

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 20/03/2026.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
INSTITUTO DE QUÍMICA DE ARARAQUARA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

GIVALDO SOUZA DA SILVA

POTENCIAL BIOLÓGICO E QUIMIODIVERSIDADE DOS FUNGOS ENDOFÍTICOS
***Annulohypoxyton stygium* E *Annulohypoxyton yungensis* DE TRÊS ESPÉCIES**
DE ALGAS MARINHAS VERMELHAS

ARARAQUARA

2024

GIVALDO SOUZA DA SILVA

**POTENCIAL BIOLÓGICO E QUIMIODIVERSIDADE DOS FUNGOS ENDOFÍTICOS
Annulohypoxylon stygium E *Annulohypoxylon yungensis* DE TRÊS ESPÉCIES
DE ALGAS MARINHAS VERMELHAS**

Tese apresentada ao Instituto de Química de
Araraquara da Universidade Estadual Paulista
como parte dos requisitos para obtenção do
título de Doutor em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Dulce Helena S. Silva

Araraquara
2024



S586p	Silva, Givaldo Souza da Potencial biológico e quimiodiversidade dos fungos endofíticos <i>Annulohypoxylon stygium</i> e <i>Annulohypoxylon yungensis</i> de três espécies de algas marinhas vermelhas / Givaldo Souza da Silva. -- Araraquara, 2024 284 f. : il. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara Orientadora: Dulce Helena Siqueira Silva 1. Algas vermelha. 2. Fungos endofíticos. 3. Quimiometria. 4. Epigenética. 5. Produtos naturais. I. Título.
-------	---

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Este estudo mostra como os fungos marinhos *Annulohyphomyces stygium* e *Annulohyphomyces yungensis* podem ser importantes na busca por substâncias com possíveis atividade farmacológica, ao interagir com as algas marinhas vermelhas. A pesquisa ajuda a descobrir novos compostos químicos, usando métodos como o acompanhamento do crescimento dos fungos e a ativação de processos químicos que normalmente estão “adormecidos”. Essas técnicas podem melhorar a produção de substâncias com propriedades biológicas, como antimicrobiana e anticâncer. Além disso, a análise detalhada dessas substâncias pode levar à possíveis descobertas de novos medicamentos. Comparar fungos de diferentes algas marinhas também ajuda a entender melhor a diversidade e as características químicas dessas espécies. Este trabalho promove práticas de bioprospecção sustentáveis, alinhando-se aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) 9 e 14, ao apoiar a exploração racional e conservação dos ecossistemas marinhos e estimular a inovação científica responsável.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This study demonstrates how the marine fungi *Annulohyphomyces stygium* and *Annulohyphomyces yungensis* can be significant in the search for substances with potential pharmacological activity through their interaction with red seaweeds. The research aids in the discovery of new chemical compounds by employing methods such as monitoring fungal growth and activating chemical processes that are typically “dormant.” These techniques can enhance the production of substances with biological properties, such as antimicrobial and anticancer activities. Furthermore, detailed analysis of these substances may lead to the potential discovery of new drugs. Comparing fungi from different seaweeds also helps to better understand the diversity and chemical characteristics of these species. This work promotes sustainable bioprospecting practices, aligning with Sustainable Development Goals (SDGs) 9 and 14, by supporting the rational exploration and conservation of marine ecosystems and fostering responsible scientific innovation.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: "Potencial biológico e quimiodiversidade dos fungos endofíticos *Annulohypoxylon stygium* e *Annulohypoxylon yungensis* de três espécies de algas marinhas vermelhas"

AUTOR: GIVALDO SOUZA DA SILVA

ORIENTADORA: DULCE HELENA SIQUEIRA SILVA

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

Prof.^a Dr.^a DULCE HELENA SIQUEIRA SILVA (Participação Virtual)
Departamento de Bioquímica e Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Profa. Dra. KAREN DE JESUS NICÁCIO (Participação Virtual)
Departamento de Química / Universidade Federal de Mato Grosso - UFMT - Cuiabá

Prof.^a Dr.^a TAICIA PACHÊCO FILL (Participação Virtual)
Departamento de Química Orgânica / Instituto de Química - UNICAMP - Campinas

Prof.^a Dr.^a ISABELE RODRIGUES NASCIMENTO (Participação Virtual)
Departamento de Bioquímica e Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Profa. Dra. CECILIA VERONICA NUNEZ (Participação Virtual)
Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia / INPA - Manaus

Araraquara, 20 de setembro de 2024



Documento assinado digitalmente

DULCE HELENA SIQUEIRA SILVA

Data: 26/09/2024 11:43:09-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

DADOS CURRICULARES

1 INFORMAÇÕES PESSOAIS

Nome: Givaldo Souza da Silva

Nome em citações bibliográficas: SILVA, G. S.; Silva, Givaldo; DA SILVA, GIVALDO SOUZA

Nacionalidade: Brasileiro

2 INFORMAÇÕES PROFISSIONAIS

Endereço profissional: Instituto Federal do Acre, IFAC - Campus Xapuri.
Rua Cel. Brandão
Centro
69970000 - Xapuri, AC - Brasil
URL da Homepage: <http://portal.ifac.edu.br/>

Telefone: (68) 35422083

Endereço eletrônico: givaldo.silva@ifac.edu.br / givaldo.silva@unesp.br

3 FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO

2019 – 2024 Doutorado em Química

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP,
São Paulo, Brasil.

Título:

Orientador: Profa. Dra. Dulce Helena Siqueira Silva

2013 – 2016 Mestrado em Química

Universidade Estadual de Santa Cruz, UESC, Ilhéus – BA, Brasil

Título: Avaliação do perfil químico de guaraná (*Paullinia cupana*) empregando RMN, HPLC e UPLC-MS associadas à ferramentas quimiométricas visando à sua indicação geográfica

Orientador: Prof. Dr. Raildo Mota de Jesus

2008 – 2013 Graduação em Licenciatura em Química

Universidade Estadual de Santa Cruz, UESC, Ilhéus – BA, Brasil

Título: Análise das estratégias de aprendizagem empregadas por estudantes das séries iniciais em atividades investigativas de ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Passos Sá

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Artigos Publicados

VIEIRA, R.; DE SOUSA, K. A. ; **DA SILVA, G. S.**; SILVA, D. H. S. ; CASTRO-GAMBOA, I. . CHEIC: Chemical Image Classifier. An intelligent system for identification of volatiles compounds with potential for respiratory diseases using Deep Learning. **Expert Systems With Applications**, v. 234, p. 121178, 2023.

VIEIRA, R.; SOUZA, J. M. ; SOUSA, C. O. ; **SILVA, G. S.** . Identification of Tannins in Amazon Biodiversity Plants: Application Possibilities as a Natural Coagulant. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 5, p. 17-23, 2018.

DA SILVA, G. S.; CANUTO, K. M; RIBEIRO, P. R. V ; DE BRITO, E. S. ; NASCIMENTO, M. M ; ZOCOLO, G. Z ; COUTINHO, J. P ; DE JESUS, R. M. Chemical profiling of guarana seeds (*Paullinia cupana*) from different geographical origins using UPLC-QTOF-MS combined with chemometrics. **Food Research International**, v. 102, p. 700-709, 2017.

SAITO, S.T. ; **SILVA, G. S.** ; SANTOS, R. X. ; GOSMANN, G. ; C. PUNGARTNIK ; M. BRENDEL . Astragalin from *Cassia alata* Induces DNA Adducts in Vitro and Repairable DNA Damage in the Yeast *Saccharomyces cerevisiae*. **International Journal of Molecular Sciences** (Online), v. 13, p. 2846-2862, 2012.

SAITO, S. T.; **SILVA, G. S.** ; PUNGARTNIK, C. ; BRENDEL, M. . Study of DNA? emodin interaction by FTIR and UV-vis spectroscopy. **Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology**, v. 111, p. 53-50, 2012.

2. Capítulos de livros publicados

DA SILVA, G. S.; E SILVA, L.; FILHO, E.; CANUTO, K. ; DE BRITO, E. ; DE JESUS, R. M. 1H quantitative nuclear magnetic resonance and principal component analysis as tool for discrimination of guarana seeds from different geographic regions of Brazil. Proceedings of the XIII International Conference on the Applications of Magnetic Resonance in Food Science. 16ed.: IM Publications, 2016, v., p. 21-25.

3. Trabalhos completos publicados em congressos

SILVA, G. S.; VIEIRA, R.; ZANATTA, ANA C; CUNHA, C. L; SIQUEIRA, D. H. S. Isolation and identification of Dinaphthalenone Derived from a alga Endophytic fungus *Annulohypoxylon stygium*. In: **Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 46, 2023, Águas de Lindoia- SP.

SILVA, G. S.; ZANATTA, A. C.; SANTOS, A. L.; DIAS, E. J. S.; MENDONÇA, I.; MACIEL, O. M. C.; REZENDE-TEIXEIRA, P.; DEBONSI, H.; LOTUFO, L.; SILVA, D. H. S. Atividade Anticancerígena e Metabolômica Não Direcionada do Fungo Endossimbionte *Annulohypoxylon stygium* Associado a Três Espécies de Algas. In: **9ª Conferência Brasileira sobre Produto Natural/XXXV RESEM**, 2023, Universidade Federal da Bahia, 24 a 27 de outubro.

DIAS, E. J. S.; SANTOS, A. L.; **SILVA, G. S.;** ZANATTA, A. C.; MENDONÇA, I.; SILVA, D. H. S.; REZENDE-TEIXEIRA, P.; COSTA-LOTUFO, L. V. Investigação Química do *Fusarium solani* Isolado da Alga Marinha *Dichotomaria marginata*. In: **9ª Conferência Brasileira sobre Produto Natural/XXXV RESEM**, 2023, Universidade Federal da Bahia, 24 a 27 de outubro.

RUFINO, V. H. L.; MENDONÇA, I. C.; ALARCÓN, K. P.; ALMEIDA, A. M. F.; **SILVA, G. S.;** REZENDE-TEIXEIRA, P.; LOTUFO, L.; SILVA, D. H. S. Extratos Bioativos e Anotação de Compostos do Fungo *Hypoxylon investiens* Utilizando Moduladores Epigenéticos, Design de Plackett-Burman e Rede Molecular Baseada em Características. In: **9ª Conferência Brasileira sobre Produto Natural/XXXV RESEM**, 2023, Universidade Federal da Bahia, de 24 a 27 de outubro.

FERNANDES, Y.; SANTOS, A.; DIAS, E.; MOURA, L.; RUFINO, V. H. L.; SILVA, D. H. S.; **SILVA, G. S.** Bioprospecção de Metabólitos Biologicamente Ativos do Fungo Endofítico *Annulohypoxylon atroseum* Isolado da Alga Marinha *Dichotomaria marginata*. In: **9ª Conferência Brasileira sobre Produto Natural/XXXV RESEM**, 2023, Universidade Federal da Bahia, de 24 a 27 de outubro.

SÁ, E. J.; SANTOS, A. L.; **SILVA, G. S.;** ZANATTA, ANA C; SIQUEIRA, D. H. S. Chemodiversity and cytotoxic activity of *Fusarium solani* isolated from red marine seaweed *Dichotomania marginata*. In: **Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 46, 2023, Águas de Lindoia- SP

MENDONÇA, I. C.; **SILVA, G. S.**; RUFINO, V. H. L.; SÁ, E. J.; SILVA, L. H.; SIQUEIRA, D. H. S. Induction of secondary metabolites through Coculture of endophytic fungi strains isolated from marine red algae. In: **Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 46, 2023, Águas de Lindoia- SP.

SILVA, G. S.; SANTOS, A. L. P.; VIEIRA, R.; SÁ, E. J.; SILVA, L. H.; SIQUEIRA, D. H. S. Time dependency of chemodiversity of extracts from *Annulohypoxylon stigiunendophytic* fungi isolated from red alga *Asparagopsis taxiformis*. In: **Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 45, 2022, Maceió-AL.

SILVA, L. H.; SANTOS, A. L. P.; **SILVA, G. S.**; SÁ, E. J.; SANTOS, A. L. P.; SIQUEIRA, D. H. S. Secondary metabolites from the endophytic fungus *Hypomontagnella monticulosa* using factorial design and GNPS molecular networking. In: **Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 45, 2022, Maceió-AL.

SÁ, E. J.; HONÓRIO, A. E., **SILVA, G. S.**, SANTOS, A. L. P., ATANÁZIO, L. C. V., SIQUEIRA, D. H. S. Chemical study of *Fusarium solani*, an endophyte fungal strain isolated from the red marine alga *Dichotomaria marginata*. In: **Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 45, 2022, Maceió-AL.

MENDONÇA, I. C.; RUFINO, V. H. L.; SILVA, R. V.; **SILVA, G. S.**; SIQUEIRA, D. H. S. Estudo de metabólitos secundários de fungos endofíticos isolados de alga marinha vermelha utilizando GNPS molecular network. In: **Simpósio Regional Sudeste de Farmacognosia em Penedo**, 2, 2022, Penedo-RJ.

Silva Jr, A. L. S.; **SILVA, G. S.**; NASCIMENTO, M.M.; JESUS, R.M. Avaliação do teor de cafeína em amostras de guaraná (*Paullinea cupana*) oriundas da cidade de uma e da região do baixo sul da bahia, In: **68ª Reunião Anual da SBPC**, 2016, Porto Seguro - BA, 2016.

SOUZA, P. R.; GOMES, F. S.; JESUS, R.M.; **DA SILVA, GIVALDO SOUZA**; SOUZA JUNIOR, J. O. Avaliação da influência de zonas climáticas sobre o estado nutricional de clones PH16 de cacueiro. In: V Workshop de Quimiometria, 2014, Camaçari - Arembepé. **V Workshop de Quimiometria**, 2014.

LIMA, D. C.; AMORIM, F. A. C.; **SILVA, G. S.**; JESUS, R.M.; GUEDES, W. N. Análise exploratório aplicada ao teor de elementos nutrientes em hortaliças comercializadas na cidade de Ilhéus-BA, In: **Encontro Nacional De Química Analítica**, 2013, belo horizonte - MG.

PINTO, F. C.; **SILVA, G. S.**; SOUZA JR., J. O.; SOUZA, P. R.; JESUS, R.M. Avaliação da composição mineral do cotilédone de cacau do clone ph16 cultivados na zona cacauera do sul da Bahia in: **Encontro Nacional de Química Analítica**, 2013, belo horizonte.

ENCONTRO NACIONAL DE QUÍMICA ANALÍTICA, 2013. **SILVA, G. S.**; SA, L. P. As estratégias de aprendizagem empregadas por crianças em atividades investigativas de ciências In: **18º Seminário de Iniciação Científica**, 2012, Ilhéus.

4. Supervisões Científicas

Meline Isabele Thomaz Pardo. Prospecção de moléculas bioativas em espécie vegetal da região do alto Acre. 2018 - 2019. Iniciação científica (Química) - Instituto Federal do Acre

*Dedico este trabalho aos meus pais,
Gileno e Maria, por serem eles meu porto
seguro, minha referência de força,
dignidade, honestidade e justiça.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Gileno e Maria, os grandes amores da minha vida, que serão sempre minha inspiração, meu porto seguro e minhas referências.

Aos meus irmãos e irmãs, pelo amor, compreensão e suporte em todas as etapas da minha vida.

À minha orientadora, Profa. Dra. Dulce Helena S. Silva, por ter me aceitado como seu aluno, pela orientação, ensinamentos, incentivos, conselhos, confiança e por ser sempre um ponto de acolhimento para as mais diversas situações.

Ao meu amado esposo, Matheus Oliveira, que esteve comigo em cada passo desta jornada, oferecendo apoio emocional, compreensão, amor e carinho, fundamentais para que eu alcançasse este momento. Além de ser um exemplo de ser humano e que me faz cada dia melhor.

Aos meus colegas e amigos do NuBBE, pelos momentos valiosos que compartilhamos, pelas enriquecedoras discussões científicas e pelo compartilhamento das amenidades da vida, em especial ao Marcelino, Maria do Carmo, Tiago, Carol, Victor Emanuel, Henrique, Suzana e Ana Letícia.

Aos meus nubianos favoritos, Edelson, Lucas e Rafael Vieira, agradeço imensamente por cada discussão de cunho científico, por cada discordância, por cada concordância, mas, sobretudo, pela amizade e cumplicidade de vocês, que tornaram a busca por esse momento mais leve e feliz.

Um agradecimento especial ao Grupo de Produtos Naturais Marinhos - Iatã, Victor Lino, Augusto, Rafael Viana, Yan e Adriely - por formarem um círculo de apoio tão unido e coeso, sempre dispostos a contribuir genuinamente, tanto para o avanço da nossa pesquisa quanto para o crescimento pessoal de cada um.

À minha amiga, Dra. Ana Caroline Zanatta, pelo grande suporte no tratamento e análise dos dados para as análises multivariadas, além disso, pela amizade, respeito, carinho e acolhimento.

À minha amiga, Dra. Camila Cunha, pela contribuição nas discussões sobre RMN, suporte na elucidação estrutural de substâncias e por todas as vivências, risadas, danças e conselhos valiosos pela cumplicidade e amizade.

Aos meus amigos Max Falone, Renatinho, Rafael e Ronaldo, por cada momento vivido, cada encontro, cada festa, cada treino, amizades que encontrei em Araraquara e que fizeram minha vida muito mais feliz.

Minha gratidão aos docentes do IQ-UNESP, com agradecimento especial às professoras Dra. Isabele Rodrigues, Dra. Cintia Milagres, Dra. Vanderlan Bolzani e ao professor Dr. Ian Castro Gaboa, por seus ensinamentos que vão além dos conceitos formais e sistemáticos, mas também como exemplos de grandes profissionais que são e nos quais me inspiro.

À professora Dra. Kelly Johana, que foi especialmente importante no apoio ao desenvolvimento dos dados de planejamento experimental.

Ao Dr. João Bronzel e à Dra. Juliana Rodrigues, técnicos responsáveis pelos nossos laboratórios, pela amizade, paciência em explicar cada dúvida sobre o funcionamento de cada equipamento, de cada análise e disponibilidade em ajudar sempre.

Aos Dr. Nivaldo Borallo, Dr. Uenifer Couto e Dra. Lidiane Gaspareto, responsáveis técnicos do laboratório de RMN, pela paciência, dedicação em discutir cada análise e, sobretudo, por todos os ensinamentos.

Aos funcionários do IQ-UNESP, pelo excelente trabalho e que nos ajudam diariamente.

Às professoras Dra. Leticia Veras Costa Lotufo e Dra. Ilana L. B. C. Camargo pela parceria e contribuições com os ensaios de atividade biológica.

Ao Instituto Federal do Acre (IFAC), por possibilitar meu afastamento para que eu pudesse realizar meu doutorado.

À Profa. Dra. Hosana Maria Deboni por aceitar a parceria e nos ceder um dos fungos utilizado neste trabalho.

Ao IQ-UNESP, por ser a instituição que forneceu toda a estrutura, tanto física quanto humana, que possibilitou a minha formação.

À CAPES, CNPq e FAPESP, que foram as agências fomentadoras do meu projeto.

A todos que colaboraram direta ou indiretamente para a realização desta etapa da minha formação.

“O fim de uma viagem é apenas o começo de outra. É preciso ver o que não foi visto, ver outra vez o que se viu já, ver na primavera o que se vira no verão, ver de dia o que se viu de noite, com o sol onde primeiramente a chuva caía, ver a seara verde, o fruto maduro, a pedra que mudou de lugar, a sombra que aqui não estava. É preciso voltar aos passos que foram dados, para repetir e para traçar caminhos novos ao lado deles. É preciso recomeçar a viagem. Sempre.”

(Saramago, 1997)*

* SARAMAGO, J. **Viagem a Portugal**. São Paulo: Companhia das Letras, 1997.

RESUMO

Nas últimas décadas, o ecossistema marinho tem se destacado como uma promissora fonte de novos produtos naturais devido à sua rica biodiversidade e potencial para novos organismos da fauna e flora marinhas. Dentro desse universo, os fungos endofíticos associados a organismos marinhos, incluindo algas, têm demonstrado grande potencial para fornecer novos metabólitos biologicamente ativos, com uma vasta quimiodiversidade. Ao serem privados de seu habitat natural, os microrganismos tendem a perder sua capacidade metabólica, um evento chamado silenciamento gênico, quando alguns genes responsáveis por determinadas vias biossintéticas deixam de ser expressos. Assim, o foco principal deste estudo foi explorar o potencial biológico e a quimiodiversidade de fungos endofíticos das espécies *Annulohyphoxylon stygium* e *Annulohyphoxylon yungensis* isolados da alga marinha vermelha *Asparagopsis taxiformis*. Para tanto, foram empregadas ferramentas que aumentam a diversidade química, como OSMAC, planejamento experimental e modulação epigenética. Inicialmente, foram construídas curvas de crescimento para ambos os fungos em meio líquido, permitindo determinar as melhores condições de crescimento em relação ao tempo de cultivo e produção de massa de extrato (*A. stygium* – 20 dias e *A. yungensis* – 30 dias) e, através de ferramentas de análise multivariada, compreender a dependência temporal da quimiodiversidade. A abordagem OSMAC, aliada a ferramentas quimiométricas de planejamento experimental, combinou os moduladores epigenéticos SAHA e procaína com variáveis físicas, como temperatura, agitação e fotoperíodo. Essa combinação foi empregada para otimizar o crescimento e a quimiodiversidade do fungo *A. yungensis*. Os extratos obtidos nos ensaios do planejamento experimental foram analisados por CLAE-EM/EM, e os dados espectrais foram analisados por GNPS, destacando as principais classes de metabólitos nesses extratos, como peptídeos, dicetopiperazinas e derivados de ácido 3,5-dihidroxicapnoico. A produção de extratos a partir do cultivo em fase sólida resultou na obtenção de uma substância inédita, o 2-metoxi-4-hidroxi-ε-caprolactona, e uma série de dicetopiperazinas (DKPs) do tipo 2,5-dicetopiperazina, cujas estruturas foram elucidadas utilizando métodos espectroscópicos e espectrométricos, incluindo RMN uni e bidimensionais, CLAE-DAD e CLUE-EM/EM. Aliando o cultivo em fase sólida e os moduladores epigenéticos (SAHA e procaína), a modulação promoveu a produção de várias substâncias, anotadas como peptídeos através da desreplicação com a ferramenta SIRIUS e análise por Rede Moleculares. Alguns desses peptídeos apresentaram atividade citotóxica contra células de câncer colorretal HCT116 e atividade bactericida contra linhagens resistentes de *S. aureus*. Além disso, o perfil metabólico de *A. stygium* isolado de diferentes espécies de algas marinhas, como *A. taxiformis*, *Acanthophora spicifera* e *Bostrychia radicans*, foi analisado por GNPS e ferramentas de análise multivariada, destacando a diversidade química e a influência da origem do hospedeiro no perfil metabólico do fungo. Os resultados deste trabalho contribuem para o entendimento da quimiodiversidade e do potencial biológico de fungos endofíticos marinhos, abrindo novas perspectivas para a bioprospecção de compostos bioativos.

Palavras-chave: Alga vermelha, Fungos endofíticos, Quimiometria, Epigenética, Produtos naturais.

ABSTRACT

In recent decades, the marine ecosystem has emerged as a promising source of new natural products due to its rich biodiversity and potential for novel marine fauna and flora organisms. Within this realm, endophytic fungi associated with marine organisms, including algae, have shown great potential to provide new biologically active metabolites, with vast chemodiversity. When deprived of their natural habitat, microorganisms tend to lose their metabolic capacity, an event known as gene silencing, where some genes responsible for certain biosynthetic pathways cease to be expressed. Thus, the main focus of this study was to explore the biological potential and chemodiversity of endophytic fungi from the species *Annulohyphoxylon stygium* and *Annulohyphoxylon yungensis* isolated from the red marine alga *Asparagopsis taxiformis*. To this end, tools that enhance chemical diversity, such as OSMAC, experimental design, and epigenetic modulation, were employed. Initially, growth curves were constructed for both fungi in liquid medium, allowing the determination of the best growth conditions concerning cultivation time and extract mass production (*A. stygium* – 20 days and *A. yungensis* – 30 days) and, through multivariate analysis tools, understanding the temporal dependence of chemodiversity. The OSMAC approach, combined with chemometric experimental design tools, integrated the epigenetic modulators SAHA and procaine with physical variables such as temperature, agitation, and photoperiod. This combination was employed to optimize the growth and chemodiversity of the fungus *A. yungensis*. The extracts obtained in the experimental design assays were analyzed by HPLC-MS/MS, and the spectral data were analyzed by GNPS, highlighting the main classes of metabolites in these extracts, such as peptides, diketopiperazines, and derivatives of 3,5-dihydroxydecanoic acid. The production of extracts from solid-phase cultivation resulted in the discovery of a novel substance, 2-methoxy-4-hydroxy- ϵ -caprolactone, and a series of 2,5-diketopiperazine-type diketopiperazines (DKPs), whose structures were elucidated using spectroscopic and spectrometric methods, including one- and two-dimensional NMR, HPLC-DAD, and UPLC-MS/MS. Combining solid-phase cultivation and epigenetic modulators (SAHA and procaine), the modulation promoted the production of several substances, annotated as peptides through dereplication with the SIRIUS tool and analysis by Molecular Networking. Some of these peptides exhibited cytotoxic activity against HCT116 colorectal cancer cells and bactericidal activity against resistant strains of *S. aureus*. Additionally, the metabolic profile of *A. stygium* isolated from different species of marine algae, such as *A. taxiformis*, *Acanthophora spicifera*, and *Bostrychia radicans*, was analyzed by GNPS and multivariate analysis tools, highlighting the chemical diversity and the influence of the host origin on the fungal metabolic profile. The results of this work contribute to the understanding of the chemodiversity and biological potential of marine endophytic fungi, opening new perspectives for the bioprospecting of bioactive compounds.

