Fungal Diversity**, v. 51, p. 3–42, 2011.

MASI, M.; FREDA, F.; SANGERMANO, F.; CALABR, V.; CIMMINO, A.; CRISTOFARO, M.; MEYER, S.; EVIDENTE, A. Radicinin, a fungal phytotoxin as a target-specific bioherbicide for invasive buffelgrass (*Cenchrus ciliaris*) control. **Molecules**, v. 24, p. 1–11, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24061086>.

MASI, M.; MEYER, S.; CLEMENT, S.; CIMMINO, A.; CRISTOFARO, M.; EVIDENTE, A. Cochliotoxin, a dihydropyranopyran-4,5-dione, and its analogues produced by *Cochliobolus australiensis* display phytotoxic activity against Buffelgrass (*Cenchrus ciliaris*). **Journal of Natural Products**, v. 80, p. 1241–1247, 2017a.

MASI, M.; MEYER, S.; CLEMENT, S.; PESCIPELLI, G.; CIMMINO, A.; CRISTOFARO, M.; EVIDENTE, A.; CHIMICHE, S.; FEDERICO, N.; UNIVERSITARIO, C.; ANGELO, M. S.; CINTIA, V. Chloromonilinic acids C and D, phytotoxic tetrasubstituted 3-chromanonacrylic acids isolated from *Cochliobolus australiensis* with potential herbicidal activity against Buffelgrass (*Cenchrus ciliaris*). **Journal of Natural Products**, v. 80, p. 2771–2777, 2017b.

MOREIRA, T. F. **Perfil antioxidante e efeito dos extratos, frações e das antraquinonas crisofanol, emodina e fisciona de *Rhamnus sphaerosperma* var. *pubescens* sobre a viabilidade celular e estresse oxidativo em células tumorais de colo uterino e carcinoma oral.** Orientador: Iguatemy Lourenço Brunetti. 2016. 160 f. Tese (Doutorado em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Araraquara, 2016.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, p. 55–63, 1983.

MURAYAMA, T.; SUGIYAMA, T.; YAMASHITA, K. Total synthesis of natural (+)-phomalactone, (+)-acetylphoma-lactone, (+)-asperlin and their isomers. **Agricultural and Biological Chemistry**, v. 50, n. 7, p. 1923–1924, 1986.

NISA, H.; KAMILI, A. N.; NAWCHOO, I. A.; SHAFI, S.; SHAMEEM, N.; BANDH, S. A. Fungal endophytes as prolific source of phytochemicals and other bioactive natural products: a review. **Microbial Pathogenesis**, v. 82, p. 50–59, 2015.

- PEDRAS, M. S. O. C.; SMITH, K. C.; TAYLOR, J. L. Production of 2,5-dioxopiperazine by a new isolate type of the blackleg fungus *Phoma lingam*. **Phytochemistry**, v. 49, n. 6, p. 1575–1577, 1998.
- PELCZAR, M. J.; CHAN, E. C. S.; KRIEG, N. R. **Microbiologia**: conceitos e aplicações. 2. ed. São Paulo: Makron Books, 1996. v. 1, 524 p.
- PIETIÄINEN, M.; KONTTURI, J.; PAASELA, T.; DENG, X.; AINASOJA, M.; NYBERG, P.; HOTTI, H.; TEERI, T. H. Two polyketide synthases are necessary for 4-hydroxy-5-methylcoumarin biosynthesis in *Gerbera hybrida*. **The Plant Journal**, v. 87, n. 6, p. 548–558, 2016.
- QIAO, Y.; XU, Q.; FENG, W.; TAO, L.; LI, X.; LIU, J.; ZHU, H. Asperpyridone A: an unusual pyridone alkaloid exerts hypoglycemic activity through the insulin signaling pathway. **Journal of Natural Products**, v. 82, p. 2925–2930, 2019.
- QUANG, D. N.; LAM, D. M.; HANH, N. T. H.; QUEB, D. D. Cytotoxic constituents from the fungus *Daldinia concentrica* (Xylariaceae). **Natural Product Research**, v. 27, n. 4–5, p. 486–490, 2013.
- REKHA, K. J.; BALA, M.; ARYA, V. Endophytic fungus: a potential source of biologically synthesized nanoparticle. **Journal of Microbiology**, v. 1, n. 1, p. 1–7, 2013.
- REUTER, S.; GUPTA, S. C.; PARK, B.; GOEL, A.; AGGARWAL, B. B. Epigenetic changes induced by curcumin and other natural compounds. **Genes and Nutrition**, v. 6, n. 2, p. 93–108, 2011.
- RUHLAND, W. Eriocaulaceae. In: ENGLER, A. (Ed.). **Das pflanzenreich**: regni vegetabilis conspectus. Leipzig: Verlag von Wilhelm Engelmann, 1903. v. 13, p. 1–294.
- SAIKKONEN, K.; WA, P.; HELANDER, M.; FAETH, S. H. Evolution of endophyte – plant symbioses. **Trends in Plant Science**, v. 9, n. 6, p. 275–280, 2004.
- SANTOS, L. C.; PIACENTE, S.; PIZZA, C.; ALBERT, K.; DACHTLER, M.; VILEGAS, W. Planifolin, a new naphthopyranone dimer and flavonoids from *Paepalanthus planifolius*. **Journal of Natural Products**, v. 64, p. 122–124, 2001.
- SCHULZ, B.; BOYLE, C. The endophytic continuum. **Mycological Research**, v. 109, p. 661–686, 2005.
- SHAO, M.; KONG, L.; JIANG, D.; ZHANG, Y. Phytotoxic and antimicrobial metabolites from *Paraphaeosphaeria* sp. QTYC11 isolated from the gut of *Pantala flavescens* larvae. **Record of Natural Products**, v. 10, n. 3, p. 326–331, 2016.
- SHARMA, V. K.; KUMAR, J.; SINGH, D. K.; MISHRA, A.; VERMA, S. K.; GOND, S. K.; KUMAR, A.; SINGH, N.; KHARWAR, R. N. Induction of cryptic and bioactive metabolites through natural dietary components in an endophytic