Keywords: Red algae, endophytic fungi, chemometrics, epigenetics, natural products.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Representação estrutural das substâncias morfina (1), quinina (2), ácido acetilsalicílico (3), salicina (4), paclitaxel (5) e penicilina (6). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024). 38
- Figura 2.** Representação estrutural das substâncias espongouridina (7), espongotimidina (8), citosina-arabinosídeo (Ara-C®) (9) e adenina-arabinosídeo (Ara-A®) (10). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024). 40
- Figura 3.** Representação estrutural das substâncias trabectedina (11) e lurbinectedina (12). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024). 43
- Figura 4.** Representação estrutural das substâncias plinabulina (13) e halimida (14). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024). 44
- Figura 5.** Representação estrutural das substâncias caulerprenilol B (14), aldeído bromado (15), (8R,11R)-8,11-diacetoxipachidictiol A (16), acetoxipachidictiol A (17), ácido plysiólico (18), 7-acetil-aplisiol (19) e Aplisiol-7-ona (20). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024). 46
- Figura 6.** Distribuição documentada da *A. taxiformis*, Marcadores verdes indicam locais de ocorrência confirmada. Fonte: WoRMS Editorial Board (2024). 47
- Figura 7.** Representação estrutural das substâncias 6-metil-4,22-estigmasterol-2,3-di acetato (22), mahorona (23) e 5-bromomahorona (24). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024). 48
- Figura 8.** Diagrama de Alluvial: substâncias isoladas a partir de fungos endofíticos de diferentes tipos de algas marinhas entre 2019 e 2022. *NS: Não informado o tipo de alga ou gênero. Fonte: Elaborado pelo autor a partir de dados extraídos de (CARROLL et al., 2021, 2022, 2023, 2024). 52
- Figura 9.** Representação estrutural das substâncias tennesseñoide A (25), pensulfonoxi (26), pensulfonamida (27), nemenodiol A (28) e nemenodiol B (29). Fonte: Ilustração elaborada pelo autor, 2024 53
- Figura 10.** Representação estrutural das substâncias: hinnulina A (30); 4,5,4',5'-tetrahydroxi-1,1'-binafitil (BNT) (31); truncaquinonas A (32) e B (33); hypoxylonols C (34); F (35), truncatone A (36) e B (37). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024). 56
- Figura 11.** Representação estrutural das substâncias: Viridistratinas A (39), B (40) e C (41). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024). 57
- Figura 12.** Representação estrutural das substâncias: annulohpoxylitol A (39) e B (40). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024). 57

Figura 13. Representação estrutural das substâncias: terpenóides-glicosídeos brasileiro D (41) e E (42). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	58
Figura 14. Representação estrutural das substâncias: 3-benzilideno-2-metilhexahidropirrol [1,2- α] pirazina-1,4-diona (43) e 1,2-propanodiol-1- (1,3-benzodioxol-5-il) (44). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	58
Figura 15. Representação estrutural das substâncias: pirogalol (45); escotalona (46); 4-hidroxi-escotalona (47); 3,4,5-trihidroxi-1-tetralona (48) e tirosol (49) (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	59
Figura 16. Acetilação mediada por histona acetil transferase (HAT), desacetilação mediada por histona desacetilas (HDAC) de histonas e metilação das histonas mediata por histonas metiltransferases (HMTs). Fonte: (POÇAS-FONSECA; CABRAL; MANFRÃO-NETTO, 2020).....	69
Figura 17. Processo realizado para o isolamento dos fungos endofíticos de <i>A. taxiformis</i> e <i>P. spiralis</i> . Fonte: (Medina, 2016).....	80
Figura 18. Metodologia de esterilização, isolamento e purificação do fungo <i>A. stygium</i> (AS-01) da alga <i>A. spicifera</i> . Fonte: (HONÓRIO, 2018).....	81
Figura 19. Esquema de obtenção dos extratos AcOEt e biomassa seca para construção da curva de crescimento. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	83
Figura 20. Ilustração de cultivo do fungo <i>A. yungensis</i> com moduladores em diferentes concentrações: (a) concentrações para Butirato de sódio e (b) concentrações para nicotinamida, SAHA, 5-Aza e cloridrato de procaína. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024.	87
Figura 21. Fluxograma da produção de extrato AcOEt preparado a partir do cultivo de <i>A. yungensis</i> cultivado nas condições estabelecidas pelo Planejamento Experimental. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	90
Figura 22. Fluxograma das etapas de isolamento dos metabólitos do extrato AT06_PE, produzido a partir do cultivo de <i>A. yungensis</i> nas condições ótimas determinadas pelo planejamento experimental. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	92
Figura 23. Fluxograma da produção de extrato hidrometanólico preparado a partir do cultivo de <i>A. stygium</i> em arroz vermelho. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	93
Figura 24. Fluxograma das etapas de isolamento dos metabólitos do extrato bruto produzido a partir do cultivo de <i>A. stygium</i> em arroz vermelho. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	94

Figura 25. Fluxograma da produção de extrato AcOEt preparado a partir do cultivo de <i>A. stygium</i> em flocos de aveia. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	95
Figura 26. Fluxograma das etapas de isolamento dos metabólitos da fração AT-03-AAc_50% , produzidos a partir do cultivo de <i>A. stygium</i> cultivado em flocos de aveia. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	96
Figura 27. Fluxograma da produção de extrato AcOEt preparado a partir do cultivo de <i>A. yungensis</i> em flocos de aveia. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	97
Figura 28. Fluxograma do processo de isolamento dos metabólitos da fração AT06_AS1 , produzidos a partir do cultivo de <i>A. yungensis</i> cultivado em flocos de aveia. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	98
Figura 29. Fluxograma do processo de isolamento dos metabólitos da fração AT06_AS2 , produzidos a partir do cultivo de <i>A. yungensis</i> cultivado em flocos de aveia. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	98
Figura 30. Fluxograma da obtenção dos extratos produzidos por linhagens do fungo endofítico <i>A. stygium</i> isoladas de três diferentes algas hospedeiras e cultivadas em três diferentes meios. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	99
Figura 31. Curva de crescimento de <i>A. stygium</i> (a) massa de micélio em função do tempo e (b) massa de extrato em função do tempo. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	107
Figura 32. Curva de crescimento <i>A. yugensis</i> (a) massa de micélio em função do tempo e (b) massa de extrato em função do tempo. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	110
Figura 33. Análise multivariada: (a) Gráfico de score da PCA - amostras teste (círculos em azul) e amostras de CQ (círculos em verde); (b) Gráfico de score da PCA - amostras teste para os diferentes dias de cultivo; (c) Gráfico de score de PLS-DA; (d) Gráfico de Loadings da PLS-DA. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	113
Figura 34. Cromatogramas dos extratos do fungo <i>A. yungensis</i> em diferentes dias de cultivo. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	116
Figura 35. Ensaio para determinar a viabilidade do crescimento dos fungos com moduladores epigenéticos, para cada ensaio as imagens das placas foram obtidas com duas perspectivas de iluminação (1-luz sobre a placa e 2-luz sob a placa): (a) Butirato de sódio; (b) Cloridrato de procaína; (c) Nicotinamida; (d) SAHA; (e) 5-azacitidina. Os moduladores foram testados seguintes concentrações: Cloridrato de procaína, Nicotinamida, SAHA e 5-azacitidina: 1000 µM, 200 µM, 40 µM, 8 µM, 1,6 µM, 0,0 µM (controle sem modulador); Butirato de sódio: 500 mM, 50 mM, 5 mM, 0,5 mM e 0,05 mM; , 0,0 mM (controle sem modulador). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	121

Figura 36. Diagramas de Venn produzidos com auxílio do software JVEM (BARDOU et al., 2014): Quantificação dos features obtidos a partir dos dados de CLAE-EM dos extratos de cultivo do fungo com moduladores. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	122
Figura 37. Gráfico de Pareto. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	126
Figura 38. Comparação de dois tipos de Planejamento Composto Central Rotacional: CCC: Circunscrito e CCF: Face Centrada. Fonte: Adaptado de https://www.itl.nist.gov/	128
Figura 39. Gráfico de Pareto. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	130
Figura 40. Dados observados de valores preditos para a resposta número de Features.	134
Figura 41. Gráficos de desejabilidade das variáveis para resposta consideradas otimizadas pelo modelo. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	135
Figura 42. Rede Molecular obtida a partir dos espectros dos extratos das condições de cultivo do planejamento experimental. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	136
Figura 43. Rede molecular baseada na similaridade espectral com a biblioteca GNPS. nodos correlacionados com m/z 265 de SAHA e três com m/z 237 de Procaína. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	137
Figura 44. Cromatograma dos ensaios 12 (roxo) e 13 (preto): (a) Cromatograma completo dos extratos referente a cada ensaio; (b) Ampliação da região entre 9,5 e 110 min. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	138
Figura 45. Rede molecular baseada na similaridade espectral do resultado dos ensaios 12 e 13, com condições de cultivo de 20 e 30 °C, respectivamente. Os nodos das substâncias anotadas estão rotulados com o valor da razão m/z. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	139
Figura 46. Rede molecular baseada na similaridade espectral do resultado dos ensaios 18 e 19, com condições de cultivo com diferentes concentrações do modulador SAHA. Os nodos das substâncias anotadas estão rotulados com o valor da razão m/z. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	140
Figura 47. Rede molecular baseada na similaridade espectral do resultado dos ensaios 20 e 21, com condições de cultivo com diferentes concentrações do modulador procaína. Os nodos das substâncias anotadas estão rotulados com o valor da razão m/z. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	141

Figura 48. Rede molecular baseada na similaridade espectral do resultado dos ensaios 14 e 15, com condições de cultivo com diferentes intensidades de agitação. Os nodos das substâncias anotadas estão rotulados com o valor da razão m/z. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	143
Figura 49. Rede molecular baseada na similaridade espectral do resultado dos ensaios 16 e 17, com condições de cultivo com diferentes quantidades de horas em exposição a luz. Os nodos das substâncias anotadas estão rotulados com o valor da razão m/z. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	144
Figura 50. Diagramas de Venn produzidos com auxílio do software JVEM (BARDOU et al., 2014); (a) Quantitativo de features a partir da rede molecular com todas as amostras anualizadas; (b) Quantitativo de features produzidos a partir da rede molecular excluindo os identificados nos Brancos Analíticos. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	146
Figura 51. Rede molecular global construída a partir dos dados de CLUE-EM/EM de alta resolução, em modo positivo, provenientes dos extratos das três linhagens do fungo <i>A. stygium</i> oriundas de diferentes algas hospedeiras e branco: AS01; AT03; M59; Branco.....	147
Figura 52. (a) Cluster molecular da substância anotada alismol; (b) Estrutura química do alismol; (c) Combinação do espectro da substância alismol experimental (na cor verde) com os espectros de referência (na cor preta) com nível biblioteca de ouro e valor de cosseno de 0,85.....	148
Figura 53. (a) Rede molecular construída a partir dos dados de CLUE-EM/EM de alta resolução, em modo positivo, provenientes dos extratos das três linhagens do fungo <i>A. stygium</i> classificadas pelo CANOPUS de acordo com a via biossintética do íon anotado pelo SIRIUS; (b) Gráfico de pizza com o percentual de <i>features</i> classificado para cada uma das vias biossintéticas.	152
Figura 54. FBMN dos extratos das culturas de <i>A. stygium</i> e as anotações de constituintes químicos por meio análise via SIRIUS e GNPS.	154
Figura 55. Gráfico de <i>score</i> da PCA: (a) agrupamento de amostras teste (círculos em azul) e amostras de CQ (círculos em amarelos); (b) agrupamento de amostras reais das linhagens AT03 (círculos em azul), AS01 (círculos em verde) e M59 (círculos em vermelho) em diferentes meios de cultivo (farelo de aveia (A), farelo de trigo (T) e batata dextrose (BD)). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024)...	157
Figura 56. Gráfico de <i>Hotelling's T²</i> a partir dos dados de PCA. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	158

Figura 57. (a) Gráfico de teste de permutação para validar o modelo PLS-DA. (b) o gráfico de <i>Hotelling's T²</i> . (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	159
Figura 58. (a) Análise de PLS-DA: gráfico de dispersão dos extratos de AS01, AT03 e M59 a partir das análises por CL-MS/MS; (b) Análise de Agrupamentos Hierárquicos (HCA) a partir dos extratos analisados por CL-MS/MS. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	161
Figura 59. Análise de PLS-DA: Gráfico de <i>loadings</i> dos extratos de AS01, AT03 e M59 a partir das análises por CL-MS/MS. Os principais features discriminantes estão destacados em formato de estrela com seus respectivos valores de <i>m/z</i> . (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	162
Figura 60. Ensaio de atividade citotóxica dos extratos de AS01, AT03 e M59 frente a célula HCT116 (carcinoma colorretal). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	166
Figura 61. Análise discriminante de OPLS-DA: (a) Gráfico de dispersão dos dados espectrais de massa dos extratos de AS01 versus M59 cultivados em meio batata dextrose; (b) Gráfico de teste de permutação para validar o modelo OPLS-DA. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	168
Figura 62. Análise discriminante de OPLS-DA AS01_BD verso M59_BD: (a) Gráfico <i>S-plot</i> de extratos ativos versus inativos mostrando os metabólitos supostamente ativos altamente correlacionados; (b) Variáveis VIP's selecionadas. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	169
Figura 63. Rede molecular indicando similaridade no padrão de fragmentação entre os metabólitos discriminatórios dos extratos ativo para atividade citotóxica de AS01_BD. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	171
Figura 64. Análise discriminante de OPLS-DA: (a) Gráfico de dispersão dos dados espectrais de massa dos extratos de AT03 versus M59 cultivados em meio batata dextrose; (b) Gráfico de teste de permutação para validar o modelo OPLS-DA. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	176
Figura 65. Análise discriminante de OPLS-DA AT03_BD verso M59_BD: (a) Gráfico <i>S-plot</i> de extratos ativos versus inativos mostrando os metabólitos supostamente ativos altamente correlacionados; (b) Variáveis VIP's selecionadas. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	177
Figura 66. Rede molecular com metabólitos discriminatórios dos extratos ativos para atividade citotóxica de AT03_BD. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	179

Figura 67. Esquema de isolamento. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	183
Figura 68. Cromatogramas em gradiente exploratório por CLAE-DAD (coluna Phenomenex Luna C-18; 5 a 100% MeOH:H ₂ O v/v a 1 mL/min; 35 minutos; modo analítico, em 220 nm). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	184
Figura 69. Cromatogramas em gradiente exploratório por CLAE-DAD (coluna Phenomenex Luna C-18; 5 a 100% MeOH:H ₂ O v/v a 1 mL/min; 35 minutos; modo analítico): (a) Fração AT06_AS1 em 220 nm; (b) Fração AT06_AS1 em 254 nm; (c) Fração AT06_AS2 em 220 nm; (d) Fração AT06_AS2 em 254 nm. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	185
Figura 70. (a) Fluxograma do processo de isolamento dos metabólitos da fração AT06_AS2; (b) Cromatogramas em gradiente por CLAE-DAD (coluna semipreparativa Phenomenex Luna C-18 - Gradiente 65% a 85% ACN:H ₂ O v/v (acidificado com 0,1 % TFA), 25 min a 4,5 mL/min. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	187
Figura 71. (a) Fluxograma do processo de isolamento dos metabólitos da fração AT06_AS1; (b) Cromatogramas em gradiente por CLAE-DAD (coluna semipreparativa Phenomenex Luna C-18- Isocrático 65% ACN:H ₂ O v/v (acidificado com 0,1 % TFA), 30 min a 4,5 mL/min. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	187
Figura 72. Rede molecular construída a partir dos dados de CLUE-EM/EM, provenientes das frações AT06-AS1 e AT06-AS2 obtidas do extrato do fungo <i>A. yugensis</i> cultivado em farelo aveia. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	189
Figura 73. Ensaio de atividade citotóxica de subfrações provenientes das frações AT06-AS1 e AT06-AS2 obtidas do extrato do fungo <i>A. yugensis</i> cultivado em farelo aveia contra a célula HCT116 (carcinoma colorretal cólon-retal). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024). ...	200
Figura 74. Rede molecular baseada na similaridade espectral de metabólitos anotados nas subfrações AT06_AS-1.1 e AT06_AS-2.5. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	204
Figura 75. Rede molecular baseada na similaridade espectral de metabólitos anotados nas subfrações AT06_AS-1.3 e AT06_AS-2.10. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	205
Figura 76. (a) Cromatograma de fração AS6-1; (b) Espectro de absorção em UV da fração AS6 -11; (c) Cromatograma da fração AS6-12; (d) Espectro de absorção em UV da fração AS6 -1. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	206
Figura 77. Representação estrutural da substância 01 (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	207

Figura 78. Espectro de RMN de ^1H da subfração AT03_AAc_50-01e identificação da substância 01 (DMSO- d_6 , 600 MHz) – (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	208
Figura 79. Mapa de contornos HMBC da subfração AT03_AAc_50-01e identificação da substância 01 (DMSO- d_6 , 600 MHz) - (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	209
Figura 80. Espectros do experimento HOMDEC da substância 01 suprimido o sinal em δ_{H} 6,37 ppm (cor azul) e Espectro de RMN de ^1H da substância 01 (cor vermelha) - (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	210
Figura 81. Espectros de TOCSY 1D da substância 01 irradiado no sinal δ_{H} 3,24 ppm (cor azul) e Espectro de RMN de ^1H da substância 01 (cor vermelha)- (Fonte: ilustração elaborada pelo autor 2024).	212
Figura 82. Mapa de contornos HMBC da subfração AT03_AAc_50-01e identificação da substância 01 (CD_3OD , 600 MHz) - (Fonte: ilustração elaborada pelo autor 2024).	213
Figura 83. Cromatogramas do extrato AcOEt a partir do fungo <i>A. stygium</i> cultivado em farelo de aveia: (a) Fração AT-03-AAc_50%; (b) Fração AT-03-AAc_100%. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	217
Figura 84. Substâncias produzidas por <i>A. stygium</i> cultivado em aveia em flocos. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	218
Figura 85. Representação estrutural da substância 02 (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	218
Figura 86. Espectro de Massas de alta resolução no modo positivo da substância 02 . (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	220
Figura 87. Espectro de RMN de ^1H da subfração AT03_AAc_50-01 e identificação da substância 02 (CD_3OD , 600 MHz) – (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	221
Figura 88. Mapa de contornos HSQC da subfração AT03_AAc_50-01e identificação da substância 02 (CD_3OD , 600 MHz) – (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	222
Figura 89. Mapa de contornos HMBC da subfração AT03_AAc_50-01e identificação da substância 02 (CD_3OD , 600 MHz) - (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	223
Figura 90. Representação estrutural da substância 03 (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	224
Figura 91. Espectro de RMN de ^1H da subfração AT03_AAc_50-05 e identificação da substância 03 (CD_3OD , 600 MHz) – (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	227

Figura 92. Mapa de contornos HSQC da subfração AT03_AAc_50-05 e identificação da substância 03 (CD ₃ OD, 600 MHz) – (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	228
Figura 93. Mapa de contornos HMBC da subfração AT03_AAc_50-05 e identificação da substância 03 (CD ₃ OD, 600 MHz) - (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	229
Figura 94. Espectros de TOCSY 1D da substância 03 irradiado em δ_H 4,29 ppm (cor azul) e Espectro de RMN de ¹ H da substância 4 com o sinal da H ₂ O suprimido (cor vermelha) - (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	230
Figura 95. Representação estrutural da substância 04 (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	231
Figura 96. Espectro de RMN de ¹ H da subfração AT03_AAc_50-05 e identificação da substância 04 (CD ₃ OD, 600 MHz) – (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	233
Figura 97. Mapa de contornos HSQC da subfração AT03_AAc_50-05 e identificação da substância 04 (CD ₃ OD, 600 MHz) – (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	234
Figura 98. Mapa de contornos HMBC da subfração AT03_AAc_50-05 e identificação da substância 04 (CD ₃ OD, 600 MHz) - (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	235
Figura 99. Representação estrutural da substância 05 (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	236
Figura 100. Espectro de RMN de ¹ H da subfração AT03_AAc_50-07 e identificação da substância 05 (CD ₃ OD, 600 MHz) – (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	238
Figura 101. Mapa de contornos HSQC da subfração AT03_AAc_50-07 e identificação da substância 05 (CD ₃ OD, 600 MHz) – (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	239
Figura 102. Mapa de contornos HMBC da subfração AT03_AAc_50-07 e identificação da substância 05 (CD ₃ OD, 600 MHz) - (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	240
Figura 103. Espectros de TOCSY 1D da substância 05 irradiado no sinal δ_H 3,62 ppm (cor azul) e Espectro de RMN de ¹ H da substância 05 (cor vermelha). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	241
Figura 104. Espectros do experimento HOMDEC da substância 05 suprimido o sinal em δ_H 1,69 ppm (cor azul) e Espectro de RMN de ¹ H da substância 05 (cor vermelha) - (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	242

Figura 105. Representação estrutural da substância 06 (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	243
Figura 106. Espectro de RMN de ^1H da subfração AT03_AAc_50-08 e identificação da substância 06 (CD_3OD , 600 MHz) - (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	246
Figura 107. Mapa de contornos HSQC da subfração AT03_AAc_50-08 e identificação da substância 06 (CD_3OD , 600 MHz) – (Fonte: ilustração elaborada pelo autor 2024).....	247
Figura 108. Espectros de TOCSY 1D da substância 06 irradiado no sinal δ_{H} 3,59 ppm (cor azul) e Espectro de RMN de ^1H da substância 06 (cor vermelha) - (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	248
Figura 109. Representação estrutural da substância 07 (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	249
Figura 110. Espectro de RMN de ^1H da subfração AT03_AAc_50-09 e identificação da substância 07 (CD_3OD , 600 MHz) – (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	251
Figura 111. Mapa de contornos HSQC da subfração AT03_AAc_50-09 e identificação da substância 07 (CD_3OD , 600 MHz) – (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).	252
Figura 112. Mapa de contornos HMBC da subfração AT03_AAc_50-09 e identificação da substância 07 (CD_3OD , 600 MHz) - (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	253
Figura 113. Espectros de TOCSY 1D da substância 07 irradiado no sinal δ_{H} 4,43 ppm (cor azul) e Espectro de RMN de ^1H da substância 07 (cor vermelha) - (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).....	254

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Substâncias de origem marinha já aprovadas como medicamentos até 2024.	41
Quadro 2. Substâncias isoladas a partir de fungos do gênero <i>Annulohypoxylon</i> nos últimos anos:	60
Quadro 3. Solventes utilizados durante a execução da pesquisa.	74
Quadro 4. Reagentes utilizados durante a execução da pesquisa.	74
Quadro 5. Equipamentos para o desenvolvimento do projeto	75
Quadro 6. Adsorventes utilizados durante a execução da pesquisa.	75
Quadro 7. Parâmetros selecionados no software MZmine (versão 2.53) para os extratos da Curva de Crescimento.	84
Quadro 8. Parâmetros selecionados no software MZmine (versão 2.53) para os ensaios descritos no Planejamento Experimental.	91
Quadro 9. Substâncias presentes nas frações AT06_AS_1 e AT06_AS_2, anotadas através de análise por GNPS e na plataforma SIRIUS.....	190

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Meios de cultivos utilizados.....	74
Tabela 2. Matriz de Planejamento Experimental Fracionário (2^{5-2}).....	88
Tabela 3. Matriz de Planejamento pelo método DCCR de face centrada.....	89
Tabela 4. Parâmetros do modelo para as curvas de crescimento do fungo <i>A. stygium</i> :.....	108
Tabela 5. Parâmetros do modelo para as curvas de crescimento do fungo <i>A. yungensis</i> :.....	110
Tabela 6. Quantificação dos features obtidos a partir dos dados de CLAE-EM dos extratos de cultivo do fungo com moduladores.....	123
Tabela 7. Respostas do planejamento experimental fatorial fracionário $2^{(5-2)}$ visando uma maior produção metabólica do fungo <i>A. yungensis</i> (AT06).....	124
Tabela 8. Estimativa dos efeitos: Coeficientes da regressão linear, erro padrão dos coeficientes, valores de t e probabilidade estatística p e limites de confiança a $\pm 95\%$ para os coeficientes. As linhas em negrito representam os coeficientes estatisticamente significativos com 95% de confiança.....	127
Tabela 9. ANOVA do planejamento experimental Fatorial Fracionário $2(5-3)$	127
Tabela 10. Matriz de Planejamento pelo método Composto Central de face centrada.	129
Tabela 11. Coeficientes da regressão, erro padrão dos coeficientes, valor de t e p para dois graus de liberdade e limite de confiança a $\pm 95\%$ dos coeficientes.	131
Tabela 12. Análise de Variância do modelo de Composto Central de Face Centrada para o número de Features.....	132
Tabela 13. Substâncias anotadas nos extratos das três linhagens do fungo <i>A. stygium</i> oriundas de diferentes algas hospedeiras (AS01, AT03 e M59) através da análise por GNPS.	149
Tabela 14. Relação dos principais feature discriminantes: valor e de m/z e tempo de retenção, as possíveis anotações e contribuição relativa nas amostras.	163
Tabela 15. Dados de desreplicação de metabólitos “biomarcadores” determinados para as amostras ativas para atividade citotóxica.	173

Tabela 16. Tabela de desreplicação de metabólitos “biomarcadores” determinados para as amostras ativas para atividade citotóxica.	181
Tabela 17. IC50 das subtrações que apresentaram atividade citotóxica na concentração de 5µg/mL	200
Tabela 18. Resultado da triagem para atividade antibacteriana realizada na concentração de 512 mg/L.	201
Tabela 19. Resultado dos ensaios de atividade antibacteriana (CIM e CBM) para os compostos AT06_AS-2.2 e AT06_AS-2.3.....	203
Tabela 20. Resultado dos ensaios de atividade antibacteriana (CIM e CBM) para os compostos AT06_AS-2.5 e AT06_AS-2.6.....	203
Tabela 21. Dados de RMN de ¹ H e de ¹³ C da substância 01 (DMSO- d ₆ , δ (ppm), J (Hz), 14,1 T)	214
Tabela 22. Dados de RMN de ¹ H e de ¹³ C da substância 02 (CD ₃ OD, δ (ppm), J (Hz), 14,1 T)	219
Tabela 23. Dados de RMN de ¹ H e de ¹³ C da substância 03 (CD ₃ OD, δ (ppm), J (Hz), 14,1 T).	225
Tabela 24. Dados de RMN de ¹ H e de ¹³ C da substância 04 (CD ₃ OD, δ (ppm), J (Hz), 14,1 T)	232
Tabela 25. Dados de RMN de ¹ H e de ¹³ C da substância 05 (CD ₃ OD, δ (ppm), J (Hz), 14,1 T)	237
Tabela 26. Dados de RMN de ¹ H e de ¹³ C da substância 06 (CD ₃ OD, δ (ppm), J (Hz), 14,1 T)	244
Tabela 27. Dados de RMN de ¹ H e de ¹³ C da substância 07 (CD ₃ OD, δ (ppm), J (Hz), 14,1 T)	250

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
AS	<i>Acanthophora spicifera</i>
AT	<i>Asparagopsis taxiformis</i>
BDC	Batata Dextrose Caldo
BFF	Fenzofuran-Forming Fission
BNT	4,5,4',5'-tetrahidroxi-1,1'-binafitil
CBM	Concentração Bactericida Mínima
CD ₃ OD	Metanol deuterado
CG	Gas chromatography
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLAE-DAD	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector de arranjo de diodos
CLAE-EM	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada á Espectrometria de Massas
CLUE-EM	Cromatógrafo Líquido de Ultra Performance acoplada á Espectrometria de Massas
COSY	Correlation spectroscopy - Espectroscopia de correlação (1H x 1H)
<i>d</i>	Dubleto
D ₂ O	Oxido de deutério
DCCR	Delineamento Composto Central Rotacional
dd	Duplo Dubleto
<i>ddd</i>	Duplo Duplo Dubleto
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ESI	Ionização por eletrospray
EtOH	Etanol
FDA	Food and Drug Administration
FE	Fase Estacionária
FID	Free Induction Decay
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy

GNPS	Global Natural Products Social Molecular Networking
HCQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HCT-116	Linhagem de células de adenocarcinoma de cólon humano
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation- - Fourier Transform Raman Spectroscopy
HPLC	High Performance Liquide Chromatography
Hz	Hertz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC50	Concentração Inibitória
IPA-SP	Instituto de Pesquisas Ambientais de São Paulo
<i>J</i>	Constante de acoplamento em Hertz
<i>m</i>	Multiplete
<i>m/z</i>	Relação massa/carga
MeOH	Metanol
OPLS-DA	Análise Discriminante por Projeções Ortogonais a Estruturas Latentes
OSMAC	One Strain Many Compounds
PC	Componente Principal
PCA	Análise de Componentes Principais
pH	Potencial Hidrogeniônico
PNM's	Produtos Naturais Marinhos
ppm	Parte por milhão
Q-TOF	Analisador quadrupolo tempo de voo
RMN	Ressonância Nuclear Magnética
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RSD	Desvio Padrão Relativo
SQr	Soma Quadrática Residual
SQR	Soma Quadrática da Regressão
SQT	Soma Quadrática Total
T	Tesla
<i>t</i>	Tripleto
TMSP	Propionato de Tetrametilsilila

t_R	Tempo de Retenção Cromatográfico
UHPLC	Cromatografia Líquida de Ultra Performance
UV	Ultravioleta
δ_c	Deslocamento químico de ^{13}C (em ppm)
δ_H	Deslocamento químico de ^1H (em ppm)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	37
1.1. BREVE PANORAMA HISTÓRICO DA QUÍMICA PRODUTOS NATURAIS (PN) 37	
1.2. PRODUTOS NATURAIS MARINHOS (PNM)	39
1.2.1 Algas Marinhas.....	44
1.2.2 Fungos Endofíticos de Alga Marinha	49
1.3 GÊNERO ANNULOHYPHYLON.....	54
1.4 INFLUÊNCIA DO HOSPEDEIRO NO PERFIL QUÍMICO DO ENDÓFITO	63
1.5 FERRAMENTAS METABOLÔMICA E ANOTAÇÃO DE SUBSTÂNCIA.....	64
1.6 ESTRATÉGIAS PARA POTENCIALIZAÇÃO DA PRODUÇÃO DE METABÓLITO SECUNDÁRIO.....	67
1.6.1. Epigenética.....	68
1.6.2. OSMAC	70
1.5.3 Planejamento Experimental	71
2. OBJETIVOS	73
2.1 OBJETIVO GERAL.....	73
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	73
3. MATERIAIS, EQUIPAMENTOS E MÉTODOS	74
3.1 MEIOS DE CULTIVO.....	74
3.2 SOLVENTES	74
3.3 REAGENTES.....	74
3.4 EQUIPAMENTOS.....	75
3.5 CROMATOGRAFIA.....	75
3.5.1 Cromatografia em coluna	75
3.5.2 Cromatografia Líquida de Média Pressão (CLMP)	76
3.5.3. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE-DAD).....	76
3.5.3.1. Modo analítico.....	76
3.5.3.2. Modo semipreparativo.....	77
3.5.4. Cromatógrafo com Analisador Ion Trap (EM)	77
3.5.4.1. Preparo de amostras CLAE-EM.....	78
3.5.5. Cromatógrafo com analisador Q-ToF (EM).....	78
3.5.5.1. Preparo de amostras CLUE-EM	78
3.7. OBTENÇÃO DAS LINHAGENS FÚNGICAS.....	78
3.7.1 Fungos <i>A. stygium</i> (AT-03) e <i>A. yungensis</i> (AT-06) da alga <i>A. taxiformis</i> .	78
3.7.3 Fungo <i>A. stygium</i> (AS-01) isolado da alga <i>Acanthophora spicifera</i>	81

3.7.3 Fungos <i>A. stygium</i> (M59) da alga <i>Bostrychia radicans</i>	81
3.8 CURVA DE CRESCIMENTO.....	83
3.8.1 Análise por CLAE-EM/EM	84
3.8.2 Pré-processamento de dados de espectrometria de massas	84
3.8.3 Pré-tratamento dos dados para análise multivariada.....	86
3.8.4 Análise multivariada	86
3.9 VIABILIDADE DE CULTIVO COM MODULADORES EPIGENÉTICOS	87
3.10 PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL FRACIONÁRIO (2 ⁵⁻²) E DELINEAMENTO COMPOSTO CENTRAL ROTACIONAL (DCCR)	88
3.10.1 Obtenção dos extratos a partir das condições estabelecidas no planejamento experimental	89
3.10.2 Processamento dos dados de CLAE-EM.....	90
3.10.4 Isolamento dos metabólitos produzidos por <i>A. yungensis</i> a partir das condições de cultivo otimizadas	92
3.11 FERMENTAÇÃO EM FASE SÓLIDA	92
3.11.1 Cultivo do fungo <i>A. stygium</i> em arroz vermelho.....	92
3.11.1.2 Isolamento de metabólito produzido por <i>A. stygium</i> cultivado em arroz vermelho	94
3.11.2 Cultivo do fungo <i>A. stygium</i> em aveia	94
3.11.2.1 Isolamento dos metabólitos produzidos por <i>A. stygium</i> cultivado em farelo de aveia.....	96
3.11.3 Cultivo do fungo <i>A. yungensis</i> em aveia	96
3.11.3.1 Isolamento dos metabólitos produzidos por <i>A. yungensis</i> cultivado em farelo de aveia.....	97
3.12 OBTENÇÃO DOS EXTRATOS PRODUZIDOS PELO FUNGO ENDOFÍTICO <i>A. STYGIUM</i> ISOLADOS DE TRÊS DIFERENTES HOSPEDEIROS E CULTIVADOS EM TRÊS DIFERENTES MEIOS.	98
3.12.1 Análise por CLUE-EM/EM- ESI/Q-TOF.....	99
3.12.1 Pré-processamento de dados de espectrometria de massa.....	100
3.12.2 Análise por redes moleculares	102
3.12.3 Anotação <i>in silico</i>	102
3.12.4 Análise multivariada	103
3.12.5 Avaliação da atividade antitumoral (citotoxicidade)	104
4. RESULTADO E DISCUSSÃO.....	104
4.1 PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL NA POTENCIALIZAÇÃO DA PRODUÇÃO METABÓLICA POR FUNGOS DO GÊNERO <i>ANNULOHYPXYLON</i>	105
4.1.1 Curva de Crescimento.....	105
4.1.1.1 Avaliação do perfil de crescimento	105
4.1.1.1.1 Curva de crescimento do <i>A. stygium</i>	107
4.1.1.1.2 Curva de crescimento do <i>A. yungensis</i>	109
4.1.2 Seleção da espécie de fungo para o planejamento	111

4.1.3	Análise multivariada da curva de crescimento do <i>A. yungensis</i>	112
4.1.4	Determinação das variáveis	117
4.1.4.1	Temperatura.....	117
4.1.4.2	Fotoperíodo.....	117
4.1.4.3	Agitação	118
4.1.4.4	Moduladores epigenéticos	119
4.1.5	Planejamento Experimental Fatorial Fracionário	123
4.1.5.1.	Significância Estatística das Variáveis.....	125
4.1.6	Planejamento pelo método Composto Central de Face Centrada.....	128
4.1.6.1.	Significância Estatística das Variáveis do planejamento Composto Central de Face Centrada.....	130
4.1.7	Anotações da rede de interações moleculares da Plataforma GNPS.....	135
4.1.7.1	Temperatura.....	137
4.1.7.2	Moduladores	139
4.1.7.2.1	SAHA	140
4.1.7.2.2	Procaína	141
4.1.5.3	Agitação	142
4.1.5.4	Fotoperíodo.....	143
4.2	AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE DIFERENTES ALGAS HOSPEDEIRA NO PERFIL METABÓLICO DO ENDÓFITO <i>A. STYGIUM</i>	144
4.2.1	Anotação dos metabólitos via análise de Rede Molecular (GNPS)	145
4.2.2	SIRIUS	152
4.2.3	Perfil metabólico dos extratos do fungo <i>A. stygium</i>	154
4.2.3.1	Análise de Componentes Principais (PCA)	155
4.2.3.2	Análise discriminante de mínimos quadrados parciais (PLS-DA).....	158
4.2.4	Atividade citotóxica dos extratos do fungo <i>A. stygium</i>	165
4.2.5	Desreplicação de metabólitos em amostras bioativas	166
4.2.5.1	AS01_BD (linhagem oriunda da alga <i>A. spicifera</i> cultivada em batata dextrose) versus M59_BD (linhagem oriunda da alga <i>B. radicans</i> cultivada em batata dextrose)	167
4.2.5.2	AT03_BD (linhagem oriunda da alga <i>A. taxiformis</i> cultivada em batata dextrose) versus M59_BD (linhagem oriunda da alga <i>B. radicans</i> cultivada em batata dextrose)	175
4.3	ANOTAÇÃO DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS PRODUZIDOS POR <i>A. YUNGENSIS</i> CULTIVADO EM FARELO DE AVEIA.....	183
4.3.1	Anotação por Rede Molecular – GNPS.....	188
4.3.2	Teste de citotoxicidade de subtrações	200
4.3.3	Atividade antibacteriana de subtrações	201
4.3.4	Análise dos resultados de Atividade biológica x Rede Molecular	204
4.4	IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL DE SUBSTÂNCIA PRODUZIDA POR <i>A. STYGIUM</i> (AT03) CULTIVADO EM ARROZ VERMELHO (AT03_AV).....	205

4.5 IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL DE SUBSTÂNCIAS PRODUZIDAS POR A. <i>STYGIUM</i> CULTIVADO EM AVEIA EM FLOCOS.....	215
4.5.1 Substância 02.....	218
4.5.3 Substância 03.....	224
4.5.4 Substância 04.....	231
4.5.5 Substância 05.....	236
4.5.6 Substância 06.....	243
4.5.7 Substância 07.....	249
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	255
6 REFERENCIAS	257

1. INTRODUÇÃO

1.1. BREVE PANORAMA HISTÓRICO DA QUÍMICA PRODUTOS NATURAIS (PN)

Os produtos naturais (PNs) podem ser classificados como substâncias que sejam oriundas de fontes naturais como plantas, microrganismo e animais (BAKER *et al.*, 2007) e são denominados convencionalmente como metabólitos secundários, pois se apresentam como produtos da expressão gênica e de modo geral não são essenciais para o desenvolvimento do organismo, mas podem atuar como mecanismo de defesa ou resposta à adaptação ambiental (BERNARDINI *et al.*, 2018).

Durante muito tempo substâncias naturais de origem vegetal foram usadas para fins medicinais sem o conhecimento das substâncias bioativas presentes, considerando apenas os resultados clínicos. Os primeiros relatos foram reportados na Mesopotâmia por volta de 2600 a.C. onde se utilizavam óleos de origem vegetal como *Cedrus species* (cedar) e *Cupressus sempervirens* (cypress), *Glycyrrhiza glabra* (licorice), *Commiphora species* (myrrh), e *Papaver somniferum* (poppy juice) para tratar gripe e doenças inflamatórias (BERNARDINI *et al.*, 2018; CRAGG; NEWMAN, 2005).

Ao longo da história e com evolução das técnicas de separação e identificação, várias substâncias de origem natural foram descobertas e se tornaram princípio ativo de medicamentos, como o analgésico e indutor do sono morfina (**1**), descoberto por volta de 1804, obtido da *Papaver somniferum* (CRAGG; NEWMAN, 2005; PINTO *et al.*, 2002) a quinina (**2**), extraída casca de *Cinchona succirubra* por volta de 1820, que por muito anos foi o único princípio ativo contra malária (BERNARDINI *et al.*, 2018), o ácido acetilsalicílico – AAS (aspirina) (**4**), derivado sintético da salicina (**3**), que é extraída da casca do salgueiro *Salix alba L.* e o anticâncer Paclitaxel (Taxol®) (**5**) aprovado em 1992 pela Food and Drug Administration – FDA para tratamento de alguns tipos de câncer, extraído e isolado a primeira vez da casca de *Taxus brevifolia* (Teixo do Pacífico) por volta de 1960 (YANG; HORWITZ, 2017).

Um importante antibiótico, obtido a partir do metabolismo do fungo filamentoso *Penicillium notatum*, foi a penicilina (**6**). Essa descoberta abriu caminho para exploração mais ampla do universo dos microrganismos, que por sua vez deu origem a descoberta de outras substâncias bioativas derivadas de bactérias e fungos, como a tetraciclina de *Streptomyces aureofaciens* e ciclosporina de *Tolypocladium inflatu* (NEWMAN; CRAGG, 2020; THOMFORD *et al.*, 2018).

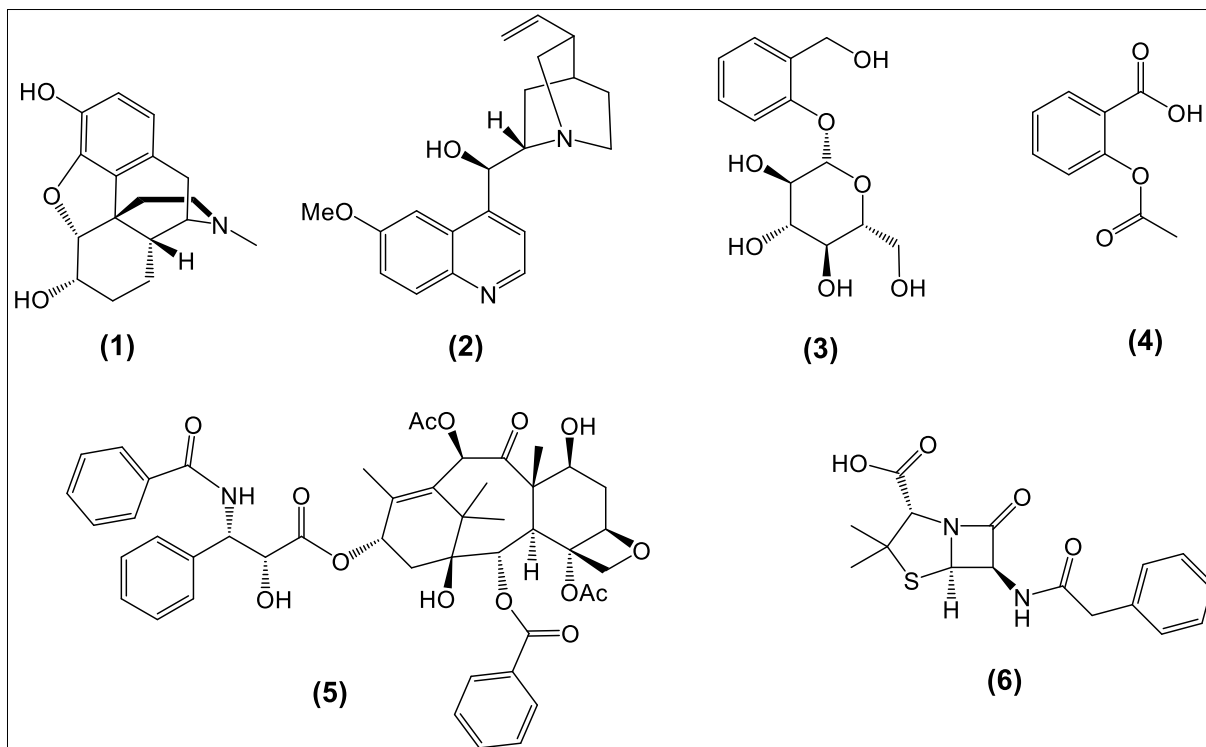


Figura 1. Representação estrutural das substâncias morfina (1), quinina (2), ácido acetilsalicílico (3), salicina (4), paclitaxel (5) e penicilina (6). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).

Apesar de atualmente aproximadamente 60% dos medicamentos no mercado tenham alguma relação com PN (substância de origem natural; análogo sintético de PN ou síntese total baseado em PN) (NEWMAN; CRAGG, 2020), 95% da biodiversidade mundial, estimada em 2 milhões, das mais variadas espécies de diferentes organismos, ainda não foram avaliados para nenhuma atividade biológica (DAVID *et al.*, 2015). Sendo assim, a pesquisa em química de PN ainda tem um leque muito grande de possibilidades a serem pesquisadas.

Nesse contexto, inclui-se os PN de origem marinha (PNM). Os oceanos correspondem a mais de 70% da superfície terrestre e são habitados por aproximadamente 500.000 tipos de organismos de diferentes espécies (JIMÉNEZ, 2018). O processo de evolução/adaptação das espécies nesse ambiente ecológico exclusivo permite aos organismos marinhos apresentarem estruturas notavelmente distintas das encontradas em terra. Dentro dessas estruturas, são identificados compostos naturais especiais com propriedades farmacológicas, tais como polissacarídeos, proteínas, aminoácidos, alcaloides, terpenos e lipídios (GOGINENI; HAMANN, 2018). Assim, considerando o potencial biológico, bioquímico e biosintético dos organismos marinhos, faz com que a exploração desse ecossistema seja fonte promissora para em estudos em PN.

1.2. PRODUTOS NATURAIS MARINHOS (PNM)

Os organismos marinhos não têm tradicionalmente um histórico de uso amplo na medicina popular, mas o uso da “púrpura tíria”, secreção de molusco como corante de tecido já era relatado pelos romanos e usado na medicina tradicional chinesa para o tratamento da leucemia (NEWMAN; CRAGG, 2017)

Quando comparados com plantas e microrganismos terrestres, os organismos marinhos podem ser considerados a mais recente fonte de PN bioativos (JIMÉNEZ, 2018). E devido a longa história evolutiva ou atributos ambientais peculiares dos oceanos, os PNM possuem características estruturais distintas dos terrestres, com frequência, essas substâncias exibem estruturas distintas devido à organização particular de átomos de carbono, apresentando uma variedade de características estereoquímicas, inclusive a presença de aminoácidos não essenciais. Além disso, destacam-se por possuir sistemas anelares interessantes e pela incorporação de átomos de halogênio, tais como cloreto, brometo, iodo e flúor, que se encontram ligados covalentemente a substâncias orgânicas (JIMENEZ *et al.*, 2020; VILLA; GERWICK, 2010). As singularidades de diversos ecossistemas marinhos impulsionam adaptações biológicas nos PNMs, conduzindo à biosíntese de uma ampla variedade de moléculas bioativas, esse processo resulta em uma biblioteca dinâmica de diversidade, ainda em grande parte subexplorada (FONSECA *et al.*, 2023).

A procura e identificação de PN em ambiente marinho só foi amplamente difundida a partir da década de 70, com o avanço das técnicas de mergulho e com os avanços na instrumentação de técnicas de elucidação e isolamento (COSTA-LOTUFO, L. V.; WILKER, D. V.; JIMENEZ, 2009; SUN *et al.*, 2023), o que pode explicar o “atraso” em comparação com pesquisas em ecossistema terrestre. Inicialmente, a pesquisa em PNM foi motivada com objetivo de compreender a base química de várias toxinas, como saxitoxina, tetrodotoxina e brevetoxinas, a fim de proteger as pessoas que entravam em contato com essas substâncias (AIELLO *et al.*, 2007).

Enquanto os organismos dos ambientes marinhos fazem uso das substâncias que eles produzem em suas estratégias de reprodução, comunicação e proteção contra predação, infecção e competição, nota-se que vários deles carregam um significativo potencial para contribuir com a saúde e o bem-estar da humanidade (ALVES *et al.*, 2020; FONSECA *et al.*, 2023). Como na aplicação na área de cosmético

ou nutracêutica devido às suas atividades antioxidantes (GALASSO *et al.*, 2017), antialérgicas, antienvhecimento, antirrugas, antitirosinase, bem como proteção UV (UPPALA, 2015).

Além disso, destaca-se também a descoberta e aplicação das substâncias de origem marinha como fármaco com atividade inseticida (MUHAJIMIN *et al.*, 2018), antiparasitária (RIBEIRO *et al.*, 2023), antitumoral (SAINI *et al.*, 2022), atividade antiinflamatória (TOLEDO *et al.*, 2014), antiviral (FAGUNDES *et al.*, 2023), antifúngica (GANESHKUMAR *et al.*, 2023) e atividade antibacteriana (NALINI *et al.*, 2018).

Os pesquisadores Bergmann e Feeney foram vanguardistas na pesquisa em PN de origem marinha, um dos primeiros trabalhos foi a extração e isolamento dos nucleosídeos espongouridina (**7**) e espongotimidina (**8**), da esponja *Tethya crypta* (BERGMANN; FEENEY, 1951).

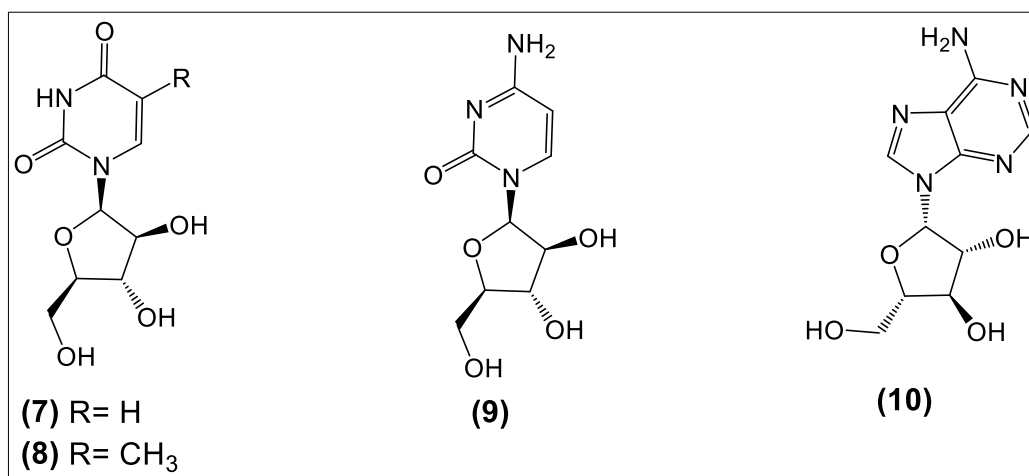


Figura 2. Representação estrutural das substâncias espongouridina (**7**), espongotimidina (**8**), citosina-arabinosídeo (Ara-C®) (**9**) e adenina-arabinosídeo (Ara-A®) (**10**). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).

A revelação desses nucleosídeos resultou em pelo menos duas notáveis evoluções científicas. A primeira contestou a concepção vigente, que afirmava que um nucleosídeo somente teria função biológica ao conter ribose ou desoxirribose em sua estrutura. Já a segunda introduziu o conceito farmacológico de antimetabólitos no âmbito da quimioterapia antineoplásica (JIMENEZ *et al.*, 2020). Dessa forma, orientou o desenvolvimento dos análogos sintéticos: a citosina-arabinosídeo (Ara-C®) (**9**) e a adenina-arabinosídeo (Ara-A®) (**10**), reconhecidos pela US Food and Drug Administration (FDA) como princípio ativo de medicamentos contra câncer (leucemia)

e antiviral (Herpes), respectivamente (ALTMANN, 2017; HAN *et al.*, 2022; JIMÉNEZ, 2018).

O avançar das técnicas de mergulho e o desenvolvimento de equipamentos mais seguros, permitiu o aumento no número de pesquisas com PNM, possibilitando a descoberta de novas substâncias bioativas e, conseqüentemente, de fármacos derivados desse ecossistema (COSTA-LOTUFO, L. V.; WILKER, D. V.; JIMENEZ, 2009).

Atualmente existem quinze agentes terapêuticos disponíveis no mercado farmacêutico oriundos do ambiente marinho, como demonstrado no **Quadro 1**, sendo dez deles direcionadas para o tratamento de câncer (Citarabina (Ara-C); Mesilato de Eribulina (E7389); Brentuximabe Vedotina (SGN-35); Trabectedina (ET-743); Plitidepsina; Polatuzumabe Vedotina (DCDS-4501A); Enfortumabe Vedotin-ejfv; Lurbinectedina; Disitamabe Vedotina; Tisotumabe Vedotin-tftv), uma substância antiviral (citosina-arabinosídeo - Ara-C®), três ácidos graxos poliinsaturados ômega-3, derivados de peixe, reguladores de hipertrigliceridemia (Lovaza®, Vascepa® e Epanova®) e um peptídeo derivado do caracol marinho *Conus moncuri*, o ziconotídeo (Prialt®), usado para tratar dores crônicas (HEITZ *et al.*, 2023; KAPLON *et al.*, 2022; LE *et al.*, 2020).

Quadro 1. Substâncias de origem marinha já aprovadas como medicamentos até 2024.

Nome do Composto	Marca Registrada	Ano de Aprovação	Organismo Marinho	Classe Química	Área da Doença	Fabricante
Citarabina (Ara-C)	Cytosar-U®	1969 - FDA	Esponja	Nucleosídeo	Câncer: Leucemia	Pfizer
Vidarabina (Ara-A)	Arasena A®	1976 - FDA	Esponja	Nucleosídeo	Antiviral: Herpes	Mochida Pharmaceutical Co.
Ziconotida	Prialt®	2004 - FDA	Concha de caracol	Peptídeo	Dor Crônica	Jazz Pharmaceuticals
Éster etílico de ácido graxo ômega-3	Lovaza®	2004 - FDA	Peixe	Ácidos graxos ômega-3	Hipertrigliceridemia	GlaxoSmithKline
Éster etílico de ácido eicosapentaenoico	Vascepa®	2012 - FDA	Peixe	Ácidos graxos ômega-3	Hipertrigliceridemia	Amarin
Ácido carboxílico ômega-3	Epanova®	2014 - FDA	Peixe	Ácidos graxos ômega-3	Hipertrigliceridemia	AstraZeneca
Mesilato de Eribulina (E7389)	Halaven®	2010 - FDA	Esponja	Cetona macrocíclica	Câncer: Câncer de Mama Metastático	Eisai Inc.
Brentuximabe Vedotina (SGN-35)	Adcetris®	2011 - FDA	Molusco / cianobactéria	ADC (MMAE)	Câncer: Linfoma Anaplásico	Seagen

Nome do Composto	Marca Registrada	Ano de Aprovação	Organismo Marinho	Classe Química	Área da Doença	Fabricante
					de Células T Grandes Sistêmico, Doença de Hodgkin	
Trabectedina (ET-743)	PharmaMar® Yondelis®	2007 - EMEA 2015 - FDA	Tunicado	Alcaloide	Câncer: Sarcoma de Tecidos Moles e Câncer de Ovário	PharmaMar
Plitidepsina	Aplidin®	2018 - TGA	Tunicado	Depsipeptídeo	Câncer: Mieloma Múltiplo, Leucemia, Linfoma	PharmaMar
Polatumumab Vedotina (DCDS-4501A)	Polivy™	2019 - FDA	Molusco / cianobactéria	ADC (MMAE)	Câncer: Linfoma não Hodgkin, Leucemia Linfocítica Crônica, Linfoma, Linfoma de Células B, Folicular	Genentech / Roche
Enfortumab Vedotin-ejfv	PADCEV™	2019 - FDA	Molusco / cianobactéria	ADC (MMAE)	Câncer Metastático de Urotélio	Astellas Pharma & Seagen
Lurbinectedina	Zepzelca™	2020 - FDA	Tunicado	Alcaloide	Câncer: Câncer de Pulmão Pequenas Células Metastático	PharmaMar
Disitamab Vedotina	Aidixi™	2021 - NMPA 2023 - FDA	Molusco / cianobactéria	ADC (MMAE)	Câncer: Carcinoma Urotelial, Câncer Avançado, Câncer Gástrico, Carcinoma Gástrico com Superexpressão de HER2, Câncer de Mama Avançado, Tumores Sólidos	Remegen Biosciences
Tisotumab Vedotin-tftv	TIVDAK™	2021 - FDA	Molusco / cianobactéria	ADC (MMAE)	Câncer Metastático de Colo do Útero	Seagen

Australia - Therapeutic Goods Administration (TGA); China - National Medical Products Administration (NMPA); Estados Unidos - Food and Drug Administration (FDA); União Europeia European Medicines Agency (EMA); ADC - Conjugado Anticorpo Droga; MMAE- Monometilauristatina E. Fonte: adaptado de www.marinepharmacology.org/approved, acesso 03 de fevereiro de 2024)

Em 2010 foi aprovado pela FDA o mesilato de eribulina (Halaven®) para o tratamento do câncer de mama metastático, que é um análogo sintético da

halicondrina B extraída da esponja marinha *Halichondria okadai* em 1986 (ALTMANN, 2017; CALCABRINI *et al.*, 2017).

A trabectedina (**11**) conhecida também como ecteinascidina, um alcaloide isolado de extratos provenientes do tunicado *E. turbinada*, foi aprovada pela EMAE (2007) para tratamento de câncer de ovário e tecidos moles. Esse marco representou um avanço significativo, tornando a trabectedina o primeiro medicamento marinho idêntico ao produto natural original a obter autorização de comercialização (JIMENEZ *et al.*, 2020). O processo de desvendar completamente a estrutura desse composto demandou mais de duas décadas desde a identificação de sua atividade biológica nos referidos extratos (RINEHART *et al.*, 1991). A aprovação pela FDA, como agente anticâncer, só veio acontecer em 2015 (NEWMAN; CRAGG, 2020).

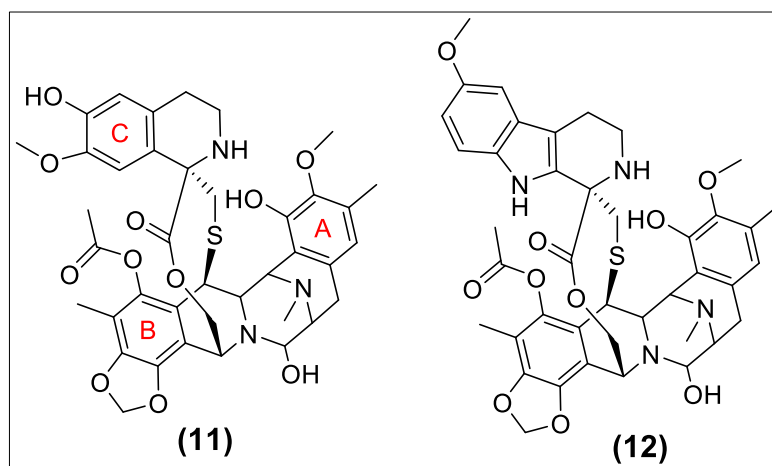


Figura 3. Representação estrutural das substâncias trabectedina (**11**) e lurbinectedina (**12**). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).