- fungus *Colletotrichum gloeosporioides* (Penz.) Sacc. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, p. 1–9, 2017.
- SIEBER, T. N. Endophytic fungi in forest trees: are they mutualists? **Fungal Biology Reviews**, v. 21, p. 75–89, 2007.
- SILVA, M. A.; OLIVEIRA, A. P. S.; SANNOMIYA, M.; SANO, P. T.; VARANDA, A. E. PARECIDA; VILEGAS, W.; SANTOS, L. C. Flavonoids and a naphthopyranone from *Eriocaulon ligulatum* and their mutagenic activity. **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, v. 55, n. 11, p. 1635–1639, 2007.
- STEVENSON, A. J.; AGER, E. I.; PROCTOR, M. A.; ŠKALAMERA, D.; HEATON, A.; BROWN, D.; GABRIELLI, B. G. Mechanism of action of the third generation benzopyrans and evaluation of their broad anti-cancer activity *in vitro* and *in vivo*. **Scientific Reports**, v. 8, n. 5144, p. 1–11, 2018.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22882-w>.
- STROBEL, G. A. Methods of discovery and techniques to study endophytic fungi producing fuel-related hydrocarbons. **Natural Product Reports**, 2014.
DOI: <https://doi.org/10.1039/c3np70129h>.
- SUDHA, V.; GOVINDARAJ, R.; BASKAR, K.; AL-DHABI, N. A. Biological properties of endophytic fungi. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 59, p. 1–7, 2016.
- SUN, D.; DONG, W.; LI, X.; ZHANG, H. Indole alkaloids from the roots of *Isatis ingigotica* and their antihherpes simplex virus type 2 (HSV-2) activity *in vitro*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 46, n. 5, p. 763–766, 2010a.
- SUN, J.; YUE, Y.-D.; TANG, F.; GUO, X.-F. Coumarins from the leaves of *Bambusa pervariabilis* McClure. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 12, n. 3, p. 248–251, 2010b.
- SUN, K.; ZHU, G.; HAO, J.; WANG, Y.; ZHU, W. Chemical-epigenetic method to enhance the chemodiversity of the marine algicolous fungus, *Aspergillus terreus* OUCMDZ-2739. **Tetrahedron**, v. 74, p. 83–87, 2019.
- SUZUKI, T.; MIYATA, N. Epigenetic control using natural products and synthetic molecules. **Current Medicinal Chemistry**, v. 13, p. 935–958, 2006.
- TAN, J.; BEDNAREK, P.; LIU, J.; SCHNEIDER, B.; SVATOS, A.; HAHLBROCK, K. Universally occurring phenylpropanoid and species-specific indolic metabolites in infected and uninfected *Arabidopsis thaliana* roots and leaves. **Phytochemistry**, v. 65, p. 691–699, 2004.
- TANAHASHI, T.; TAKENAKA, Y.; HAMADA, N. Aromatic compounds from cultured lichen mycobionts of three *Graphis* species. **Heterocycles**, v. 83, n. 9, p. 2157–2164, 2011.
- TANG, H.-Y.; ZHANG, Q.; GAO, Y.-Q.; ZHANG, A.-L.; GAO, J.-M. Miniolins A-C, novel isomeric furanones induced by epigenetic manipulation of *Penicillium minioluteum*. **RSC Advances**, v. 5, n. 3, p. 2185–2190, 2015.