Uma das últimas drogas de origem marinha aprovadas pela FDA trata-se do antitumoral Lurbinectedina (**12**) (Zepzelca®). Com base nas características únicas da trabectedina, a PharmaMar desenvolveu esse análogo sintético, o alcaloide lurbinectedinaum (JIMÉNEZ, 2018; PEREIRA *et al.*, 2019). A Lurbinectedina, análogo sintético da trabectedina, mantém o esqueleto pentacíclico, mas diferencia-se pela tetrahydro β-carbolina na região do anel C. Essa modificação estrutural trouxe benefícios farmacocinéticos e interações específicas com vias de reparo do DNA, potencializando sua capacidade terapêutica (LEAL *et al.*, 2010; MAYER, 2024).

Além dos agentes farmacológicos já aprovados para uso terapêutico, há mais de quarenta agentes distribuídos nas fases I, II e III de estudos clínicos (MAYER, 2024). Um exemplo é a Plinabulina (**13**), uma dicetopiperazina, análogo sintético da

halimida (**14**), que é uma substância natural derivada de *Aspergillus* sp isolado da alga verde *Halimeda lacrymosa* (JIMÉNEZ, 2018), e que hoje se encontra em fase III de estudos clínicos como agente antitumoral contra a câncer de mama, de cólon e de próstata em adultos (CRAWFORD; OSWALT, 2023).

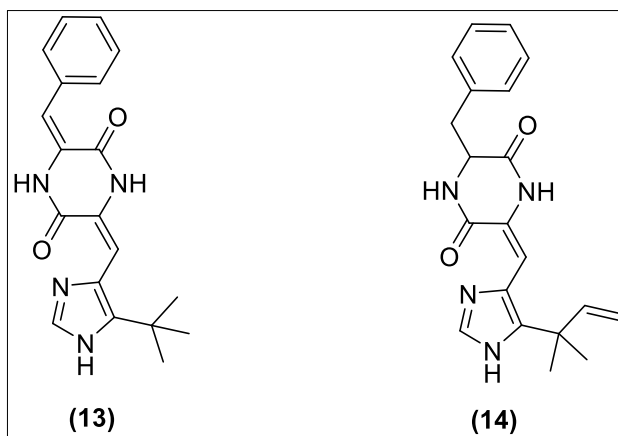


Figura 4. Representação estrutural das substâncias plinabulina (**13**) e halimida (**14**). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).

Entre os anos de 2020 e 2022 foram descritas 4249 novas substâncias de origem marinha, em 1220 trabalhos de pesquisas (CARROLL *et al.*, 2022, 2023, 2024). Um dos fatores que contribui para a crescente descoberta de substâncias é que o ambiente marinho possui uma variedade enorme de espécies de plantas e invertebrados marinhos e microrganismos ainda serem explorados (CARROLL *et al.*, 2019)

O “Registro Mundial de Espécies Marinhas” (World Registre of Marine Species – WoRMS) aponta o cadastro atual de 244.917 espécies marinhas catalogadas (WORMS, 2024). Dentro desse universo encontram-se as algas marinhas, que é um grupo muito grande e diversificado de organismos simples, tipicamente fotossintéticos que desempenham papel fundamental na produtividade do oceano e constituem a base da cadeia alimentar marinha.

1.2.1 Algas Marinhas

As algas, inseridas no reino Protista, são seres eucarióticos que surgiram na Terra há aproximadamente um bilhão de anos, se diferenciam das plantas pela falta de tecidos especializados (por exemplo, sistema radicular e estruturas vasculares).

Dotadas de cloroplastos, essenciais para a realização da fotossíntese, destacam-se como os principais organismos fotossintéticos desse reino (VECCHI *et al.*, 2020). Atualmente, o conhecimento abrange mais de um milhão de espécies de algas, com muitas outras ainda por descobrir e classificar. Além de desempenharem um papel crucial na regulação dos níveis de CO₂, assumem uma função vital na mitigação do aquecimento global (GANESHKUMAR *et al.*, 2023).

Considerando seu tamanho, as algas são categorizadas em macroalgas, conhecidas como algas marinhas, multicelulares, e microalgas, unicelulares (WELLS *et al.*, 2017). As macroalgas são divididas em três grandes grupos, as algas verdes (*Chlorophyta*), as pardas/marrom (*Phaeophyta*) e as vermelhas (*Rhodophyta*) (GUIRY, 2012). Registros fósseis de macroalgas datam de mais de 1200 milhões de anos, antecedendo a evolução das plantas terrestres e no caso da alga vermelha *Bangiomorpha* sp. representam o mais antigo organismo multicelular resolvido taxonomicamente (BUTTERFIELD, 2000).

As algas marinhas (macroalgas) formam um grupo diversificado e unipresente de organismos fotossintéticos em ambientes aquáticos (EGAN *et al.*, 2013). São os principais formadores de habitat em costões rochosos em águas temperadas e desempenham um papel fundamental em ambientes marinhos, como um dos produtores primários mais importantes, eles fornecem alimento e contribuem significativamente para a quantidade de matéria orgânica particulada e dissolvida (MARTORELL *et al.*, 2021).

A medicina chinesa e egípcia já explorava as algas marinhas para diversas finalidades há mais de 2000 anos (SARASAN *et al.*, 2017; SHALABY, 2011). Algumas espécies, especialmente de macroalgas, são importantes economicamente, pois, devido sua quimiodiversidade, são vistas como promissoras fontes de substâncias biologicamente ativas para o desenvolvimento de novos alimentos (nutracêuticos), cosméticos (cosmecêuticos) e produtos farmacêuticos (COTAS *et al.*, 2020; YOON *et al.*, 2023). Como polissacarídeos (alginato, ágar e carragenina), lipídios, polifenóis, esteroides, glicosídeos, flavonoides, taninos, saponinas, alcaloides, triterpenoides, antraquinonas e glicosídeos cardíacos que podem ser usados como potenciais terapêutico (AZIZ *et al.*, 2021).

Alguns trabalhos recentes relatam a descobertas de novas substâncias a partir de diferentes tipos de algas, como o derivado de para-xileno, caulerprenilol B (**14**), isolado da alga verde *Caulerpa racemosa* que apresentou atividade antifúngica contra

Candida glabrata (LIU *et al.*, 2013). Um novo bifênil aldeído bromado (**15**), isolado da alga verde *Avrainvillea amadelpha* apresentou atividade citotóxica com célula tumoral HTCL (HAWAS *et al.*, 2021). Diterpenóides paquidictiol contendo hidroazuleno, (8R,11R)-8,11-diacetoxipachidictiol A (**16**) e 7Z-7,8-seco-7,11-dideidro-8-acetoxipachidictiol A (**17**), que foram relatados em um *Dictyota* sp e apresentaram efeitos citoprotetores contra o estresse oxidativo causado pela exposição ao H₂O₂ em células PC12 do tipo neuronal (WU *et al.*, 2021). Da alga vermelha *Laurencia papillosa* foram isolados novos haloterpenos, ácido plysiólico (**18**), 7-acetil-aplisiol (**19**) e aplisiol-7-ona (**20**), os três apresentaram atividade antibacteriana (SHAABAN *et al.*, 2021).

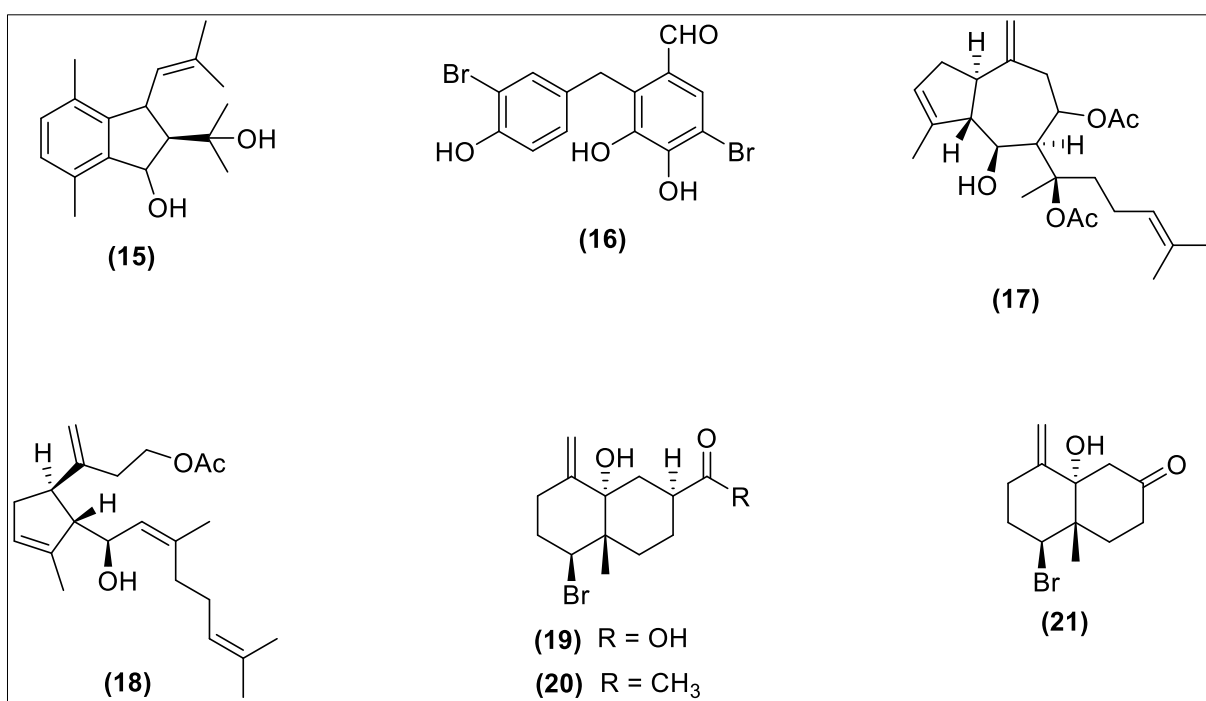


Figura 5. Representação estrutural das substâncias caulerprenilol B (**14**), aldeído bromado (**15**), (8R,11R)-8,11-diacetoxipachidictiol A (**16**), acetoxipachidictiol A (**17**), ácido plysiólico (**18**), 7-acetil-aplisiol (**19**) e Aplisiol-7-ona (**20**). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).

Durante o período de 2021 a 2022 foram descobertos 100 novos produtos naturais obtidos a partir das algas marinhas, deste mais de quarenta por cento eram de algas vermelhas (*Rhodophyta*) (CARROLL *et al.*, 2023, 2024). Esses dados corroboram com o fato desse grupo ser o mais frequentemente pesquisado, uma vez que apresentam rica fonte de metabólitos secundários estruturalmente únicos e biologicamente ativos (KLADI; VAGIAS; ROUSSIS, 2004).

As algas vermelhas correspondem a cerca de 7000 espécies (BLUNT *et al.*, 2018) e podem exibir diferentes tonalidades, como rosa, vermelho, violeta, roxo ou esbranquiçado, devido à impregnação de carbonato de cálcio (calcárias). Também podem assumir tons preto ou até mesmo esverdeado em águas superficiais ou sistemas de água doce continentais (TEIXEIRA, 2013).

Um grupo importante das algas vermelhas são as do gênero *Asparagopsis*, pertencente à ordem Bonnemaisoniales, do filo Rhodophyta (algas vermelhas) e inclui três espécies taxonomicamente aceitas, a *Asparagopsis armata* Harvey, 1855 (também conhecida como *Falkenbergia rufolanosa*), *Asparagopsis svedelii* e *Asparagopsis taxiformis* (também chamada de *Asparagopsis delilei* Montagne) (ALGAE BASE, 2024).

A espécie *A. taxiformis*, da qual foram isolados os endófitos estudados neste trabalho de pesquisa é mundialmente difundida (**Figura 6**) em áreas temperadas, subtropicais e tropicais, com ocorrências no oceano atlântico, Mediterrâneo e oceano pacífico (ANDREAKIS *et al.*, 2007; MATA *et al.*, 2017).

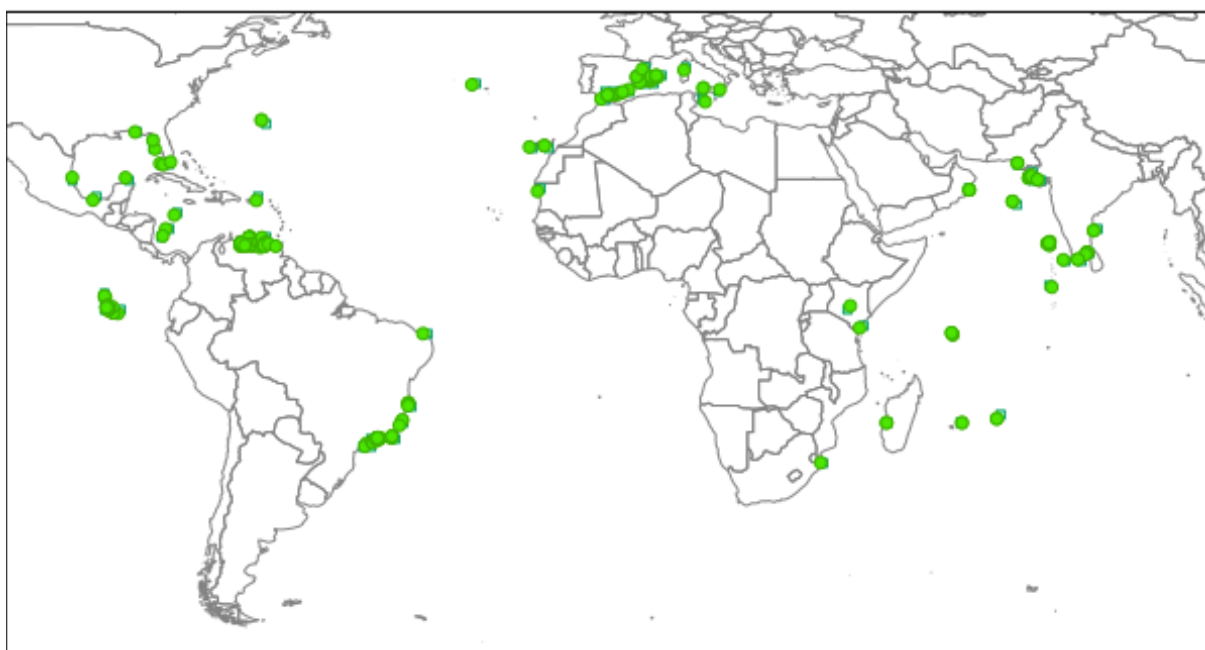


Figura 6. Distribuição documentada da *A. taxiformis*, Marcadores verdes indicam locais de ocorrência confirmada. Fonte: WoRMS Editorial Board (2024).

Um estudo reporta atividade antioxidante dos extratos de *A. taxiformis*, bem como sua atividade quelante de íons ferrosos, que mede a capacidade dos antioxidantes secundários de inibir a oxidação por meio de uma abordagem indireta

(NUNES *et al.*, 2018). Uma substância isolada da *A. taxiformis* coletada no Mar Mediterrâneo, o 6-metil-4,22-estigmasterol-2,3-di acetato (**22**), apresentou atividade antiviral contra o vírus H₅N₁ (SHALABY; SHANAB, 2021). Essa espécie também é conhecida por biossintetizar diferentes hidrocarbonetos halogenados contendo estruturas com propriedades antimicrobianas e citotóxicas (GIUSEPPA *et al.*, 2013), como as duas novas ciclopentenonas altamente bromadas: mahorona (**23**) e 5-bromomahorona (**24**), que apresentaram atividade antibacteriana frente ao patógeno humano *Acinetobacter baumannii* e são os dois primeiros exemplos documentados de derivados naturais de 2,3-dibromociclopentenona (GREFF *et al.*, 2014).

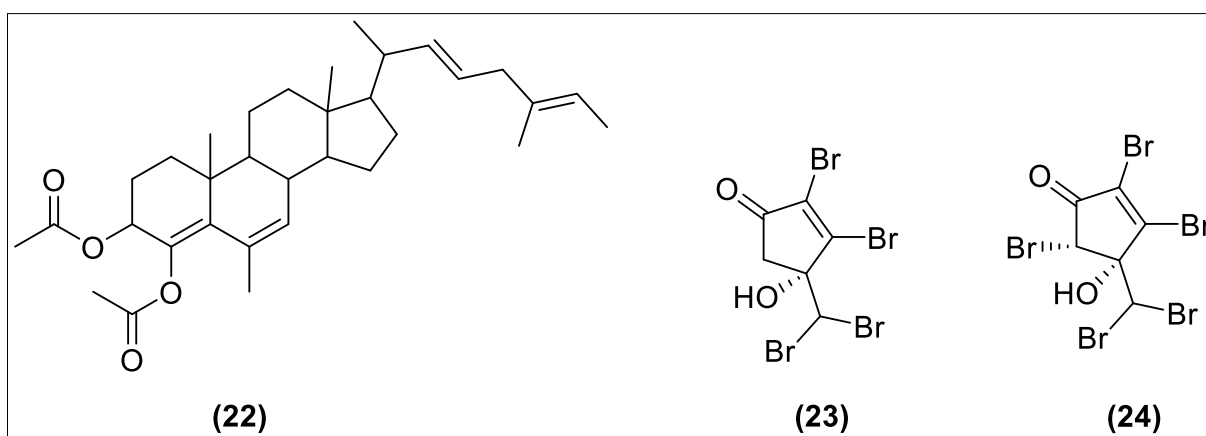


Figura 7. Representação estrutural das substâncias 6-metil-4,22-estigmasterol-2,3-di acetato (**22**), mahorona (**23**) e 5-bromomahorona (**24**). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).

As algas marinhas vivem em constante adaptação às mudanças ambientais frequentes e/ou esporádicas, como variação da salinidade, baixo conteúdo de oxigênio, limitação de nutrientes, alteração na incidência de luz, além disso, espécies marinhas sobrevivem com tal limitação de nutrientes e competição por espaço. Um dos agentes que podem contribuir para manutenção da sobrevivência das algas, por exemplo, são os microrganismos endofíticos (principalmente bactérias e fungos) que em condições adversas são forçados a produzir certos metabólitos secundários bioativos como mecanismos de defesa, atuando simbioticamente com o metabolismo da alga (ZHANG *et al.*, 2016b)

Além disso, as macroalgas fornecem habitat e abrigo estrutural para muitos microrganismos, principalmente para fungos simbiotes, saprófitos e parasitas (OGAKI *et al.*, 2020). Há evidências substanciais de que a vitalidade, o desempenho e a resiliência das macroalgas são funcionalmente regulados e auxiliados em parte

pela microbiota associados, com funções relacionadas à saúde e defesa do hospedeiro (EGAN *et al.*, 2013).

A associação de algas com comunidades bacterianas apresenta efeito importante no crescimento, nutrição, desenvolvimento e defesa das algas (EGAN *et al.*, 2013). Outros estudos apontam para a contribuição das bactérias para as macroalgas em relação à aquisição de nutrientes ou defesa através da produção de vitaminas (EGAN *et al.*, 2013; WICHARD; BEEMELMANN, 2018). De tal forma que, a assistência funcional implica que as macroalgas e toda a sua microbiota associada formam um “superorganismo”, também chamado de holobionte (BAROTT *et al.*, 2011). Ou seja, o conceito de holobionte pressupõe a necessidade de uma visão coletiva de todas as interações e atividades dentro e entre um hospedeiro e todos os seus organismos associados.

Considerando a ampla diversidade microbiana do ecossistema marinho, as bactérias são as que têm sido amplamente estudadas, no entanto, as macroalgas também estabelecem relação e abrigam grande diversidade de fungos. Um dos primeiros trabalhos que tratam da relação simbiótica entre macroalga e fungo é datado de mais de um século e investigou a relação entre as algas *Ascophyllum nodosum*, *Pelvetia canaliculata* e o fungo endofítico *Stigmidium ascophylli* (COTTON, 1907).

As relações estabelecidas entre macroalgas e fungos são um evento comum nos ecossistemas marinhos e envolvem diversos mecanismos bioquímicos interessantes do ponto de vista químico e biotecnológico (MARTORELL *et al.*, 2021; VALLET *et al.*, 2018). Por exemplo, o fungo *Turgidosculum ulvae* coloniza o tecido interno da alga verde *Blidingia minima* e induz manchas escuras, impedindo assim o consumo por gastrópodes predadores do hospedeiro (KOHLMAYER; VOLKMANN-KOHLMAYER, 2003). Dessa forma, as macroalgas são consideradas um dos principais reservatórios marinhos de fungos.

1.2.2 Fungos Endofíticos de Alga Marinha

Estima-se que aproximadamente 1% das bactérias e 5% dos fungos tenham suas espécies descritas, sugerindo que há milhões de espécies de microrganismos ainda desconhecidas (BÉRDY, 2012). Os microrganismos são especialmente versáteis, encontrados em todos os ecossistemas e se adaptam a ambientes diversos, até mesmo nos extremamente inóspitos (DE FELÍCIO *et al.*, 2015). Estudo aponta

que, por exemplo, os fungos compõem mais de 50% dos grupos genéticos identificados na “zona crepuscular”, uma região situada entre 200 e 1.000 metros abaixo da superfície do oceano. Essa descoberta sugere que os fungos desempenham um papel significativo no processamento de matéria orgânica no oceano (Laiolo *et al.*, 2024).

Dentro do universo de microrganismos há os chamados “endofíticos”, o termo foi cunhado pela primeira vez por De Bary 1866, em que ele definiu como “qualquer organismo que cresce com tecidos vegetais” a partir de observações da presença de células microbianas em tecido vegetal (RUNGJINDAMAI; JONES, 2024). No entanto, a definição mais usada e aceita entre pesquisadores é a de Petrini, “todos os organismos que habitam órgãos vegetais que, em algum momento de sua vida, podem colonizar tecidos internos da planta sem causar danos aparentes ao seu hospedeiro” (PETRINI, 1991). Nessas interações mutualísticas, o hospedeiro oferece um ambiente propício à vida e nutrientes para o endófito, enquanto o endófito, por sua vez, protege a planta contra patógenos e pragas e promove a resistência a fatores abióticos, como seca e salinidade (BACON; WHITE, 2016).

A relação simbiótica com o hospedeiro possibilita que o microrganismo endofítico silencie ou ative determinada via biosintética específica, e o hospedeiro possa produzir metabólitos com bioatividades únicas, ou ainda que esse endófito seja o produtor dos PN previamente caracterizado a partir do hospedeiro (Zhang *et al.*, 2016), além da possibilidade do microrganismo passar a produzir PN similares ao do hospedeiro através de um processo evolutivo e incorporação de informações genéticas, a fim de melhor se adaptar às condições ambientais (TOGHUEO; SAHAL; BOYOM, 2020).

Um bom exemplo da exploração dos fungos endofíticos como fonte de PN é o taxol. A descoberta do taxol, extraído inicialmente do *Taxus brevifolia* e, por conta da efetividade no tratamento contra alguns tipos de câncer, sobretudo em estado avançado, tornou-se a primeira droga anticâncer de bilhões de dólares do mundo (SARASAN *et al.*, 2017; UZMA *et al.*, 2018). Os desafios relacionados às restrições na disponibilidade, isolamento e síntese do taxol levaram os pesquisadores a buscarem fontes alternativas para obtenção da substância. Assim, Stierle e colaboradores (1993) identificaram um fungo endofítico de *T. brevifolia* produtor de taxol, o *Taxomyces andreanae*, e hoje o taxol pode ser produzido a partir de semi-síntese, cultura de célula e por meio de microrganismos (UZMA *et al.*, 2018).

O ecossistema marinho impõe desafios aos seus organismos, como as algas, que estão expostas a uma combinação de luz intensa e altas concentrações de oxigênio (PONTE *et al.*, 2022). Essas condições estimulam a geração de radicais livres e criam um estresse oxidativo constante. Para sobreviver nesse ambiente altamente competitivo, as algas precisam empregar diferentes estratégias de defesa e integrar uma variedade de metabólitos. Além disso, as algas e seus simbiontes endofíticos associados se tornam uma promissora fonte de produtos naturais com alta diversidade estrutural (CARROLL *et al.*, 2020; SARASAN *et al.*, 2017).

Nos últimos anos, tem-se notado um crescimento contínuo na investigação de fungos marinhos, contrastando com uma diminuição na descoberta de novas substâncias em esponjas, cnidários e bactérias (CARROLL *et al.*, 2021). Nesse universo, fungos endofíticos associados a organismos marinhos, como macroalgas, têm atraído significativa atenção na busca de novas substâncias para o controle de doenças devido às suas capacidades excepcionais de produzir metabólitos bioativos (GOGINENI *et al.*, 2020).

Ao longo dos últimos anos, trabalhos de revisão têm relatado diversos PN obtidos a partir de fungos endofíticos de algas marinhas. Esses PN incluem alcaloides, terpenoides, flavonoides, esteroides, fenóis, os quais apresentam atividades anticâncer, antibacteriana, antimicótica, antioxidante e inibição da enzima acetilcolinesterase (Carroll *et al.*, 2024; Sarasan *et al.*, 2017; Zhang; Li; Wang, 2016). Entre 2019 e 2022 foram isoladas e identificadas mais duzentas novas substâncias a partir de fungos endofíticos de algas marinhas (CARROLL *et al.*, 2021, 2022, 2023, 2024), como demonstrado na **Figura 8**. Sendo aproximadamente 72% de fungos isolados de algas vermelhas, principalmente do gênero *Grateloupia* (corresponde a aproximadamente 11%), e os principais gêneros de fungos foram *Aspergillus* (aproximadamente 32%) *Trichoderma* (aproximadamente 30%) e *Penicillium* (aproximadamente 14%).

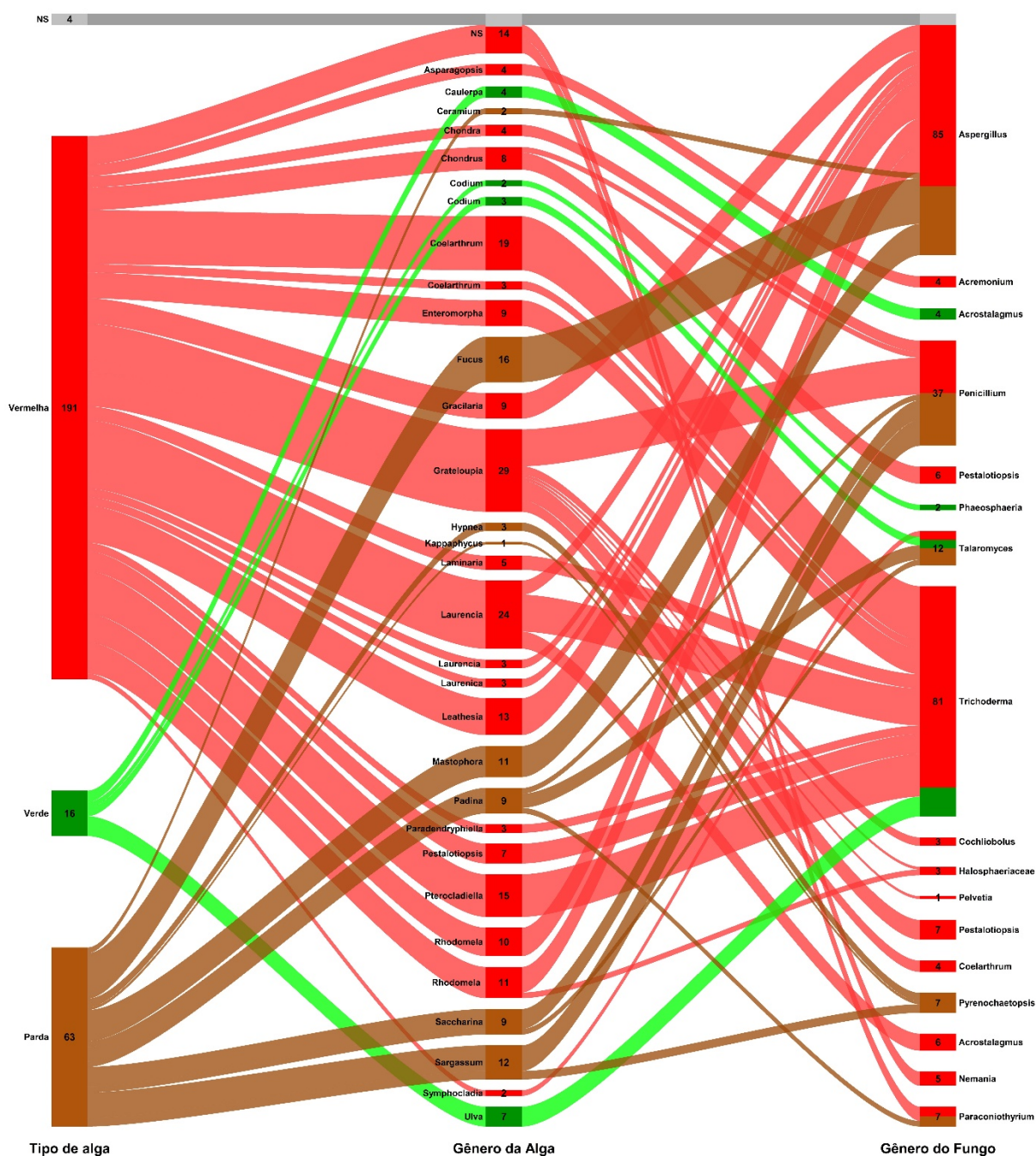


Figura 8. Diagrama de Alluvial: substâncias isoladas a partir de fungos endofíticos de diferentes tipos de algas marinhas entre 2019 e 2022. *NS: Não informado o tipo de alga ou gênero. Fonte: Elaborado pelo autor a partir de dados extraídos de (CARROLL *et al.*, 2021, 2022, 2023, 2024)

A substância tennessennoide A (**25**), metabólito híbrido de policetídeo-terpeno, isolado do fungo endofítico *Aspergillus* sp., um endófito da alga marinha *Grateloupia turuturu*. O tennessennoide A demonstrou atividade antifúngica de amplo espectro contra oito fungos patogênicos de plantas, com diâmetros de zona de inibição variando de 2 a 7 mm (ZHAO *et al.*, 2022).

Dois novos metabólitos sulfurados, pensulfonoxi (**26**) e pensulfonamida (**27**), foram obtidos do extrato de *Penicillium aculeatum*, um fungo endofítico isolado da alga vermelha *Laurencia obtusa*. A pensulfonamida exibiu atividade antifúngica contra *Candida albicans* e citotoxicidade contra células MCF-7, enquanto o pensulfonoxi apresentou atividade citotóxica frente a células HCT116 com valores de IC₅₀ de 2,18 e 5,23 µM respectivamente (HAWAS *et al.*, 2022).

Estudo realizado anteriormente em nosso grupo de pesquisa, o Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais (NuBBE), levou o isolamento de cinco sesquiterpenos do tipo botriano a partir do extrato AcOEt de *Nemania bipapillata*, um fungo endofítico isolado da alga vermelha marinha *Asparagopsis taxiformis*. Dentre as substâncias isoladas, duas eram inéditas e foram denominadas nemenodiol A (**28**) e nemenodiol B (**29**), sendo que o nemenodiol A apresentou significativa inibição da enzima acetilcolinesterase (MEDINA *et al.*, 2019b).

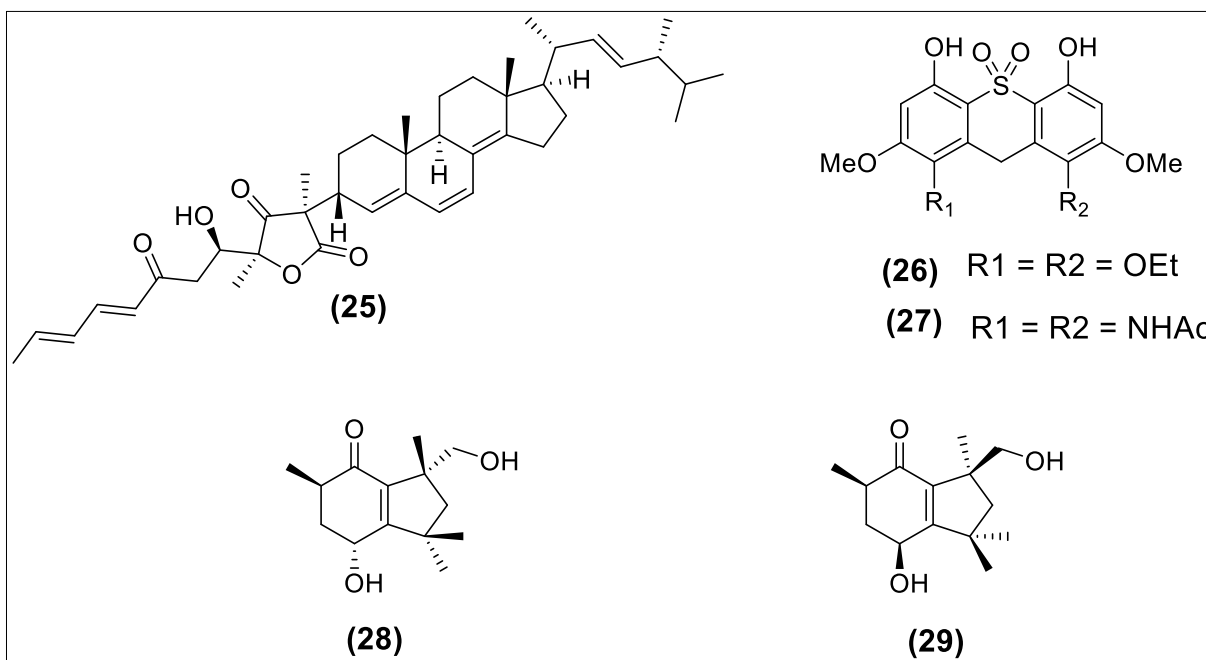


Figura 9. Representação estrutural das substâncias tennesseeide A (**25**), pensulfonoxi (**26**), pensulfonamida (**27**), nemenodiol A (**28**) e nemenodiol B (**29**). Fonte: Ilustração elaborada pelo autor, 2024

O filo Ascomycota é o grupo predominante na micologia marinha (Calabon *et al.*, 2023; M *et al.*, 2021), possivelmente devido a sua habilidade inata de sobreviver em condições salinas variáveis, bem como à formação de esporocarpos pequenos, estrutura multicelular onde se desenvolvem as estruturas produtoras de esporos,

como os basídios e ascos. Essa estrutura faz parte da fase sexuada do ciclo de vida dos fungos (M *et al.*, 2021).

1.3 GÊNERO ANNULOHYPOXYLON

A família *Hypoxylaceae* pertence ao filo *Ascomycota*, conta com 19 gêneros e mais de 350 espécies descritas (Daranagama *et al.*, 2018). Algumas espécies dos gêneros como *Daldinia* e *Hypoxylon* já são bastante conhecidas e foram descritas pela primeira vez antes do século XVIII por botânicos como Dillenius e Linnaeus (STADLER *et al.*, 2013). No entanto, o gênero *Annulohypoxylon* só foi reconhecido em 2005, até então era classificado como *Hypoxylon* sec. *Annulata*., e passou a ser segregado como um gênero distinto por Hsieh e colaboradores num trabalho de 2005 (Hsieh; Ju; Rogers, 2005). Essa decisão foi baseada na formação de um grupo monofilético pelas espécies de *Annulohypoxylon*, conforme evidenciado por análises filogenéticas das sequências de α -actina e β -tubulina. Além disso, o trabalho de Hsieh e colaboradores também revelou que as espécies da seção *Annulata* eram monofiléticas, culminando na criação desse novo gênero denominado *Annulohypoxylon* (HSIEH; HARRIS, 2019).

Até o ano de 2017, *Annulohypoxylon* era classificado na família *Xylariaceae*. Contudo, uma pesquisa abrangente, que utilizou dados filogenéticos moleculares, perfis de metabólitos secundários e características morfológicas, conduziu à criação da nova família *Hypoxilaceae* dentro da ordem *Xylariales*, inclusive com a criação do gênero *Jackrogersella* a partir da segregação do gênero *Annulohypoxylon* (WENDT *et al.*, 2018).

O gênero *Annulohypoxylon*, atualmente, compreende mais de setenta espécies e seis variedades, sendo majoritariamente originadas de áreas tropicais e subtropicais e o seu desenvolvimento está associado a madeira morta (FOURNIER; LECHAT, 2016; PIMJUK *et al.*, 2020; SIR *et al.*, 2018), porém há ocorrências de espécies como endófitas em plantas (Gao *et al.*, 2020) e, mais recentemente, em algas marinhas, tal como a *A. stygium*, *A. yungensis* e *A. nitens* (IKEDA *et al.*, 2014; MACIEL *et al.*, 2018; MEDINA *et al.*, 2019a).

Um dos primeiros trabalhos para proposta da quimiotaxonomia com gênero *Annulohypoxylon* (Quang *et al.*, 2005b), estudou 26 espécies (à época ainda classificada como *Hypoxylon* sect. *Annulata*) a partir dos extratos dos seus corpos

frutíferos, por meio de análises por CLAE–UV/Vis e CLAE-EM. Um outro trabalho mais amplo e focado nas relações filogenéticas e quimiotaxonômicas do gênero *Annulohypoxylon*, avaliou 42 espécies quanto à ocorrência de metabólitos marcadores quimiotaxonômicos em extratos brutos dos corpos frutíferos analisados por CLAE-EM (Kuhnert *et al.*, 2017a). A partir desses dois estudos, é possível citar quatro grupos de substâncias recorrentes nas espécies do gênero, os derivados de naftaleno, as asterriquinonas, derivados benzo[j]fluoranteno e as azafilonas (Quang *et al.*, 2005a; Sudarman *et al.*, 2016b).

Os metabólitos derivados de naftaleno podem ser separados em dois grupos a depender do arranjo das unidades de naftalenos. Os que pertencem ao grupo 1,2'-binaftil, como a substância hinnulina A (**30**), isolada de *A. minutellum*, que apresentou atividade citotóxica contra células de carcinoma do colo do útero humano KB3.1 (Kuhnert *et al.*, 2017a). Enquanto os pertencentes ao grupo 1,1'-binaftil, destaca-se o 4,5,4',5'-tetrahidroxi-1,1'-binaftil (BNT) (**31**), amplamente distribuído na família *Hypoxylaceae*, em especial no gênero *Annulohypoxylon* (Standler *et al.*, 2007), e pode ser encontrado em várias espécies como *A. areolatum*, *A. bahnphadengense*, *A. leptascum*, *A. massivum*, *A. annulatum*, *A. annulatum/truncatum* hybrid, *A. substygium*, *A. yungensis* (KUHNERT *et al.* 2017b).

Dois tipos de asterriquinonas foram identificadas a partir do corpo frutífero de *A. truncatum*. Essas substâncias pigmentadas foram denominadas truncaquinonas A (**32**) e B (**33**), e exibiram atividade citotóxica em ensaios com célula de câncer de fibroblasto L-929 de camundongo e antimicrobiana frente às bactérias *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus* (SURUP *et al.*, 2016).

Diferentes tipos de derivados de benzo[j]fluoranteno são amplamente encontrados em espécies de *Annulohypoxylon* (KUHNERT *et al.*, 2017b; QUANG *et al.*, 2005b), como os hypoxylonols A e B, isolados de *A. truncatum* (Koyama *et al.*, 2002). Bem como, hypoxylonols C (**34**) que foi ativo na proteção das células β pancreáticas contra danos apoptóticos (LEE *et al.*, 2019b) e F (**35**), e conferem capacidade de melhorar a secreção de insulina pelas células β pancreáticas, podendo, então, ser explorado como agente terapêutico para tratar diabetes (LEE *et al.*, 2019a).

As substâncias truncatone A (**36**) e B (**37**) foram isolados de *A. leptascum*, enquanto a truncatone C foi obtida de *Annulohypoxylon* sp, a truncatone D (**38**) foi isolada de *A. cf. truncatum*. As substâncias truncatone A, B e D apresentaram

atividade citotóxica contra células de fibroblastos de camundongo (SUDARMAN *et al.*, 2016a).

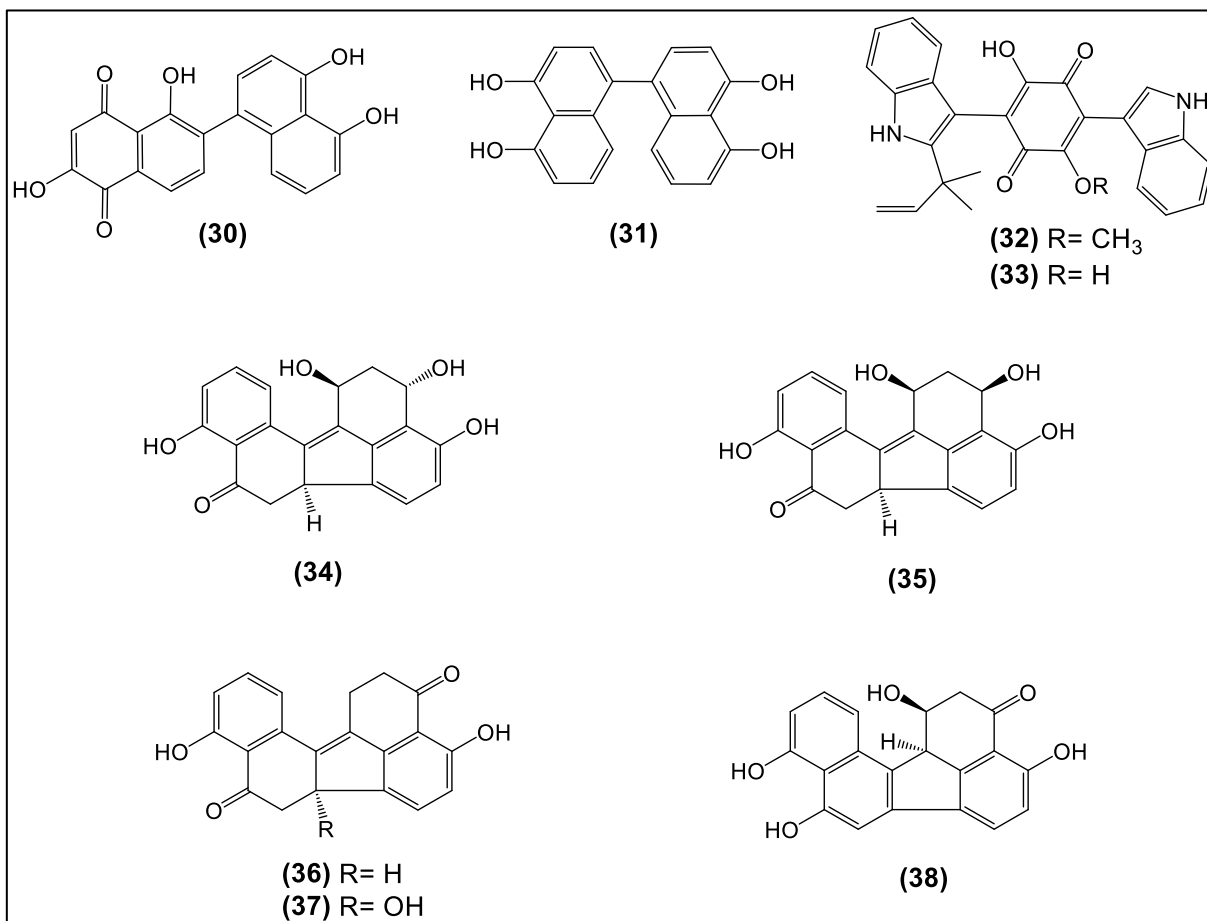


Figura 10. Representação estrutural das substâncias: hinnulina A (30); 4,5,4',5'-tetrahidroxi-1,1'-binaftil (BNT) (31); truncaquinonas A (32) e B (33); hypoxylonols C (34); F (35), truncatone A (36) e B (37). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).

Uma pesquisa com estromas do fungo *A. viridistrantum* coletada na Tailândia descreveu a descoberta de três novos derivados de benzo[*j*]fluoranteno, denominados Viridistratinas A (39), B (40) e C (41), essas substâncias exibiram atividades antimicrobiana frente a bactérias como *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* e *Micrococcus luteus*, e citotóxica frente a linhagens celulares L929 (fibroblastos de camundongo) (BECKER *et al.*, 2020).

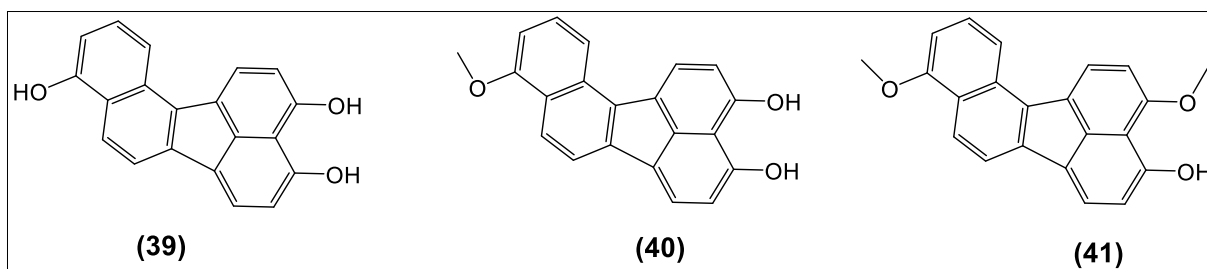


Figura 11. Representação estrutural das substâncias: Viridistratinas A (39), B (40) e C (41). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).

Além dos estudos com corpo frutífero, alguns trabalhos apontam a presença desse gênero como endofítico de plantas. Um estudo com fungos endofíticos das folhas de *Zizania caduciflora* culminou na descoberta de novos sesquiterpenos, os annulohpoxylotol A (39) e B (40), extraído da espécie *A. truncatum*, que apresentaram atividade citotóxica frente ao fator de necrose tumoral TNF-alfa (LI *et al.*, 2017).

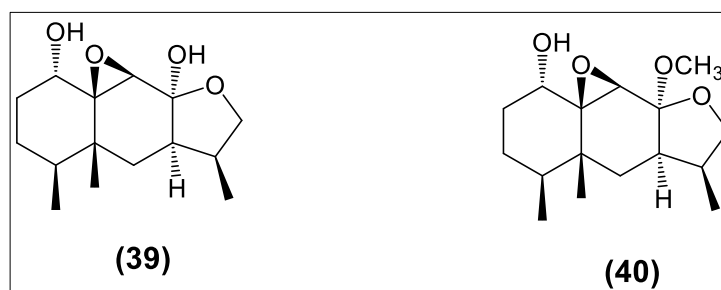


Figura 12. Representação estrutural das substâncias: annulohpoxylotol A (39) e B (40). (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).

Um estudo das folhas de *Anoectochilus roxburghii* (Wall.) Lindl investigou os metabólitos secundários produzidos pelo endófito, o *A. cf. stygium*, foi possível isolar as substâncias (-)-notoamida A, (-)-notoamida B, (+)-versicolamida B, notoamida C, notoamida D, stephacidin A, éter metílico de (-)-(3R)-meleína, diidroterigmatocistina, secosterigmatocistina, versiconol, averufanina, kipukasina D, kipukasina E, diorcinal, palmarumicina CP2 e esterigmatocistina, isolados pela primeira vez em espécie do gênero *Annulohypoxylon*, sendo que os dois últimos apresentaram atividade citotóxica contra célula de câncer de fígado, colo do útero, câncer de mama e câncer de cólon humano (GAO *et al.*, 2020).

Com objetivo de investigar a biossíntese de glicosídeos terpênicos brasileiros oxigenados, produzidos pelo um fungo ascomiceto *A. truncatum*, um estudo recente elucidou as estruturas novos congêneres do sesquiterpeno brasileiro, os terpenóides-glicosídeos brasileiro D (41) e E (42) e caracterizou a via biossintética completa para

a formação de glicosídeo de brasiliano. Foi descoberto um aglomerado de genes responsáveis pela biossíntese dos brasilanos, uma monooxigenase P450 multifuncional e a primeira transferase de N-acetilglicosamina (NAGT) em fungo. A NAGT é uma enzima rara em fungos, que pode transferir NAG para vários álcoois primários e secundários, além de glicose (FENG *et al.*, 2020).

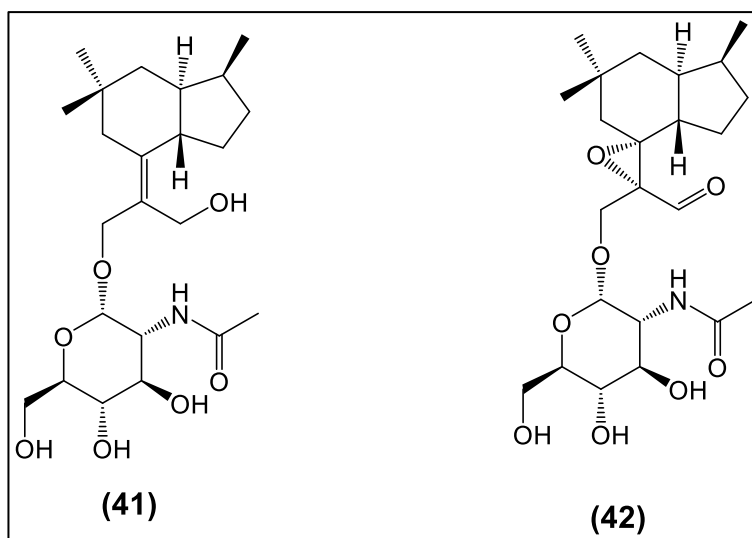


Figura 13. Representação estrutural das substâncias: terpenóides-glicosídeos brasiliano D **(41)** e E **(42)**. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).

Recentes trabalhos apontam a descoberta de fungos endofíticos desse gênero também associado a organismos marinhos. Pesquisa com a espécie *A. stygium* isolada da alga marinha *Bostrychia radicans*, mostrou atividade fotoprotetora contra raios UV-B e citotóxica a partir dos compostos 3-benzilideno-2-metilhexahidropirrólo [1,2- α] pirazina-1,4-diona **(43)** e 1,2-propanodiol-1- (1,3-benzodioxol-5-il) **(44)**, respectivamente (MACIEL *et al.*, 2018).

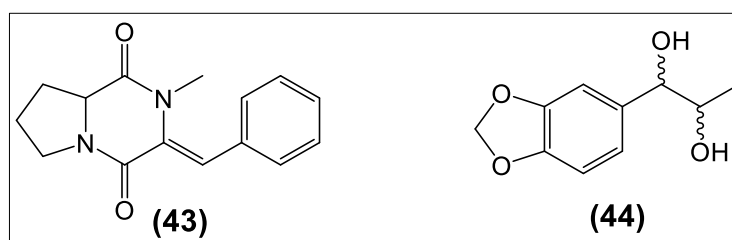


Figura 14. Representação estrutural das substâncias: 3-benzilideno-2-metilhexahidropirrólo [1,2- α] pirazina-1,4-diona **(43)** e 1,2-propanodiol-1- (1,3-benzodioxol-5-il) **(44)**. (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).

Um estudo de Medina e colaboradores reportou pela primeira vez fungos endofíticos das espécies *A. stygium* e *A. yungensis* na alga vermelha *A. taxiformis* e o isolamento de compostos fenólicos aromáticos pirogalol (**45**), esclalona (**46**), 4-hidroxi-esclalona (**47**), 3,4,5-trihidroxi-1-tetralona (**48**) e tirosol (**49**) a partir desses fungos (MEDINA *et al.*, 2018).

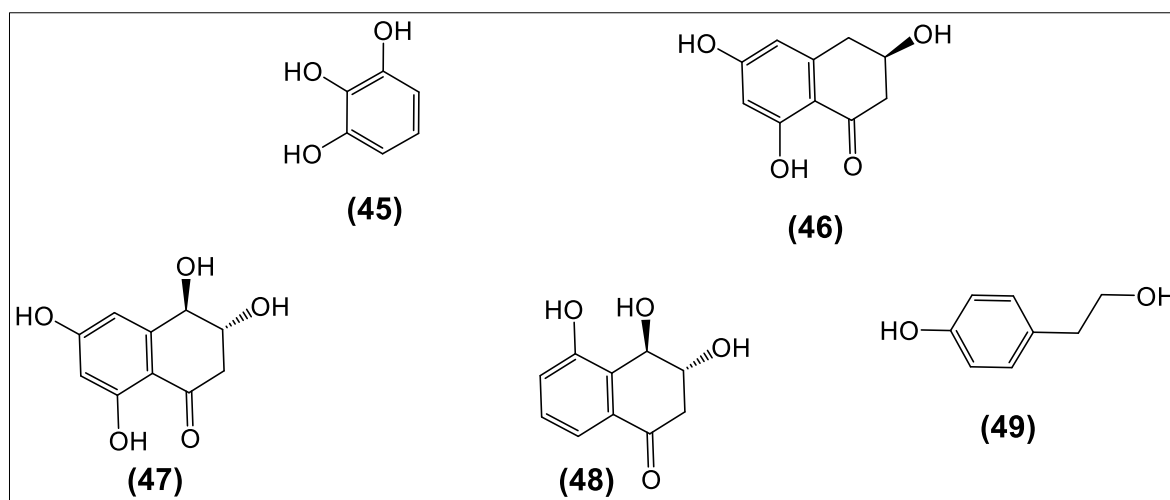
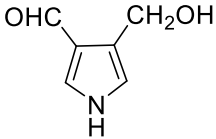
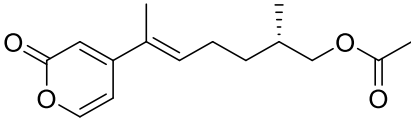
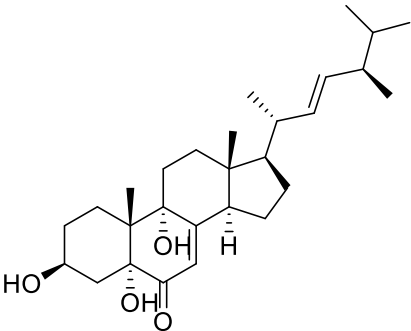
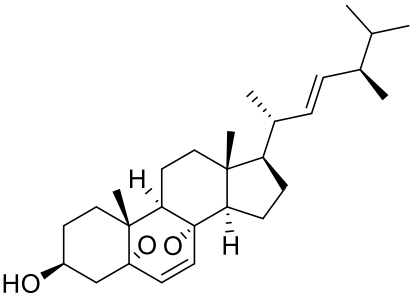
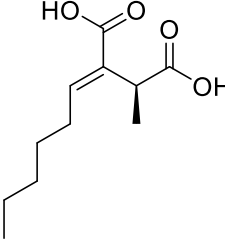
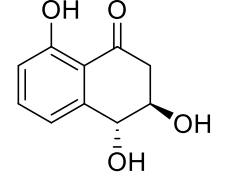
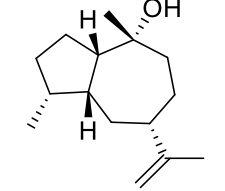
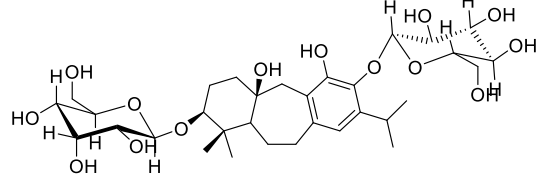
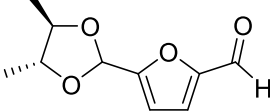
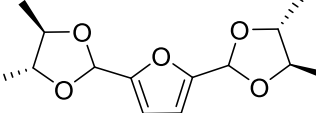


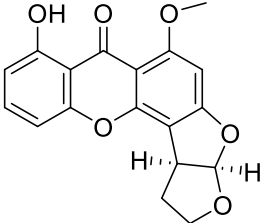
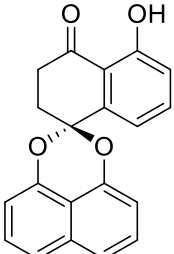
Figura 15. Representação estrutural das substâncias: pirogalol (**45**); esclalona (**46**); 4-hidroxi-esclalona (**47**); 3,4,5-trihidroxi-1-tetralona (**48**) e tirosol (**49**) (Fonte: ilustração elaborada pelo autor, 2024).