- TEITEN, M.-H.; DICATO, M.; DIEDERICH, M. Curcumin as a regulator of epigenetic events. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 57, p. 1619–1629, 2013.
- TRABOLSY, Z. B. K. AL; ANOUAR, E. H.; ZAKARIA, N. S. S.; ZULKEFLEE, M.; HASAN, M. H.; ZIN, M. M.; AHMAD, R.; SULTAN, S.; WEBER, J.-F. F. Antioxidant activity, NMR, X-ray, ECD and UV/vis spectra of (+)-terrein: experimental and theoretical approaches. **Journal of Molecular Structure**, v. 1060, n. 1, p. 102–110, 2014.
- VERKLEY, G. J. M.; DUKIK, K.; RENFURM, R.; GÖKER, M.; STIELOW, J. B. Novel genera and species of coniothyrium-like fungi in Montagnulaceae (Ascomycota). **Personia**, v. 32, p. 25–51, 2014.
- WANG, Q.; GE, H.; ZHANG, J.; WU, J.; SONG, Y.; TAN, R. Cochliones A–D, four new tetrahydrochromanone derivatives from endophytic *Cochliobolus* sp. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 12, n. 6, p. 485–491, 2010.
- WILLIAMS, R. B.; HENRIKSON, J. C.; HOOVER, A. R.; LEE, A. E.; CICHEWICZ, R. H.; WILLIAMS, R. B.; HENRIKSON, J. C.; HOOVER, A. R.; LEE, A. E.; CICHEWICZ, R. H. Epigenetic remodeling of the fungal secondary metabolome. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 6, n. 11, p. 1857–2020, 2008.
- WU, H.-Y.; WANG, Y.-L.; TAN, J.-L.; ZHU, C.-Y.; LI, D.-X.; HUANG, R.; ZHANG, K.-Q.; NIU, X.-M. Regulation of the growth of cotton bollworms by metabolites from an entomopathogenic fungus *Paecilomyces cateniobliquus*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 60, p. 5604–5608, 2012.
- WU, Z.; LIU, D.; HUANG, J.; PROKSCH, P.; ZHU, K.; LIN, W. Hansforesters A–M, polyesters from the sponge-associated fungus *Hansfordia sinuosae* with antibacterial activities. **RSC Advances**, v. 8, n. 69, p. 39756–39768, 2018.
- XIAO, L.; YIN, Y.; SUN, W.; ZHANG, F.; LI, Z. Enhanced production of (+)-terrein by *Aspergillus terreus* strain PF26 with epigenetic modifier suberoylanilide hydroxamic acid. **Process Biochemistry**, v. 48, n. 11, p. 1635–1639, 2013.
- YANG, J.; ZHANG, P.; HU, Y.; LIU, T.; SUN, J.; WANG, X. Synthesis and biological evaluation of 3-arylcoumarins as potential anti-Alzheimer's Disease agents. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 34, n. 1, p. 651–656, 2019.
- ZANUTTO, F. V.; BOLDRIN, P. K.; VARANDA, E. A.; SOUZA, S. F. DE; SANO, P. T.; VILEGAS, W.; CAMPANER, L. Characterization of flavonoids and naphthopyranones in methanol extracts of *Paepalanthus chiquitensis* Herzog by HPLC-ESI-IT-MSⁿ and their mutagenic activity. **Molecules**, v. 18, p. 244–262, 2013.
- ZHANG, H. W.; SONG, Y. C.; TAN, R. X. Biology and chemistry of endophytes. **Natural Product Reports**, v. 23, p. 753–771, 2006.

ZHANG, J.-L.; WANG, W.-J.; XU, X.-M.; LI, D.-Y.; HUA, H.-M.; MA, E.-L.; LI, Z.-L. From macrocyclic to linear and further: naturally degradable polyesters from the fungus *Ascotricha* sp. ZJ-M-5. **Tetrahedron**, v. 72, p. 4895–4901, 2016a.

ZHANG, L.-H.; FENG, B.-M.; CHEN, G.; LI, S.-G.; SUN, Y.; WU, H.-H.; BAI, J.; HUA, H.-M.; WANG, H.-F.; PEI, Y.-H. Sporulaminals A and B: a pair of unusual epimeric spiroaminal derivatives from a marine-derived fungus *Paraconiothyrium sporulosum* YK-03. **RSC Advances**, v. 6, p. 42361–42366, 2016b.

ZHAO, C.; GUO, L.; WANG, L.; ZHU, G.; ZHU, W. Improving the yield of (+)-terrein from the salt-tolerant *Aspergillus terreus* PT06-2. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 32, n. 77, p. 1–9, 2016.

ZHAO, M.; YUAN, L.-Y.; GUO, D.-L.; YE, Y.; DA-WA, Z.-M.; WANG, X.-L.; MA, F.-W.; CHEN, L.; GU, Y.-C.; DING, L.-S.; ZHOU, Y. Bioactive halogenated dihydroisocoumarins produced by the endophytic fungus *Lachnum palmae* isolated from *Przewalskia tangutica*. **Phytochemistry**, v. 148, p. 97–103, 2018.