Outras substâncias isoladas nos últimos cinco anos a partir de fungos do gênero *Annulohypoxylon* e suas respectivas atividades estão descritas no **Quadro 2**.

Quadro 2. Substâncias isoladas a partir de fungos do gênero *Annulohypoxylon* nos últimos anos:

Espécie	Substância	Atividade Biológica	Estrutura	Referência
<i>A. nitens</i>	nitenspirrol	NT		(WU; CHEN; CHENG, 2023)
<i>A. stygium</i>	anulopirionoato	IN contra células tumorais HeLa, HT29, HCT116, MCF-7		(PIMJUK <i>et al.</i> , 2020)
<i>A. stygium</i> var. <i>annulatum</i> (isolada da casca de <i>Castanopsis carlesii</i> var. <i>sessilis</i>)	3 β , 5 α , 9 α - trihidroxi- (22 <i>E</i> , 24 <i>R</i>)-ergosta- 7,22-dien-6-ona	NT		(CHENG; WU; CHEN, 2023)
	peróxido de ergosterol	NT		

Espécie	Substância	Atividade Biológica	Estrutura	Referência
	ácido (2 E , 3 S) -2-hexilideno-3-metilbutanodióico	NT		
<i>A. atroroseum</i> (isolado de Citrus sinensis Osbeck cv. Newhall)	trans -3,4-dihidro-3,4,8-trihidroxinaftalen-1(2H)-ona	Ativo contra: Escherichia coli , Staphylococcus aureus resistente à metilina (MRSA) e Xanthomonas citri subsp. citri		(WANG et al., 2023)
	8-hidroxil-drimanol			
<i>A. multiforme</i> var. <i>alaskense</i>	annlomultialaskosideo	NT		(CHENG et al., 2022)
<i>A. spougei</i>	annulofuranos A	Ativo na indução de crescimento do capim Ruzi		(PIMJUK et al., 2022)
	annulofuranos B			

Espécie	Substância	Atividade Biológica	Estrutura	Referência
<i>A. cf. stygium</i> (Isolado das folhas de <i>Anoectochilus roxburghii</i> (WALL.) LINDL)	esterigmatocistina	Atividade citotóxica contra células HepG2, células HeLa, células MCF-7 e células HT-29.		(GAO <i>et al.</i> , 2020)
	palmarumicina CP2			

*NT: Não testado para atividade biológica

1.4 INFLUÊNCIA DO HOSPEDEIRO NO PERFIL QUÍMICO DO ENDÓFITO

Os vestígios preservados no registro fóssil indicam que fungos endofíticos e plantas hospedeiras mantiveram uma associação por 400 milhões de anos, desempenhando papéis cruciais na ecologia, proliferação, aptidão e orientação da evolução de suas respectivas trajetórias de vida (KRINGS *et al.*, 2007). A coevolução entre fungos endofíticos e seus hospedeiros é um fenômeno intrigante que influencia a produção de metabólitos secundários tanto do hospedeiro, quanto do endófito. Esses metabólitos secundários desempenham papéis cruciais na comunicação entre o endófito e o hospedeiro, permitindo a adaptação mútua e a orientação para diferentes ambientes (DEBBAB; ALY; PROKSCH, 2011; LIND *et al.*, 2017).

Durante o período primitivo, os endófitos gradualmente adquiriram adaptações ao microambiente interno dos hospedeiros por meio da transferência horizontal de genes (HGT) entre endófitos e plantas. Nesse processo de variação genética, as cepas de fungos inserem fragmentos de seus materiais genéticos nos genomas das plantas ou absorvem fragmentos genéticos das plantas em seus próprios genomas (Soanes; Richards, 2014). Dessa forma, os fungos endofíticos podem produzir diferentes substâncias mediados pelo hospedeiro, enquanto estes últimos também podem produzir alguns metabólitos originados pelos fungos endofíticos (Alam *et al.*, 2021).

Um estudo com *Lolium perenne* L. e seu simbionte endofítico do gênero *Epichloë revela* mostrou que a planta hospedeira exerce influência significativa na produção metabólica do fungo endofítico. A regulação genética quantitativa do genótipo da planta hospedeira afetou a concentração de alcaloides e a massa micelial do endófito, demonstrando variação genética potencial. Além disso, regiões discretas no genoma do *L. perenne* L influenciam esses traços, indicando efeito da planta hospedeira na expressão de alcaloides pelo endófito. A presença de QTL (Locus de Característica Quantitativa) para concentrações de alcaloides e massa micelial do mapa genético do *L. perenne* L confirmou que a planta hospedeira exerce regulação genética dos níveis de massa micelial do endófito nos tecidos da planta (FAVILLE *et al.*, 2015).

1.5 FERRAMENTAS METABOLÔMICA E ANOTAÇÃO DE SUBSTÂNCIA

O campo da bioprospecção, que envolve a descoberta de novos produtos naturais mediada por endófitos, experimentou um crescimento significativo com o surgimento das tecnologias ômicas, especialmente a metabolômica, na pesquisa de endófitos. A análise de micromoléculas em larga escala, em momentos específicos ou em tecidos particulares, constitui uma das principais características da metabolômica. Além disso, a contribuição da metabolômica pode auxiliar na resposta a questões fundamentais sobre a interação hospedeiro-endófito e a composição dos metabólitos em resposta a condições ambientais, sejam elas bióticas ou abióticas (MISHRA; PRIYANKA; SHARMA, 2022).

Dentro da metabolômica, existem duas abordagens principais: a metabolômica direcionada e a não direcionada. A metabolômica direcionada é frequentemente usada para estudar vias metabólicas específicas ou para monitorar alterações em metabólitos específicos relacionados a doenças ou tratamentos. Por outro lado, a metabolômica não direcionada visa analisar todos os metabólitos detectáveis em uma amostra sem conhecimento prévio de suas identidades. Este método é útil para descobrir novos biomarcadores e entender alterações metabólicas mais amplas. Assim, ambas as abordagens complementam-se, proporcionando uma visão abrangente e detalhada do metabolismo dos endófitos e suas interações com o hospedeiro (NALBANTOGLU, 2019).

A espectrometria de massas (EM) é uma técnica analítica poderosa amplamente empregada em análises metabolômicas. Sua relevância reside na alta sensibilidade e na capacidade de detectar e quantificar uma ampla variedade de moléculas em amostras biológicas complexas (MISRA, 2020).

Nos últimos tempos, houve avanços significativos no desenvolvimento de ferramentas específicas para lidar com dados metabolômicos baseados em EM. Essas ferramentas têm como objetivo aprimorar a extração de características, a anotação e a análise de dados, visando uma melhor contextualização biológica.

Antes da análise estatística e de anotação, é comum realizar um pré-processamento dos dados metabolômicos, que inclui etapas como remoção de ruído, reconhecimento de adutos e localização e quantificação de características (BAUERMEISTER *et al.*, 2022). Softwares como MZmine (PLUSKAL *et al.*, 2010;

SCHMID *et al.*, 2023) e MS-DIAL (TSUGAWA *et al.*, 2015), entre outros, são frequentemente utilizados para esse pré-processamento.

Para desvendar a complexidade do perfil metabólico de microrganismos, um passo inicial é a anotação de metabólitos detectáveis. Nos últimos anos, surgiram diversos novos algoritmos e ferramentas computacionais para aprimorar essa etapa na metabolômica baseada em EM, com o uso frequente de EM/EM, em conjunto com dados EM, que proporcionam informações estruturais mais detalhadas (BAUERMEISTER *et al.*, 2022; BELINATO *et al.*, 2019).

A anotação de compostos conhecidos é frequentemente realizada por meio da pesquisa espectral em bibliotecas. Nesse método, cada espectro experimental de EM/EM é comparado com os espectros de referência de compostos já conhecidos, que estão armazenados nas bibliotecas espectrais EM/EM (BELINATO *et al.*, 2019; PILON *et al.*, 2021). Uma plataforma amplamente atualizada pela comunidade de pesquisadores em produtos naturais é o Global Natural Products Social Molecular Networking (GNPS) (WANG *et al.*, 2016).

A Plataforma GNPS emprega um conjunto de algoritmos para organizar e classificar os espectros. Esses algoritmos avaliam a semelhança entre os espectros, calculando o valor do cosseno. Essa semelhança pode ocorrer entre os espectros presentes nas amostras ou entre as amostras e os espectros de referência nos bancos de dados. Com base no valor pré-estabelecido de cosseno (que varia de 0 a 1, onde 1 indica 100% de similaridade e 0 indica total diferença), o GNPS gera agrupamentos espectrais. Quando o pareamento entre dois espectros apresenta uma similaridade de cosseno maior ou igual ao valor limite definido pelo usuário, uma conexão é estabelecida entre esses espectros (ARON *et al.*, 2020; PILON *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2016).

A fim de complementar as ferramentas de anotações por meio pesquisas em bibliotecas espectrais, tem-se empregado também ferramentas de anotação *in silico*, como o SIRIUS (DÜHRKOP *et al.*, 2019), que integra análise de padrões isotópicos e aproveita impressões digitais baseadas em árvores de fragmentação (com elucidação estrutural) para espectros experimentais usando impressões digitais treinadas por aprendizado de máquina de estruturas conhecidas para fornecer uma avaliação combinada e coerente de estruturas moleculares a partir de dados EM/EM (DÜHRKOP *et al.*, 2019).

O processo de anotação no SIRIUS envolve várias etapas. Inicialmente, calcula-se a fórmula molecular (FM) candidata, combinando os espectros experimentais do EM1 com o padrão isotópico previsto. Em seguida, estabelece-se o quanto os espectros de fragmentação podem ser explicados pelos FM candidatos, utilizando árvores de fragmentação. Para realizar essa tarefa, o SIRIUS utiliza algoritmos como o ZODIAC, que auxilia na previsão da FM, e o CSI:FingerID (do inglês Compound Structure Identification), que se baseia na previsão da impressão digital molecular de uma substância a partir de sua árvore de fragmentação e espectro, permitindo propor anotações de estruturas (DÜHRKOP *et al.*, 2015; SUKOR *et al.*, 2023); O COSMIC (do inglês, Confidence of Small Molecule IdentifiCations) que combina a seleção um banco de dados de estruturas, pesquisando no banco de dados de estruturas com CSI: FingerID e estabelece um *score* de confiança para diferenciar entre anotações corretas e incorretas (HOFFMANN *et al.*, 2022).

E por fim o CANOPUS (Class Assignment And Ontology Prediction Using Mass Spectrometry) é uma ferramenta computacional que permite a anotação sistemática de classes de compostos. Ele utiliza uma rede neural profunda para prever 2.497 classes de compostos a partir de espectros de fragmentação, incluindo todas as classes biologicamente relevantes. Diferentemente de outras ferramentas, o CANOPUS não depende de bancos de dados e, portanto, é adequado para a classificação de compostos desconhecidos. (DÜHRKOP *et al.*, 2021).

Adicionalmente, combinar ferramentas de anotação com ferramentas de análise estatística multivariada, como análise de componentes principais (PCA, do inglês Principal Component Analysis) ou a análise discriminante por mínimos quadrados parciais (PLS-DA, do inglês, Partial Least Squares-Discriminant Analysis) e projeções ortogonais para estruturas latentes (OPLS-DA, do inglês Orthogonal Partial Least Squares) são geralmente componentes essenciais em estudos de metabolômica (BAUERMEISTER *et al.*, 2022; BELINATO *et al.*, 2019).

Nas análises multivariadas, a classificação e discriminação de entidades ou metabólitos responsáveis por diferenciar os grupos de amostras são realizadas através da avaliação do conjunto da matriz de dados extraídos na etapa de pré-processamento. Detectar padrões em dados de EM de metabolômica não direcionada é um desafio, dado o número de variáveis detectadas; portanto, a análise multivariada é imensamente útil, contribuindo para análises mais rápidas e confiáveis (CANUTO *et al.*, 2018; YI *et al.*, 2016).

1.6 ESTRATÉGIAS PARA POTENCIALIZAÇÃO DA PRODUÇÃO DE METABÓLITO SECUNDÁRIO

A compreensão completa dos metabólitos totais gerados pelos endófitos, suas funções, interações proteína-proteína e os fatores que influem na interação entre fungos e endófitos bacterianos em diferentes plantas permanece em fase de inferência

Os metabólitos secundários são produzidos por meio da ativação de enzimas codificadas por genes, que formam os agrupamentos de genes biossintéticos. Um estudo com sequenciamento do genoma revelou inconsistência entre o número de agrupamentos de genes que poderiam estar potencialmente envolvidos na produção de metabólitos secundários e o número total real de metabólitos secundários caracterizados quimicamente para um dado organismo (ROMANO *et al.*, 2018). Estima-se que aproximadamente 90% da capacidade biossintética dos microrganismos não é explorada, fazendo com que a maioria dos possíveis PNs permaneçam desconhecidos (WALSH; FISCHBACH, 2010).

Os fungos apresentam uma variedade biossintética muito grande, no entanto essa habilidade é restringida quando são cultivados em ambiente laboratorial ou condições diferentes da original, pois muito dos genes responsáveis por determinadas vias biossintéticas não são expressos fora do habitat natural do microrganismo (BRAKHAGE, 2013; BRAKHAGE; SCHROECKH, 2011; TOGHUEO; SAHAL; BOYOM, 2020). Além disso, quando se trata de ambiente marinho é possível identificar um padrão geoquímico distinto, em comparação ao ambiente terrestre, que tem influência direta nas propriedades dos seus PNs (ROMANO *et al.*, 2017, 2018).

As vias biossintéticas silenciadas podem representar uma fonte rica de substâncias quimicamente diversas (diversidade de características estereoquímicas, incorporação exclusiva de heteroátomo, entre outras) com extraordinário potencial para gerar agentes para várias aplicações (FISCH *et al.*, 2009), com destaque para a terapêutica em saúde humana e produtos agroecéticos. Portanto, potencializar a produção de metabólitos secundários por microrganismos é uma fronteira a ser ultrapassada e à qual uma quantidade crescente de cientistas tem se dedicado. Assim, ferramentas como epigenética e a abordagem OSMAC (“one strain, many compounds”) surgem como caminhos que podem auxiliar a superar esses desafios.

1.6.1. Epigenética

Estratégias como a epigenética se mostram como alternativa atrativa para descoberta de novas moléculas, pois trata-se de uma ferramenta que promove modificações hereditárias reversíveis nas características expressas por determinados genes, como aqueles envolvidos na produção de metabólitos secundários, que não envolvem alterações na sequência do DNA (PFANNENSTIEL; KELLER, 2019)

A fita de DNA envolve o nucleossomo para formar cromatina, sendo que o interior do nucleossomo é composto pelo octâmero de proteínas histonas. Tais proteínas apresentam resíduos de aminoácidos N-terminais que se estendem para fora do nucleossomo e podem ser altamente modificados (CUTTER; HAYES, 2015).

Os principais mecanismos de modificação epigenética relacionados à metilação do DNA e a metilação ou acetilação da histona, causam alterações na estrutura da cromatina e têm efeitos importantes na expressão geral dos genes, resultando em alterações qualitativas e/ou quantitativas nos metabólitos secundários produzidos por fungos (TOGHUEO; SAHAL; BOYOM, 2020).

A metilação do DNA ocorre em geral na posição C-5 do nucleotídeo citosina, majoritariamente dentro dos dinucleotídeos citosina-fosfato-guanina (CpG). Esse processo é realizado por enzimas DNA metiltransferases (DNMT), elas realizam a transferência de um grupo metil do cofator S-adenosil metionina (SAM) para a posição C-5 citosina. Em regra geral, a hipermetilação do DNA, através da formação da 5-metilcitosina, em regiões regulatórias dos genes reduz a afinidade de ligação dos fatores de transcrição e, conseqüentemente, dificulta ou pode até impedir o acesso ao maquinário de transcrição (CHERBLANC *et al.*, 2013; POÇAS-FONSECA; CABRAL; MANFRÃO-NETTO, 2020).

O mecanismo de acetilação é mediado pelas histonas acetiltransferases (HAT), que transferem o grupo acetil do cofator acetil-CoA para as lisinas nas caudas das histonas, tornando a cromatina mais aberta e acessível a fatores de transcrição que, por sua vez, aumentam a expressão de genes produtores de metabólitos secundários, como demonstrado na **Figura 16**. A acetilação da lisina anula a carga positiva em resíduos específicos de lisina, o que resulta em uma afinidade eletrostática mais baixa da cauda da histona para o esqueleto do DNA com carga negativa, acarretando maior descompactação das cromatinas e maior ativação transcricional (PFANNENSTIEL; KELLER, 2019; POÇAS-FONSECA; CABRAL; MANFRÃO-NETTO, 2020;

TOGHUEO; SAHAL; BOYOM, 2020). Inversamente, a desacetilação que é realizada pelas histonas desacetilases (HDACs), induz a compactação da cromatina e a inativação transcricional de genes (CHERBLANC *et al.*, 2013).

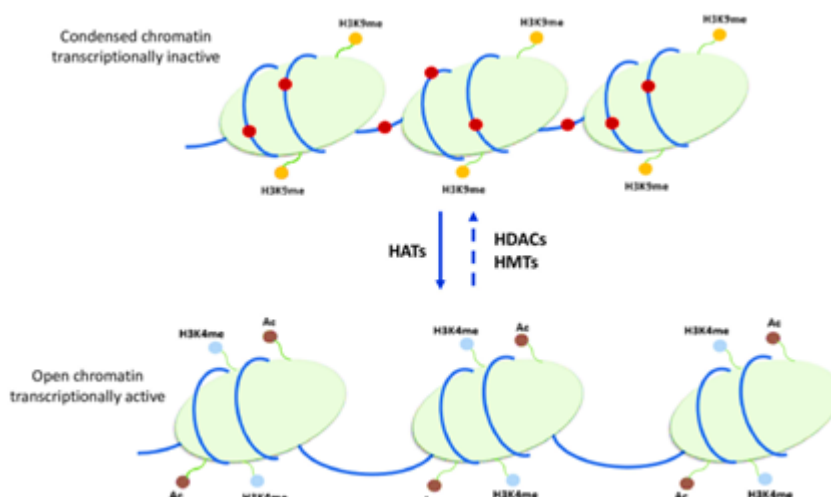


Figura 16. Acetilação mediada por histona acetil transferase (HAT), desacetilação mediada por histona desacetilase (HDAC) de histonas e metilação das histonas mediada por histonas metiltransferases (HMTs). Fonte: (POÇAS-FONSECA; CABRAL; MANFRÃO-NETTO, 2020)

A metilação das histonas é mediada pelas histonas metiltransferases (HMTs) e, ao contrário da acetilação, o mecanismo em epigenética ainda é não claramente compreendido e nem sempre está relacionado à descondensação da cromatina, pois, dependendo de qual resíduo específico na cauda de uma histona é o alvo, tem-se a cromatina mais ativada ou menos ativada transcricionalmente, o chamado "efeito de posição" (POÇAS-FONSECA; CABRAL; MANFRÃO-NETTO, 2020; RAMESHA *et al.*, 2018).

Nos últimos anos têm sido empregados vários tipos de inibidores da histona desacetilase (HDAC) e da metiltransferase do DNA (DNMT), que se mostram promissores em alterar a produção de metabólitos secundários por fungos, através da indução de agrupamento de genes biossintéticos envolvidos em determinadas biossínteses (TOGHUEO; SAHAL; BOYOM, 2020). A 5-azacitidina (5-AZA) e decitabina (5-aza-2'-desoxicitidina) são regularmente usados como inibidores de DNMT em estudos que buscam entender o impacto da metilação do DNA em fungos filamentosos (POÇAS-FONSECA; CABRAL; MANFRÃO-NETTO, 2020; TOGHUEO; SAHAL; BOYOM, 2020). Para inibição de HDACs, ácido suberoilânilida hidroxâmico

(SAHA) e butirato de sódio (NaBut) têm sido empregados com frequência nas pesquisas com fungos (POÇAS-FONSECA; CABRAL; MANFRÃO-NETTO, 2020).

1.6.2. OSMAC

A abordagem pós genômica mostra que fungos quando crescidos em diferentes condições de nutrição e aspectos físicos podem resultar em diferentes padrões de perfil metabólico (KJER *et al.*, 2010). A ferramenta OSMAC (“one strain, many compounds”- Livre tradução: “uma cepa, muitos compostos”), desenvolvida por Zeeck e colaboradores. Parte da ideia de que a regulação eficiente do metabolismo secundário é essencial para a sobrevivência e crescimento de organismos em um ambiente que eventualmente passa por mudanças (YU *et al.*, 2023).

De maneira geral, os aglomerados de genes sintéticos que codificam metabólitos secundários (SMS) permanecem em estado de silêncio (KELLER, 2019). No entanto, esses aglomerados de genes podem ser ativados por diversas condições ambientais, dessa forma, utiliza-se das diferentes condições de crescimento, como fontes de carbono e nitrogênio, agitação, salinidade, elementos traço, pH, temperaturas, luz e regimes de aeração, juntamente com a versatilidade química dos microrganismos a fim expandir a produção e/ou diferenciar o padrão de substâncias bioativas produzidas durante o crescimento, por meio da ativação ou silenciamento de determinadas vias biossintéticas (BODE *et al.*, 2002; ROMANO *et al.*, 2018).

Essa abordagem vem mostrando resultados promissores para pesquisa em PN devido aos impactos substanciais sobre a quantidade e diversidade de produção de metabólitos secundários (PAN *et al.*, 2019; VANDERMOLEN *et al.*, 2013). Mesmo tendo grande quantidade de estudos voltados para ativação agrupamentos de genes biossintéticos via aplicação de OSMAC, ainda há muito o que se explorar, sobretudo, em se tratando de microrganismos associados a ambientes marinhos (ROMANO *et al.*, 2018).

As variações das condições utilizadas pela OSMAC em geral são induções randômicas, e assim, aliar as ferramentas quimiométricas, como Planejamento Experimental, a fim de avaliar sistematicamente o efeito das diferentes variáveis tem sido usado a fim de otimizar as condições e potencializar produção dos metabólitos alvo (PIMENTA *et al.*, 2010).

1.5.3 Planejamento Experimental

Os planejamentos experimentais que geram superfícies de resposta têm sido utilizados com sucesso na otimização da produção de metabólitos secundários bioativos por bactérias e fungos (ZHAO *et al.*, 2018). Diferentemente da otimização clássica que ajusta um fator por vez (do inglês, “One Factor at a Time” - OFAT), os planejamentos experimentais permitem a manipulação simultânea de múltiplos componentes, proporcionando uma coleta de dados mais eficiente e abrangente (FISHER, 1992).

O Planejamento Experimental é um conjunto de experimentos estrategicamente desenhados para investigar a influência de vários parâmetros no resultado de um processo. Esta metodologia permite uma avaliação inicial de dois a dez fatores com um número reduzido de testes, otimizando tempo e recursos.

Por meio desta ferramenta, uma variedade de fatores ou componentes é avaliada em conjunto, e seus impactos são monitorados e analisados conforme os dados obtidos. Após a identificação e classificação das variáveis de interesse, parâmetros estatísticos que refletem o desempenho são calculados com base em análises mais aprofundadas (SINGH *et al.*, 2017). Com essas informações é possível compreender melhor o processo em estudo e a partir daí escolher as melhores condições para o cultivo e obtenção dos extratos, por exemplo.

Os planejamentos fatoriais, sejam completos ou fracionários, representam um importante campo de estudo na quimiometria (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2006). No planejamento fatorial completo, todos os níveis possíveis dos fatores são combinados em experimentos. Por exemplo, com cinco fatores, seriam necessários $2^5 = 32$ ensaios. No entanto, a partir de cinco variáveis, o número de testes aumenta exponencialmente, elevando custos e tempo (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2001).

Os efeitos primários geralmente superam as interações entre variáveis, e muitas interações de ordem superior são consideradas não significativas. Isso permite a realização de apenas uma fração dos experimentos para coletar dados suficientes, que são conhecidos como Planejamento Fatorial Fracionário (2^{k-b}). Com esse tipo de planejamento é possível reduzir o número de ensaios necessários, por exemplo, para cinco variáveis, que se fosse completo seria $2^5 = 32$ ensaios, se aplicado um planejamento fatorial fracionário $2^{(5-1)}$ ou $2^{(5-2)}$ seria necessário ensaios 16 e 8 ensaios,

respectivamente, equivalente a um planejamento fatorial completo de $2^4 = 16$ e $2^3 = 8$ (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2001; SILVA *et al.*, 2022).

O método de planejamento fatorial fracionado baseia-se na premissa de que as interações de ordem superior, que envolvem duas ou mais variáveis, geralmente têm um impacto mínimo ou insignificante. Portanto, ao considerar os efeitos dessas interações complexas como de baixa relevância, eles são combinados com os efeitos de variáveis ou interações de maior importância. Esse processo resulta em um fenômeno conhecido como 'confusão', onde os efeitos menos significativos são agregados aos mais significativos (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2001). Essa abordagem permite que apenas uma parte dos experimentos seja conduzida, sem comprometer substancialmente os resultados finais.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A construção de curvas de crescimento foi essencial para identificar o tempo ideal de crescimento em massa de extrato (*A. yungensis* 30 dias e *A. stygium* 20 dias) e perceber, com auxílio de análises multivariadas, como quimiodiversidade produzida pelo fungo *A. yungensis* foi diretamente relacionada com as fases de crescimento (lag, log, estacionária e declínio). Além disso, foi uma etapa importante para determinar as condições de tempo de cultivo que foi utilizado no planejamento experimental.

A aplicação do planejamento de experimentos, aliado à ferramenta OSMAC, demonstrou que a quimiodiversidade produzida pelo fungo *A. yungensis* é afetada por fatores externos, como temperatura, agitação e fotoperíodo. Esses fatores influenciaram a produção de determinados metabólitos pelo fungo, explicando as variações nos dados obtidos. Dentre as variáveis físicas do planejamento, merece destaque a temperatura, que mostrou maior efeito na quimiodiversidade do fungo, influenciando a produção de substâncias com valor de m/z próximo de 1000, anotadas por análise GNPS como peptídeos.

Além disso, o fungo *A. yungensis* mostrou-se susceptível à modulação química e/ou epigenética, conforme evidenciado pelos resultados obtidos com os moduladores SAHA e procaína, que também foram variáveis do planejamento experimental. Pode-se sugerir que a modulação com SAHA induziu a expressão da via biossintética de dicetpiperazinas, não observadas nos cultivos não eliciados e a presença do modulador procaína induziu a produção de derivados do ácido 3,5-dihydroxidecanoico.

Quanto ao estudo realizado com o fungo *A. yungensis* cultivado em farelo de aveia com a presença dos moduladores SAHA e procaína, a linhagem mostrou-se susceptível à modulação epigenética. Essa modulação promoveu a produção de uma série de substâncias, anotadas como peptídeos através da desreplicação utilizando SIRIUS e análise por Rede Moleculares (GNPS). Além disso, alguns desses possíveis peptídeos apresentaram atividade citotóxica contra células de câncer colorretal HCT116 e atividade bactericida contra linhagens resistentes de *S. aureus*. Entretanto, os resultados obtidos até o momento são apenas sugestivos, requerendo análises mais aprofundadas para a confirmação dessas hipóteses e a elucidação estrutural desses possíveis peptídeos.

O emprego de ferramentas metabolômicas não direcionadas (untargeted metabolomics), como PCA e PLS-DA, aliadas à análise por Rede Molecular (GNPS)

e ao uso da plataforma SIRIUS, mostrou-se essencial para a análise de dados de amostras complexas. Tal ferramentas foram aplicadas no estudo da influência do hospedeiro no perfil metabólico de linhagens do fungo endofítico *A. stygium*, isoladas das algas marinhas *A. taxiformis*, *A. spicifera* e *B. radicans*. Isso permitiu a identificação de padrões e a discriminação entre os diferentes grupos de amostras com base em seus perfis metabólicos, além de sugerir que a origem do hospedeiro afeta diretamente o metaboloma do fungo endofítico.

Com os dados obtidos até o presente momento, pode-se inferir que o fungo *A. stygium* isolado da alga marinha *A. taxiformis* quando cultivado em farelo de aveia produziu um novo metabólito, o 2-metoxi-4-hidroxi- ϵ -caprolactona, e ainda uma série de outras de dicetopiperazinas (DKPs) do tipo 2,5-dicetopiperazina, metabólitos com alta ocorrência em fungos filamentosos, mas duas delas, a ((Z)-6-benzilideno-3-(3-hidroxipropil)-1-metilpiperazina-2,5-diona) e (Z)-3-benzilideno-8a-hidroxi-2-metilhexahidropirrol[1,2-a]pirazina-1,4-diona, sendo a primeira vez relatadas para fungo do gênero *Annulohypoxylon*. Além disso, quando cultivado em arroz vermelho, o fungo produziu um derivado de dinaftalenona, a asperlona B, que foi relatada pela primeira vez para esse gênero.

Os resultados deste estudo destacam a relevância da pesquisa sobre microrganismos marinhos, especialmente aqueles provenientes da costa brasileira, em diferentes métodos de cultivo, além dos fatores que afetam a produção metabólica, a bioatividade e a quimiodiversidade. E ressalta a importância do ambiente marinho brasileiro, ainda sub-explorado do ponto de vista químico e biotecnológico, como um local de vasto potencial para descobertas inovadoras. A compreensão desses elementos é crucial para avanços de maneira racional da exploração do ambiente marinho para fins biotecnológicos.

As contribuições deste estudo estão alinhadas com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, especialmente o ODS 14 (Vida na Água), que visa conservar e usar de forma sustentável os oceanos, mares e recursos marinhos, e o ODS 9 (Indústria, Inovação e Infraestrutura), que incentiva a inovação e o desenvolvimento de infraestruturas resilientes.

6 REFERENCIAS

AIELLO, A.; FATTORUSSO, E.; MENNA, M.; TAGLIALATELA-SCAFATI, O. **A Typical Class of Marine Alkaloids: Bromopyrroles**. [S. l.: s. n.], 2007. 2007.

ALAM, B.; LǏ, J.; GĚ, Q.; KHAN, M. A.; GÖNG, J.; MEHMOOD, S.; YUÁN, Y.; GÖNG, W. Endophytic Fungi: From Symbiosis to Secondary Metabolite Communications or Vice Versa?. **Frontiers in Plant Science**, v. 12, 2021.

ALEKLETT, K.; BODDY, L. **Fungal behaviour: a new frontier in behavioural ecology**. [S. l.: s. n.], 2021.

ALTMANN, K. H. Drugs from the oceans: Marine natural products as leads for drug discovery. **Chimia**, v. 71, n. 10, p. 646–651, 2017.

ALVES, A.; SOUSA, E.; SOUSA, E.; KIJJOA, A.; PINTO, M.; PINTO, M. Marine-derived compounds with potential use as cosmeceuticals and nutricosmetics. **Molecules**, v. 25, n. 11, 2020.

AMEEN, F.; ALMANSOB, A.; AL TAMI, M.; AL-ENAZI, N.; AL-SABRI, A.; ORFALI, R. Epigenetic Modifiers Affect the Bioactive Compounds Secreted by an Endophyte of the Tropical Plant Piper longum. **Molecules**, v. 26, n. 1, 2021.

ANDREAKIS, N.; KOOISTRA, W. H. C. F.; PROCACCINI, G. Microsatellite markers in an invasive strain of *Asparagopsis taxiformis* (Bonnemaisoniales, Rhodophyta): Insights in ploidy level and sexual reproduction. **Gene**, v. 406, n. 1–2, p. 144–151, 2007.

ARON, A. T.; GENTRY, E. C.; MCPHAIL, K. L.; NOTHIAS, L. F.; NOTHIAS-ESPOSITO, M.; BOUSLIMANI, A.; PETRAS, D.; GAUGLITZ, J. M.; SIKORA, N.; VARGAS, F.; VAN DER HOOFT, J. J. J.; ERNST, M.; KANG, K. Bin; ACEVES, C. M.; CARABALLO-RODRÍGUEZ, A. M.; KOESTER, I.; WELDON, K. C.; BERTRAND, S.; ROULLIER, C.; SUN, K.; TEHAN, R. M.; BOYA P, C. A.; CHRISTIAN, M. H.; GUTIÉRREZ, M.; ULLOA, A. M.; TEJEDA MORA, J. A.; MOJICA-FLORES, R.; LAKEY-BEITIA, J.; VÁSQUEZ-CHAVES, V.; ZHANG, Y.; CALDERÓN, A. I.; TAYLER, N.; KEYZERS, R. A.; TUGIZIMANA, F.; NDLOVU, N.; AKSENOV, A. A.; JARMUSCH, A. K.; SCHMID, R.; TRUMAN, A. W.; BANDEIRA, N.; WANG, M.; DORRESTEIN, P. C. Reproducible molecular networking of untargeted mass spectrometry data using GNPS. **Nature Protocols**, v. 15, n. 6, 2020.

ASFAW, H.; WETZLAR, T.; MARTINEZ-MARTINEZ, M. S.; IMMING, P. An efficient synthetic route for preparation of antimycobacterial wollamides and evaluation of their in vitro and in vivo efficacy. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 28, n. 17, 2018.

ASMAEY, M. A. **Unravelling the Secrets of α -Pyrones from *Aspergillus* Fungi: A Comprehensive Review of Their Natural Sources, Biosynthesis, and Biological Activities**. [S. l.]: John Wiley and Sons Inc, 2023.

ATOUM, D.; FERNANDEZ-PASTOR, I.; YOUNG, L.; EDRADA-EBEL, R. A. Use of Multivariate Analysis to Unravel the Differences between Two Chamomile Varieties and Their Anticancer and Antioxidant Activities. **Plants**, v. 12, n. 12, 2023.

AZIZ, E.; BATOOL, R.; KHAN, M. U.; RAUF, A.; AKHTAR, W.; HEYDARI, M.; REHMAN, S.; SHAHZAD, T.; MALIK, A.; MOSAVAT, S. H.; PLYGUN, S.; SHARIATI, M. A. **An overview on red algae bioactive compounds and their pharmaceutical applications**. [S. l.: s. n.], 2021.

BACON, C. W.; WHITE, J. F. Functions, mechanisms and regulation of endophytic and epiphytic microbial communities of plants. **Symbiosis**, v. 68, n. 1–3, 2016.

BAKRATSAS, G.; POLYDERA, A.; KATAPODIS, P.; STAMATIS, H. Recent trends in submerged cultivation of mushrooms and their application as a source of nutraceuticals and food additives. **Future Foods**, v. 4, 2021.

BALÁZS, D.; MARIK, T.; SZEKERES, A.; VÁGVÖLGYI, C.; KREDICS, L.; TYAGI, C. Structure-activity correlations for peptaibols obtained from clade Longibrachiatum of Trichoderma: A combined experimental and computational approach. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 21, 2023.

BARDOU, P.; MARIETTE, J.; ESCUDIÉ, F.; DJEMIEL, C.; KLOPP, C. Jvenn: An interactive Venn diagram viewer. **BMC Bioinformatics**, v. 15, n. 1, 2014.

BARKER, M.; RAYENS, W. Partial least squares for discrimination. **Journal of Chemometrics**, v. 17, n. 3, 2003.

BAROTT, K. L.; RODRIGUEZ-BRITO, B.; JANOUŠKOVEC, J.; MARHAVER, K. L.; SMITH, J. E.; KEELING, P.; ROHWER, F. L. Microbial diversity associated with four functional groups of benthic reef algae and the reef-building coral *Montastraea annularis*. **Environmental Microbiology**, v. 13, n. 5, 2011.

BARROS NETO, B. de; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. 25 anos de quimiometria no Brasil. **Química Nova**, v. 29, n. 6, 2006.

BARROS NETO, B. de.; SCARMINIO, I. Spacino.; BRUNS, R. Edward. **Como fazer experimentos pesquisa e desenvolvimeno na ciência e na indústria**. [S. l.]: Editora da Unicamp, 2001. 2001.

BAUERMEISTER, A.; MANNOCHIO-RUSSO, H.; COSTA-LOTUFO, L. V.; JARMUSCH, A. K.; DORRESTEIN, P. C. **Mass spectrometry-based metabolomics in microbiome investigations**. [S. l.: s. n.], 2022.

BECKER, K.; WESSEL, A. C.; LUANGSA-ARD, J. J.; STADLER, M. Viridistratins A-C, antimicrobial and cytotoxic benzo[*j*]fluoranthenes from stromata of *Annulohypoxylon viridistratum* (hypoxylaceae, ascomycota). **Biomolecules**, v. 10, n. 5, 2020.

BELINATO, J.; BAZIOLI, J.; SUSSULINI, A.; AUGUSTO, F.; FILL, T. METABOLÔMICA MICROBIANA: INOVAÇÕES E APLICAÇÕES. **Química Nova**, 2019.

BENJAMINI, Y.; HOCHBERG, Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. **Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)**, v. 57, n. 1, 1995.

BÉRDY, J. Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading. **Journal of Antibiotics**, v. 65, n. 8, p. 385–395, 2012.

BERGMANN, W.; FEENEY, R. J. Contributions to the study of marine products. XXXII. the nucleosides of sponges. I. **Journal of Organic Chemistry**, v. 16, n. 6, p. 981–987, 1951.

BERNARDINI, S.; TIEZZI, A.; LAGHEZZA MASCI, V.; OVIDI, E. Natural products for human health: an historical overview of the drug discovery approaches. **Natural Product Research**, v. 32, n. 16, p. 1926–1950, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1356838>.

BEROVIČ, M.; HABIJANIČ, J.; ZORE, I.; WRABER, B.; HODŽAR, D.; BOH, B.; POHLEVEN, F. Submerged cultivation of *Ganoderma lucidum* biomass and immunostimulatory effects of fungal polysaccharides. **Journal of Biotechnology**, v. 103, n. 1, 2003.

BHAT, Z. S.; RATHER, M. A.; MAQBOOL, M.; LAH, H. U.; YOUSUF, S. K.; AHMAD, Z. **α -pyrones: Small molecules with versatile structural diversity reflected in multiple pharmacological activities-an update.** [S. l.: s. n.], 2017.

BLUNT, J. W.; CARROLL, A. R.; COPP, B. R.; DAVIS, R. A.; KEYZERS, R. A.; PRINSEP, M. R. Marine natural products. **Natural Product Reports**, v. 35, n. 1, p. 8–53, 2018.

BODE, H. B.; BETHE, B.; HÖFS, R.; ZEECK, A. Big effects from small changes: Possible ways to explore nature's chemical diversity. **ChemBioChem**, v. 3, n. 7, p. 619–627, 2002.

BORGES, R.; RESENDE, J.; MORAES, A.; PEREIRA, A.; GARRETT, R.; BAUERMEISTER, A.; SILVA, A. GUIA PARA PROCESSAMENTO DE DADOS DE CROMATOGRAFIA ACOPLADA A ESPECTROMETRIA DE MASSAS. **Química Nova**, 2021.

BRAKHAGE, A. A. **Regulation of fungal secondary metabolism.** [S. l.: s. n.], 2013.

BRAKHAGE, A. A.; SCHROECKH, V. Fungal secondary metabolites - Strategies to activate silent gene clusters. **Fungal Genetics and Biology**, v. 48, n. 1, p. 15–22, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fgb.2010.04.004>.

BRERETON, R. G. *Hotelling's T squared distribution, its relationship to the F distribution and its use in multivariate space.* **Journal of Chemometrics**, v. 30, n. 1, 2016.

BROECKLING, C. D.; BEGER, R. D.; CHENG, L. L.; CUMERAS, R.; CUTHBERTSON, D. J.; DASARI, S.; DAVIS, W. C.; DUNN, W. B.; EVANS, A. M.; FERNÁNDEZ-OCHOA, A.; GIKA, H.; GOODACRE, R.; GOODMAN, K. D.; GOUVEIA, G. J.; HSU, P. C.; KIRWAN, J. A.;

KODRA, D.; KULIGOWSKI, J.; LAN, R. S. L.; MONGE, M. E.; MOUSSA, L. W.; NAIR, S. G.; REISDORPH, N.; SHERROD, S. D.; ULMER HOLLAND, C.; VUCKOVIC, D.; YU, L. R.; ZHANG, B.; THEODORIDIS, G.; MOSLEY, J. D. Current Practices in LC-MS Untargeted Metabolomics: A Scoping Review on the Use of Pooled Quality Control Samples. **Analytical Chemistry**, v. 95, n. 51, 2023.

BUTTERFIELD, N. J. *Bangiomorpha pubescens* n. gen., n. sp.: implications for the evolution of sex, multicellularity, and the Mesoproterozoic/Neoproterozoic radiation of eukaryotes. **Paleobiology**, v. 26, n. 3, 2000.

CAI, M.; FANG, Z.; NIU, C.; ZHOU, X.; ZHANG, Y. Light regulation on growth, development, and secondary metabolism of marine-derived filamentous fungi. **Folia Microbiologica**, v. 58, n. 6, 2013.

CALABON, M. S.; JONES, E. B. G.; PANG, K. L.; ABDEL-WAHAB, M. A.; JIN, J.; DEVADATHA, B.; SADABA, R. B.; APURILLO, C. C.; HYDE, K. D. **Updates on the classification and numbers of marine fungi**. [S. l.: s. n.], 2023.

CALCABRINI, C.; CATANZARO, E.; BISHAYEE, A.; TURRINI, E.; FIMOIGNARI, C. Marine sponge natural products with anticancer potential: An updated review. **Marine Drugs**, v. 15, n. 10, p. 1–34, 2017.

CANUTO, G. A. B.; DA COSTA, J. L.; DA CRUZ, P. L. R.; DE SOUZA, A. R. L.; FACCIO, A. T.; KLASSEN, A.; RODRIGUES, K. T.; TAVARES, M. F. M. Metabolomics: Definitions, state-of-the-art and representative applications. **Quimica Nova**, v. 41, n. 1, 2018.

CARROLL, A. R.; COPP, B. R.; DAVIS, R. A.; KEYZERS, R. A.; PRINSEP, M. R. Marine natural products. **Natural Product Reports**, v. 36, n. 1, p. 122–173, 2019.

CARROLL, A. R.; COPP, B. R.; DAVIS, R. A.; KEYZERS, R. A.; PRINSEP, M. R. Marine natural products. **Natural Product Reports**, v. 37, n. 2, p. 175–223, 2020.

CARROLL, A. R.; COPP, B. R.; DAVIS, R. A.; KEYZERS, R. A.; PRINSEP, M. R. Marine natural products. **Natural Product Reports**, v. 38, n. 2, p. 362–413, 2021.

CARROLL, A. R.; COPP, B. R.; DAVIS, R. A.; KEYZERS, R. A.; PRINSEP, M. R. **Marine natural products**. [S. l.: s. n.], 2022.

CARROLL, A. R.; COPP, B. R.; DAVIS, R. A.; KEYZERS, R. A.; PRINSEP, M. R. **Marine natural products**. [S. l.]: Royal Society of Chemistry, 2023.

CARROLL, A. R.; COPP, B. R.; GRKOVIC, T.; KEYZERS, R. A.; PRINSEP, M. R. Marine natural products. **Natural Product Reports**, 2024. Disponível em: <http://xlink.rsc.org/?DOI=D3NP00061C>.

CHAMBERS, M. C.; MACLEAN, B.; BURKE, R.; AMODEI, D.; RUDERMAN, D. L.; NEUMANN, S.; GATTO, L.; FISCHER, B.; PRATT, B.; EGERTSON, J.; HOFF, K.; KESSNER, D.; TASMAN, N.; SHULMAN, N.; FREWEN, B.; BAKER, T. A.; BRUSNIAK, M.

Y.; PAULSE, C.; CREASY, D.; FLASHNER, L.; KANI, K.; MOULDING, C.; SEYMOUR, S. L.; NUWAYSIR, L. M.; LEFEBVRE, B.; KUHLMANN, F.; ROARK, J.; RAINER, P.; DETLEV, S.; HEMENWAY, T.; HUHMER, A.; LANGRIDGE, J.; CONNOLLY, B.; CHADICK, T.; HOLLY, K.; ECKELS, J.; DEUTSCH, E. W.; MORITZ, R. L.; KATZ, J. E.; AGUS, D. B.; MACCOSS, M.; TABB, D. L.; MALLICK, P. A cross-platform toolkit for mass spectrometry and proteomics.

Nature Biotechnology, v. 30, n. 10, 2012.

CHEN, S.; FU, Y.; BIAN, X.; ZHAO, M.; ZUO, Y.; GE, Y.; XIAO, Y.; XIAO, J.; LI, N.; WU, J. L. Investigation and dynamic profiling of oligopeptides, free amino acids and derivatives during Pu-erh tea fermentation by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. **Food Chemistry**, v. 371, 2022.

CHENG, M. J.; WU, M. Der; CHEN, J. J. Secondary Metabolites from the Endophytic Fungus of *Annulohyphoxylon stygium* var. *annulatum*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 59, n. 5, 2023.

CHENG, M. J.; WU, M. Der; HSIEH, S. Y.; CHEN, C. Y.; CHEN, J. J.; KUO, Y. H. A New Icetexane Diterpenoid from the Endophytic Fungus *Annulohyphoxylon multifforme* var. *alaskense*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 58, n. 3, 2022.

CHERBLANC, F. L.; DAVIDSON, R. W. M.; DI FRUSCIA, P.; SRIMONGKOLPITHAK, N.; FUCHTER, M. J. Perspectives on natural product epigenetic modulators in chemical biology and medicine. **Natural product reports**, v. 30, n. 5, p. 605–624, 2013.

CHEUNG, M. C.; EVANS, J. G.; MCKENNA, B.; EHRLICH, D. J. Deep ultraviolet mapping of intracellular protein and nucleic acid in femtograms per pixel. **Cytometry Part A**, v. 79 A, n. 11, 2011.

CHOI, J. N.; KIM, J.; LEE, M. Y.; PARK, D. K.; HONG, Y. S.; LEE, C. H. Metabolomics revealed novel isoflavones and optimal cultivation time of *cordyceps militaris* fermentation. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, n. 7, p. 4258–4267, 2010.

COLOMBO, R.; YARIWAKE, J. H.; LANZA, M. R. V. Análise dos produtos de degradação do esfenvalerato por sbse/clae-uv/dad utilizando planejamento fatorial fracionário. **Química Nova**, v. 37, n. 3, 2014.

CONRADT, D.; SCHÄTZLE, M. A.; HUSAIN, S. M.; MÜLLER, M. Diversity in Reduction with Short-Chain Dehydrogenases: Tetrahydroxynaphthalene Reductase, Trihydroxynaphthalene Reductase, and Glucose Dehydrogenase. **ChemCatChem**, v. 7, n. 19, 2015.

COSTA-LOTUFO, L. V.; WILKER, D. V.; JIMENEZ, P. C. Organismos marinhos como fonte de novos fármacos: histórico & perspectivas. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 703–716, 2009.

COTAS, J.; LEANDRO, A.; PACHECO, D.; GONÇALVES, A. M. M.; PEREIRA, L. A comprehensive review of the nutraceutical and therapeutic applications of red seaweeds (Rhodophyta). **Life**, v. 10, n. 3, 2020.

COTTON, A. D. Notes on marine pyrenomycetes. **Transactions of the British Mycological Society**, v. 3, 1907.

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

CRAWFORD, J.; OSWALT, C. The impact of new and emerging agents on outcomes for febrile neutropenia: addressing clinical gaps. **Current Opinion in Oncology**, v. 35, n. 4, 2023.

CRÜSEMANN, M.; O'NEILL, E. C.; LARSON, C. B.; MELNIK, A. V.; FLOROS, D. J.; DA SILVA, R. R.; JENSEN, P. R.; DORRESTEIN, P. C.; MOORE, B. S. Prioritizing Natural Product Diversity in a Collection of 146 Bacterial Strains Based on Growth and Extraction Protocols. **Journal of Natural Products**, v. 80, n. 3, p. 588–597, 2017.

CUTTER, A. R.; HAYES, J. J. A brief review of nucleosome structure. **FEBS Letters**, v. 589, n. 20, p. 2914–2922, 2015.

DARANAGAMA, D. A.; HYDE, K. D.; SIR, E. B.; THAMBUGALA, K. M.; TIAN, Q.; SAMARAKOON, M. C.; MCKENZIE, E. H. C.; JAYASIRI, S. C.; TIBPROMMA, S.; BHAT, J. D.; LIU, X. Z.; STADLER, M. Towards a natural classification and backbone tree for Graphostromataceae, Hypoxylaceae, Lopadostomataceae and Xylariaceae. **Fungal Diversity**, v. 88, n. 1, 2018.

DAVID, B.; WOLFENDER, J. L.; DIAS, D. A. The pharmaceutical industry and natural products: historical status and new trends. **Phytochemistry Reviews**, v. 14, n. 2, 2015.

DE FELÍCIO, R.; PAVÃO, G. B.; DE OLIVEIRA, A. L. L.; ERBERT, C.; CONTI, R.; PUPO, M. T.; FURTADO, N. A. J. C. J. C.; FERREIRA, E. G.; COSTA-LOTUFO, L. V.; YOUNG, M. C. M.; YOKOYA, N. S.; DEBONSI, H. M.; FELÍCIO, R. De; PAVÃO, G. B.; LÍGIA, A.; OLIVEIRA, L. De; ERBERT, C.; CONTI, R.; PUPO, M. T.; FURTADO, N. A. J. C. J. C.; FERREIRA, E. G.; COSTA-LOTUFO, L. V.; CLÁUDIA, M.; YOUNG, M. C. M.; YOKOYA, N. S.; DEBONSI, H. M.; DE FELÍCIO, R.; PAVÃO, G. B.; DE OLIVEIRA, A. L. L.; ERBERT, C.; CONTI, R.; PUPO, M. T.; FURTADO, N. A. J. C. J. C.; FERREIRA, E. G.; COSTA-LOTUFO, L. V.; YOUNG, M. C. M.; YOKOYA, N. S.; DEBONSI, H. M. Antibacterial, antifungal and cytotoxic activities exhibited by endophytic fungi from the Brazilian marine red alga *Bostrychia tenella* (Ceramiales). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 25, n. 6, p. 641–650, 2015.

DEBBAB, A.; ALY, A. H.; PROKSCH, P. Bioactive secondary metabolites from endophytes and associated marine derived fungi. **Fungal Diversity**, v. 49, 2011.

DICKINSON, J. M. **Microbial pyran-2-ones and dihydropyran-2-ones**. [S. l.: s. n.], 1993.

DOSHIDA, J.; HASEGAWA, H.; ONUKI, H.; SHIMIDZU, N. Exophilin A, a new antibiotic from a marine microorganism *Exophiala pisciphila*. **Journal of Antibiotics**, v. 49, n. 11, 1996.

DUDEKULA, U. T.; DORIYA, K.; DEVARAI, S. K. A critical review on submerged production of mushroom and their bioactive metabolites. **3 Biotech**, v. 10, n. 8, 2020.

DÜHRKOP, K.; FLEISCHAUER, M.; LUDWIG, M.; AKSENOV, A. A.; MELNIK, A. V.; MEUSEL, M.; DORRESTEIN, P. C.; ROUSU, J.; BÖCKER, S. SIRIUS 4: a rapid tool for turning tandem mass spectra into metabolite structure information. **Nature Methods**, v. 16, n. 4, 2019.

DÜHRKOP, K.; NOTHIAS, L. F.; FLEISCHAUER, M.; REHER, R.; LUDWIG, M.; HOFFMANN, M. A.; PETRAS, D.; GERWICK, W. H.; ROUSU, J.; DORRESTEIN, P. C.; BÖCKER, S. Systematic classification of unknown metabolites using high-resolution fragmentation mass spectra. **Nature Biotechnology**, v. 39, n. 4, 2021.

DÜHRKOP, K.; SHEN, H.; MEUSEL, M.; ROUSU, J.; BÖCKER, S. Searching molecular structure databases with tandem mass spectra using CSI:FingerID. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 112, n. 41, 2015.

EGAN, S.; HARDER, T.; BURKE, C.; STEINBERG, P.; KJELLEBERG, S.; THOMAS, T. **The seaweed holobiont: Understanding seaweed-bacteria interactions**. [S. l.: s. n.], 2013.

EKANAYAKE, D. I.; PERLATTI, B.; SWENSON, D. C.; PÖLDMAA, K.; BILLS, G. F.; GLOER, J. B. Broomeanamides: Cyclic Octapeptides from an Isolate of the Fungicolous Ascomycete *Sphaerostilbella broomeana* from India. **Journal of Natural Products**, v. 84, n. 7, 2021.

EL-HAWARY, S. S.; SAYED, A. M.; MOHAMMED, R.; HASSAN, H. M.; ZAKI, M. A.; RATEB, M. E.; MOHAMMED, T. A.; AMIN, E.; ABDELMOHSEN, U. R. Epigenetic modifiers induce bioactive phenolic metabolites in the marine-derived fungus *penicillium brevicompactum*. **Marine Drugs**, v. 16, n. 8, 2018.

ELISASHVILI, V. Submerged cultivation of medicinal mushrooms: Bioprocesses and products (review). **International Journal of Medicinal Mushrooms**, v. 14, n. 3, 2012.

EXCOFFIER, L.; GOUY, A.; DAUB, J. T.; SHANNON, P.; MARKIEL, A.; OZIER, O.; BALIGA, N. S.; WANG, J. T.; RAMAGE, D.; AMIN, N.; SCHWIKOWSKI, B.; IDEKER, T. Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks. **Nucleic Acids Research**, v. 13, n. 16, 2017.

FAGUNDES, T. S. F.; VASCONCELOS, T. R. A.; DOS SANTOS, F. M.; RAJSFUS, B. F.; ALLONSO, D.; MENEZES, J. C. J. M. D. S.; VALVERDE, A. L.; CAMPOS, V. R. Marine Natural Products in the Battle against Dengue, Zika, and Chikungunya Arboviruses. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 34, n. 4, 2023.

FAVILLE, M. J.; BRIGGS, L.; CAO, M.; KOULMAN, A.; JAHUFER, M. Z. Z.; KOOLAARD, J.; HUME, D. E. A QTL analysis of host plant effects on fungal endophyte biomass and alkaloid expression in perennial ryegrass. **Molecular Breeding**, v. 35, n. 8, 2015.

FENG, J.; SURUP, F.; HAUSER, M.; MILLER, A.; WENNRICH, J. P.; STADLER, M.; COX, R. J.; KUHNERT, E. Biosynthesis of oxygenated brasilane terpene glycosides involves a

promiscuous N-acetylglucosamine transferase†. **Chemical Communications**, v. 56, n. 82, 2020.

FISCH, K. M.; GILLASPY, A. F.; GIPSON, M.; HENRIKSON, J. C.; HOOVER, A. R.; JACKSON, L.; NAJAR, F. Z.; WÄGELE, H.; CICHEWICZ, R. H. Chemical induction of silent biosynthetic pathway transcription in *aspergillus niger*. **Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology**, v. 36, n. 9, p. 1199–1213, 2009.

FISHER, R. A. The Arrangement of Field Experiments. *Em*: [S. l.: s. n.], 1992.

FONSECA, S.; AMARAL, M. N.; REIS, C. P.; CUSTÓDIO, L. **Marine Natural Products as Innovative Cosmetic Ingredients**. [S. l.: s. n.], 2023.

FOURNIER, J.; LECHAT, C. Some *Annulohypoxydon* spp. (Xylariaceae) from French Guiana, including three new species. **Ascomycete.org**, v. 8, n. 1, p. 33–53, 2016.

GALASSO, C.; CORINALDESI, C.; SANSONE, C. **Carotenoids from marine organisms: Biological functions and industrial applications**. [S. l.: s. n.], 2017.

GANESHKUMAR, A.; GONÇALE, J. C.; RAJARAM, R.; JUNQUEIRA, J. C. **Anti-Candidal Marine Natural Products: A Review**. [S. l.: s. n.], 2023.

GAO, S.; TIAN, W.-J.; LIAO, Z.-J.; WANG, G.-H.; ZENG, D.; LIU, X.; WANG, X.; ZHOU, H.; CHEN, H.; LIN, T. Chemical constituents from endophytic fungus *Annulohypoxydon* cf. *stygium* in leaves of *Anoectochilus roxburghii* (Wall.) Lindl. **Chemistry & Biodiversity**, 2020.

GARCÍA-DAVIS, S.; REYES, C. P.; LAGUNES, I.; PADRÓN, J. M.; FRAILE-NUEZ, E.; FERNÁNDEZ, J. J.; DÍAZ-MARRERO, A. R. Bioprospecting Antiproliferative Marine Microbiota From Submarine Volcano Tagoro. **Frontiers in Marine Science**, v. 8, 2021.

GARSON, M. J.; STAUNTON, J.; JONES, P. G. ChemInform Abstract: NEW POLYKETIDE METABOLITES FROM *ASPERGILLUS MELLEUS*: STRUCTURAL AND STEREOCHEMICAL STUDIES. **Chemischer Informationsdienst**, v. 15, n. 35, 1984.

GIKA, H. G.; ZISI, C.; THEODORIDIS, G.; WILSON, I. D. Protocol for quality control in metabolic profiling of biological fluids by U(H)PLC-MS. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 1008, 2016.

GIUSEPPA, G.; ORAZIO, R.; MARINA, M.; DOMENICO, A.; GIUSEPPE, C.; CATERINA, F. Activity of ethanolic extracts of *Asparagopsis taxiformis* against the major molecular types of *Cryptococcus neoformans*/C. *gattii* complex. **African Journal of Microbiology Research**, v. 7, n. 21, p. 2662–2667, 2013.

GOGINENI, V.; CHEN, X.; HANNA, G.; MAYASARI, D.; HAMANN, M. T.; CANDIDA, D. Role of symbiosis in the discovery of novel antibiotics. **Journal of Antibiotics**, v. 73, n. 8, p. 490–503, 2020.

GOGINENI, V.; HAMANN, M. T. **Marine natural product peptides with therapeutic potential: Chemistry, biosynthesis, and pharmacology**. [S. l.: s. n.], 2018.

GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ, R. A.; VALDEZ-CRUZ, N. A.; MACÍAS-RUBALCAVA, M. L.; TRUJILLO-ROLDÁN, M. A. **Overview of fungal terpene synthases and their regulation**. [S. l.: s. n.], 2023.

GREFF, S.; ZUBIA, M.; GENTA-JOUE, G.; MASSI, L.; PEREZ, T.; THOMAS, O. P. Mahorones, highly brominated cyclopentenones from the red alga *Asparagopsis taxiformis*. **Journal of Natural Products**, v. 77, n. 5, p. 1150–1155, 2014.

GRIEBEL, T.; ZEIER, J. A role for β -sitosterol to stigmasterol conversion in plant-pathogen interactions. **Plant Journal**, v. 63, n. 2, 2010.

GU, H. S.; MA, S. G.; LI, L.; QU, J.; LIU, Y. B.; YU, S. S. Diketopiperazines and Sesquignans from the Branches and Leaves of *Claoxylon polot*. **Planta Medica**, v. 81, n. 9, 2015.

GUIRY, M. D. How many species of algae are there?. **Journal of Phycology**, v. 48, n. 5, p. 1057–1063, 2012.

GUREVICH, A.; MIKHEENKO, A.; SHLEMOV, A.; KOROBENNIKOV, A.; MOHIMANI, H.; PEVZNER, P. A. Increased diversity of peptidic natural products revealed by modification-tolerant database search of mass spectra. **Nature Microbiology**, v. 3, n. 3, 2018.

HAMEED, B. S.; BHATT, C. S.; NAGARAJ, B.; SURESH, A. K. Chromatography as an efficient technique for the separation of diversified nanoparticles. *Em: NANOMATERIALS IN CHROMATOGRAPHY: CURRENT TRENDS IN CHROMATOGRAPHIC RESEARCH TECHNOLOGY AND TECHNIQUES*. [S. l.: s. n.], 2018.

HAN, N.; LI, J.; LI, X. **Natural Marine Products: Anti-Colorectal Cancer In Vitro and In Vivo**. [S. l.: s. n.], 2022.

HASUMI, K.; ENDO, A.; MASUDA, K.; TSUJI, M. Isolation, Characterization and Biological Activities of Novel Triprenyl Phenols as Pancreatic Cholesterol Esterase Inhibitors Produced by *Stachybotrys* sp. F-1839. **The Journal of Antibiotics**, v. 48, n. 6, 1995.

HAWAS, U. W.; ABOU EL-KASSEM, L. T.; AL-FARAWATI, R.; SHAHER, F. M. Halophenolic metabolites and their in vitro antioxidant and cytotoxic activities from the Red Sea alga *Avrainvillea amadelpha*. **Zeitschrift fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences**, v. 76, n. 5, 2021.

HAWAS, U. W.; T. ABOU EL-KASSEM, L.; AHMED, E. F.; ALGHAMDI, R. A. Bioactive sulfonyl metabolites from the Red Sea endophytic fungus *Penicillium aculeatum*. **Natural Product Research**, v. 36, n. 11, 2022.

HE, J.; FAN, P.; FENG, S.; SHAO, P.; SUN, P. Isolation and purification of two isoflavones from *Hericium erinaceum* mycelium by high-speed counter-current chromatography. **Molecules**, v. 23, n. 3, 2018.

HEITZ, N.; GREER, S. C.; HALFORD, Z. A Review of Tisotumab Vedotin-tftv in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 57, n. 5, 2023.

HINDS, M. G.; NORTON, R. S. **NMR spectroscopy of peptides and proteins**. [S. l.: s. n.], 1994.

HOFFMANN, M. A.; NOTHIAS, L. F.; LUDWIG, M.; FLEISCHAUER, M.; GENTRY, E. C.; WITTING, M.; DORRESTEIN, P. C.; DÜHRKOP, K.; BÖCKER, S. High-confidence structural annotation of metabolites absent from spectral libraries. **Nature Biotechnology**, v. 40, n. 3, 2022.

HONÓRIO, A. E. **Avaliação química e biológica de fungos endofíticos associados às algas marinhas *Acanthophora spicifera*, *Dichotomaria marginata* e *Sargassum vulgare***. 2018. - Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita - UNESP, Araraquara 2018.

HORAI, H.; ARITA, M.; KANAYA, S.; NIHEI, Y.; IKEDA, T.; SUWA, K.; OJIMA, Y.; TANAKA, Kenichi; TANAKA, S.; AOSHIMA, K.; ODA, Y.; KAKAZU, Y.; KUSANO, M.; TOHGE, T.; MATSUDA, F.; SAWADA, Y.; HIRAI, M. Y.; NAKANISHI, H.; IKEDA, K.; AKIMOTO, N.; MAOKA, T.; TAKAHASHI, H.; ARA, T.; SAKURAI, N.; SUZUKI, H.; SHIBATA, D.; NEUMANN, S.; IIDA, T.; TANAKA, Ken; FUNATSU, K.; MATSUURA, F.; SOGA, T.; TAGUCHI, R.; SAITO, K.; NISHIOKA, T. MassBank: A public repository for sharing mass spectral data for life sciences. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 45, n. 7, 2010.

HOU, X.; SUN, R.; FENG, Y.; ZHANG, R.; ZHU, T.; CHE, Q.; ZHANG, G.; LI, D. Peptaibols: Diversity, bioactivity, and biosynthesis. **Engineering Microbiology**, v. 2, n. 3, 2022.

HSIEH, Y. S. Y.; HARRIS, P. J. Xylans of red and green algae: What is known about their structures and how they are synthesised?. **Polymers**, v. 11, n. 2, p. 1–9, 2019.

HSIEH, H.-M.; JU, Y.-M.; ROGERS, J. D. Molecular phylogeny of *Hypoxylon* and closely related genera. **Mycologia**, v. 97, n. 4, p. 844–865, 2005.

HU, J.; WANG, Z. X.; LI, P. M.; QIAN, P. Y.; LIU, L. L. Structural identification of pyridinopyrone compounds with anti-neuroinflammatory activity from *Streptomyces sulphureus* DSM 40104. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, 2023.

HUANG, R. M.; YI, X. X.; ZHOU, Y.; SU, X.; PENG, Y.; GAO, C. H. An update on 2,5-Diketopiperazines from marine organisms. **Marine Drugs**, v. 12, n. 12, p. 6213–6235, 2014.

IGBOELI, H. A.; MARCHBANK, D. H.; CORREA, H.; OVERY, D.; KERR, R. G. Discovery of Primarolides A and B from Marine Fungus *Asteromyces cruciatus* Using Osmotic Stress and Treatment with Suberoylanilide Hydroxamic Acid. **Marine Drugs**, v. 17, n. 8, 2019.

IKEDA, A.; MATSUOKA, S.; MASUYA, H.; MORI, A. S.; HIROSE, D.; OSONO, T. Comparison of the diversity, composition, and host recurrence of xylariaceous endophytes in subtropical, cool temperate, and subboreal regions in Japan. **Population Ecology**, v. 56, n. 2, p. 289–300, 2014.

INTARAUDOM, C.; BOONYUEN, N.; SUVANNAKAD, R.; RACHTAWEE, P.; PITTAYAKHAJONWUT, P. Penicolinates A-E from endophytic *Penicillium* sp. BCC16054. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 8, 2013.

JIMÉNEZ, C. Marine Natural Products in Medicinal Chemistry. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 9, n. 10, p. 959–961, 2018.

JIMENEZ, P. C.; WILKE, D. V.; BRANCO, P. C.; BAUERMEISTER, A.; REZENDE-TEIXEIRA, P.; GAUDÊNCIO, S. P.; COSTA-LOTUFO, L. V. **Enriching cancer pharmacology with drugs of marine origin**. [S. l.: s. n.], 2020.

JOHNSTON, R. N.; SHAW, C.; HALTON, D. W.; VERHAERT, P.; BLAIR, K. L.; BRENNAN, G. P.; PRICE, D. A.; ANDERSON, P. A. V. Isolation, localization, and bioactivity of the FMRFamide-related neuropeptides GYIRFamide and YIRFamide from the marine turbellarian *Bdelloura candida*. **Journal of Neurochemistry**, v. 67, n. 2, 1996.

JONES, M. D.; AVULA, B.; WANG, Y.-H. H.; LU, L.; ZHAO, J.; AVONTO, C.; ISAAC, G.; MEEKER, L.; YU, K.; LEGIDO-QUIGLEY, C.; SMITH, N.; KHAN, I. A. Investigating sub-2µm particle stationary phase supercritical fluid chromatography coupled to mass spectrometry for chemical profiling of chamomile extracts. **Analytica Chimica Acta**, v. 847, p. 61–72, 2014. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003267014007661>.

KACHRIMANIDOU, V.; PAPADAKI, A.; PAPAPOSTOULOU, H.; ALEXANDRI, M.; GONOU-ZAGOU, Z.; KOPSAHELIS, N. *Ganoderma lucidum* Mycelia Mass and Bioactive Compounds Production through Grape Pomace and Cheese Whey Valorization. **Molecules**, v. 28, n. 17, 2023.

KAPLON, H.; CHENOWETH, A.; CRESCIOLI, S.; REICHERT, J. M. Antibodies to watch in 2022. **mAbs**, v. 14, n. 1, 2022.

KELLER, N. P. **Fungal secondary metabolism: regulation, function and drug discovery**. [S. l.: s. n.], 2019.

KETTANEH, N.; BERGLUND, A.; WOLD, S. PCA and PLS with very large data sets. **Computational Statistics and Data Analysis**, v. 48, n. 1, 2005.

KEVIN KAVANAGH. **Fungi: Biology and Applications, 3rd Edition**. [S. l.: s. n.], 2017.

KHALIL, Z. G.; SALIM, A. A.; LACEY, E.; BLUMENTHAL, A.; CAPON, R. J. Wollamides: Antimycobacterial cyclic hexapeptides from an Australian soil *Streptomyces*. **Organic Letters**, v. 16, n. 19, 2014.

KIM, J.; KO, H.; HUR, J. S.; AN, S.; LEE, J. W.; DEYRUP, S. T.; NOH, M.; SHIM, S. H. Discovery of Pan-peroxisome Proliferator-Activated Receptor Modulators from an Endolichenic Fungus, *Daldinia childiae*. **Journal of Natural Products**, v. 85, n. 12, 2022.

KIM, S. S.; LEE, J. S.; CHO, J. Y.; KIM, Y. E.; HONG, E. K. Process development for mycelial growth and polysaccharide production in *Tricholoma matsutake* liquid culture. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, v. 109, n. 4, 2010.

KJER, J.; DEBBAB, A.; ALY, A. H.; PROKSCH, P. Methods for isolation of marine-derived endophytic fungi and their bioactive secondary products. **Nature Protocols**, v. 5, n. 3, p. 479–490, 2010.

KLADI, M.; VAGIAS, C.; ROUSSIS, V. Volatile halogenated metabolites from marine red algae. **Phytochemistry Reviews**, v. 3, n. 3, p. 337–366, 2004.

KOHLMEYER, J.; VOLKMANN-KOHLMEYER, B. Marine ascomycetes from algae and animal hosts. **Botanica Marina**, v. 46, n. 3, 2003.

KOKUBUN, T.; VEITCH, N. C.; BRIDGE, P. D.; SIMMONDS, M. S. J. Dihydroisocoumarins and a tetralone from *Cytospora eucalypticola*. **Phytochemistry**, v. 62, n. 5, 2003.

KOYAMA, K.; KURAMOCHI, D.; KINOSHITA, K.; TAKAHASHI, K. Hypoxylonols A and B, novel reduced benzo[*j*]fluoranthene derivatives from the mushroom *Hypoxylon truncatum*. **Journal of Natural Products**, v. 65, n. 10, p. 1489–1490, 2002.

KRINGS, M.; TAYLOR, T. N.; HASS, H.; KERP, H.; DOTZLER, N.; HERMSEN, E. J. Fungal endophytes in a 400-million-yr-old land plant: Infection pathways, spatial distribution, and host responses. **New Phytologist**, v. 174, n. 3, 2007.

KUHNERT, E.; SIR, E. B.; LAMBERT, C.; HYDE, K. D.; HLADKI, A. I.; ROMERO, A. I.; ROHDE, M.; STADLER, M. Phylogenetic and chemotaxonomic resolution of the genus *Annulohypoxylon* (Xylariaceae) including four new species. **Fungal Diversity**, v. 85, n. 1, p. 1–43, 2017a.

KUHNERT, E.; SURUP, F.; HALECKER, S.; STADLER, M. Minutellins A – D, azaphilones from the stromata of *Annulohypoxylon minutellum* (Xylariaceae). **Phytochemistry**, v. 137, p. 66–71, 2017b. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2017.02.014>.

KUMAR, C.; RASOOL, R. U.; IQRA, Z.; NALLI, Y.; DUTT, P.; SATTI, N. K.; SHARMA, N.; GANDHI, S. G.; GOSWAMI, A.; ALI, A. Alkyne-azide cycloaddition analogues of dehydrozingerone as potential anti-prostate cancer inhibitors: Via the PI3K/Akt/NF- κ B pathway. **MedChemComm**, v. 8, n. 11, 2017.

KURODA, J.; FUKAI, T.; KONISHI, M.; ONO, J.; KURUSU, K.; NOMURA, T. LI-F antibiotics, a family of antifungal cyclic depsipeptides produced by *Bacillus polymyxa* L-1129. **Heterocycles**, v. 53, n. 7, 2000.

KWAK, M. K.; LIU, R.; KIM, M. K.; MOON, D.; KIM, A. H. J.; SONG, S. H.; KANG, S. O. Cyclic dipeptides from lactic acid bacteria inhibit the proliferation of pathogenic fungi. **Journal of Microbiology**, v. 52, n. 1, 2014.

LAILOLO, E.; ALAM, I.; ULUDAG, M.; JAMIL, T.; AGUSTI, S.; GOJOBORI, T.; ACINAS, S. G.; GASOL, J. M.; DUARTE, C. M. Metagenomic probing toward an atlas of the taxonomic and metabolic foundations of the global ocean genome. **Frontiers in Science**, v. 1, 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsci.2023.1038696/full>.

LANGVAD, F. A rapid and efficient method for growth measurement of filamentous fungi. **Journal of Microbiological Methods**, v. 37, n. 1, 1999.

LASALVIA, M.; CAPOZZI, V.; PERNA, G. A Comparison of PCA-LDA and PLS-DA Techniques for Classification of Vibrational Spectra. **Applied Sciences (Switzerland)**, v. 12, n. 11, 2022.

LE, H. M.; NEWMAN, D. J.; GLASER, K. B.; MAYER, A. M. The Marine Pharmacology and Pharmaceuticals Pipeline in 2020. **The FASEB Journal**, v. 34, n. S1, 2020.

LEAL, J. F. M.; MARTÍNEZ-DÍEZ, M.; GARCÍA-HERNÁNDEZ, V.; MONEO, V.; DOMINGO, A.; BUEREN-CALABUIG, J. A.; NEGRI, A.; GAGO, F.; GUILLÉN-NAVARRO, M. J.; AVILÉS, P.; CUEVAS, C.; GARCÍA-FERNÁNDEZ, L. F.; GALMARINI, C. M. PM01183, a new DNA minor groove covalent binder with potent in vitro and in vivo anti-tumour activity. **British Journal of Pharmacology**, v. 161, n. 5, 2010.

LEE, D.; CHOI, P.; HWANG, B. S.; KIM, T.; KIM, Y.; KIM, J. C.; SONG, J. H.; PARK, J. S.; HWANG, G. S.; YAMABE, N.; KANG, K. S.; HAM, J. Protective effect of hypoxylonol C and 4,5,4',5'-tetrahydroxy-1,1'-binaphthyl isolated from *Annulohypoxylon annulatum* against streptozotocin-induced damage in INS-1 cells. **Bioorganic Chemistry**, v. 90, 2019a.

LEE, D.; HWANG, B. S.; CHOI, P.; KIM, T.; KIM, Y.; SONG, B. G.; YAMABE, N.; HWANG, G. S.; KANG, K. S.; HAM, J. Hypoxylonol F isolated from *Annulohypoxylon annulatum* improves insulin secretion by regulating pancreatic β -cell metabolism. **Biomolecules**, v. 9, n. 8, 2019b.

LI, R.; CAI, W.; ZOCHER, M. A novel lack-of-fit assessment as a system suitability test for potency assays. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, v. 71, n. 5, 2017.

LI, W.; LEE, C.; BANG, S. H.; MA, J. Y.; KIM, S.; KOH, Y. S.; SHIM, S. H. Isochromans and related constituents from the endophytic fungus *Annulohypoxylon truncatum* of *Zizania caduciflora* and their anti-inflammatory effects. **Journal of Natural Products**, v. 80, n. 1, p. 205–209, 2017.

LI, S.; LIU, H.; JIN, Y.; LIN, S.; CAI, Z.; JIANG, Y. Metabolomics study of alcohol-induced liver injury and hepatocellular carcinoma xenografts in mice. **Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences**, v. 879, n. 24, p. 2369–75, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21763219>.

LIND, A. L.; WISECAVER, J. H.; LAMEIRAS, C.; WIEMANN, P.; PALMER, J. M.; KELLER, N. P.; RODRIGUES, F.; GOLDMAN, G. H.; ROKAS, A. Drivers of genetic diversity in secondary metabolic gene clusters within a fungal species. **PLoS Biology**, v. 15, n. 11, 2017.

LIU, A. H.; LIU, D. Q.; LIANG, T. J.; YU, X. Q.; FENG, M. T.; YAO, L. G.; FANG, Y.; WANG, B.; FENG, L. H.; ZHANG, M. X.; MAO, S. C. Caulerprenylols A and B, two rare antifungal prenylated para-xylenes from the green alga *Caulerpa racemosa*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, n. 9, 2013.

LIU, Y.-T. T.; PENG, J.-B. B.; JIA, H.-M. M.; ZHANG, H.-W. W.; DING, G.; ZOU, Z.-M. M. Urinary metabonomic evaluation of the therapeutic effect of traditional Chinese medicine Xin-Ke-Shu against atherosclerosis rabbits using UPLC-Q/TOF MS. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 136, p. 104–114, 2014. Disponível em: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84902143785&partnerID=40&md5=6d9566494460870d5c449b5c714ff6f5>.

LORENZETTI, E.; HABITZREUTER FUJIMOTO, J. Y.; DE OLIVEIRA FARIA, V.; RITT, A. L.; GARCIA SOUZA, D. H.; TARTARO, J.; STANGARLIN, J. R. Avaliação in vitro da atividade fungitóxica de extratos de plantas contra *Diplodia macrospora*. **Acta Iguazu**, v. 9, n. 1, 2020.

LU, Y.; LIU, P. Y.; XIAO, P.; DENG, H. W. *Hotelling's* T2 multivariate profiling for detecting differential expression in microarrays. **Bioinformatics**, v. 21, n. 14, 2005.

M, H.; P, S. P.; PRAKASH, P.; JAYABASKARAN, C.; BHAT, S. G. Multi-functional bioactive secondary metabolites derived from endophytic fungi of marine algal origin. **Current Research in Microbial Sciences**, v. 2, 2021.

M. PATIL, S.; PATEL, P. Bactericidal and Bacteriostatic Antibiotics. *Em: INFECTIONS AND SEPSIS DEVELOPMENT*. [S. l.: s. n.], 2021.

MACIEL, O. M. C.; TAVARES, R. S. N.; CALUZ, D. R. E.; GASPAR, L. R.; DEBONSI, H. M. Photoprotective potential of metabolites isolated from algae-associated fungi *Annulohyphoxylon stygium*. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 178, n. November 2017, p. 316–322, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.11.018>.

MANDOLINI, E.; PROBST, M.; PEINTNER, U. **Methods for studying bacterial–fungal interactions in the microenvironments of soil**. [S. l.: s. n.], 2021.

MANT, C. T.; CHEN, Y.; YAN, Z.; POPA, T. V.; KOVACS, J. M.; MILLS, J. B.; TRIPET, B. P.; HODGES, R. S. HPLC analysis and purification of peptides. **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)**, v. 386, 2007.

MANT, C. T.; HODGES, R. S. Monitoring free silanols on reversed-phase supports with peptide standards. **Chromatographia**, v. 24, n. 1, 1987.

MARTORELL, M. M.; LANNERT, M.; MATULA, C. V.; QUARTINO, M. L.; DE FIGUEROA, L. I. C.; CORMACK, W. Mac; RUBERTO, L. A. M. Studies toward the comprehension of fungal-macroalgae interaction in cold marine regions from a biotechnological perspective. **Fungal Biology**, v. 125, n. 3, 2021.

MATA, L.; LAWTON, R. J.; MAGNUSSON, M.; ANDREAKIS, N.; DE NYS, R.; PAUL, N. A. Within-species and temperature-related variation in the growth and natural products of the red alga *Asparagopsis taxiformis*. **Journal of Applied Phycology**, v. 29, n. 3, p. 1437–1447, 2017.

MAULE, A. G.; SHAW, C.; HALTON, D. W.; CURRY, W. J.; THIM, L. RYIRFamide: a turbellarian FMRFamide-related peptide (FaRP). **Regulatory Peptides**, v. 50, n. 1, 1994.

MEDINA, R. P. **Prospecção química e biológica das algas vermelhas *Asparagopsis taxiformis* e *Pyropia spiralis* e seus fungos endofíticos**. 2016. - Tese (Doutorado em Química) –Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita, São Paulo 2016.

MEDINA, R. P.; ARAUJO, A. R.; ANDERSEN, R. J.; SOARES, M. A.; SILVA, F. de A.; SILVA, D. H. S. Aromatic compounds produced by endophytic fungi isolated from red alga *Asparagopsis taxiformis* - *Falkenbergia* stage. **Natural Product Research**, v. 33, n. 3, p. 443–446, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1455037>.

MEDINA, R. P.; ARAUJO, A. R.; ANDERSEN, R. J.; SOARES, M. A.; SILVA, F. de A.; SILVA, D. H. S. Aromatic compounds produced by endophytic fungi isolated from red alga *Asparagopsis taxiformis* - *Falkenbergia* stage. **Natural Product Research**, v. 33, n. 3, p. 443–446, 2019a. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1455037>.

MEDINA, R. P.; ARAUJO, A. R.; BATISTA, J. M.; CARDOSO, C. L.; SEIDL, C.; VILELA, A. F. L.; DOMINGOS, H. V.; COSTA-LOTUFO, L. V.; ANDERSEN, R. J.; SILVA, D. H. S. Botryane terpenoids produced by *Nemania bipapillata*, an endophytic fungus isolated from red alga *Asparagopsis taxiformis* - *Falkenbergia* stage. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–11, 2019b.

MELETIADIS, J.; MEIS, J. F. G. M.; MOUTON, J. W.; VERWEIJ, P. E. Analysis of growth characteristics of filamentous fungi in different nutrient media. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 39, n. 2, 2001.

MISHRA, S.; PRIYANKA; SHARMA, S. **Metabolomic Insights Into Endophyte-Derived Bioactive Compounds**. [S. l.: s. n.], 2022.

MISRA, B. B. The Connection and Disconnection Between Microbiome and Metabolome: A Critical Appraisal in Clinical Research. **Biological Research for Nursing**, v. 22, n. 4, 2020.

MOHIMANI, H.; GUREVICH, A.; MIKHEENKO, A.; GARG, N.; NOTHIAS, L. F.; NINOMIYA, A.; TAKADA, K.; DORRESTEIN, P. C.; PEVZNER, P. A. Dereplication of peptidic natural products through database search of mass spectra. **Nature Chemical Biology**, v. 13, n. 1, 2017.

MOHIMANI, H.; GUREVICH, A.; SHLEMOV, A.; MIKHEENKO, A.; KOROBAYNIKOV, A.; CAO, L.; SHCHERBIN, E.; NOTHIAS, L. F.; DORRESTEIN, P. C.; PEVZNER, P. A. Dereplication of microbial metabolites through database search of mass spectra. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, 2018a.

MOHIMANI, H.; GUREVICH, A.; SHLEMOV, A.; MIKHEENKO, A.; KOROBAYNIKOV, A.; CAO, L.; SHCHERBIN, E.; NOTHIAS, L. F.; DORRESTEIN, P. C.; PEVZNER, P. A. Dereplication of microbial metabolites through database search of mass spectra. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, 2018b.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n. 1–2, 1983.

MOTTAGHIPISHEH, J.; IRITI, M. Sephadex® LH-20, Isolation, and Purification of Flavonoids from Plant Species: A Comprehensive Review. **Molecules**, v. 25, n. 18, 2020.

MUHAIMIN; YUSNAIDAR; SYAHRI, W.; LATIEF, M.; UTAMI, A.; BEMIS, R.; AMANDA, H.; HERIYANTI; CHAERUNISAA, A. Y. Screening and potential analysis of methanolic leaf extract of mangrove plants at east coast sumatera as repellent against *Aedes aegypti*. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 10, n. 9, 2018.

MÜLNER, P.; SCHWARZ, E.; DIETEL, K.; HERFORT, S.; JÄHNE, J.; LASCH, P.; CERNAVA, T.; BERG, G.; VATER, J. Fusaricidins, polymyxins and volatiles produced by *paenibacillus polymyxa* strains dsm 32871 and m1. **Pathogens**, v. 10, n. 11, 2021.

NALBANTOGLU, S. Metabolomics: Basic Principles and Strategies. *Em: MOLECULAR MEDICINE*. [S. l.: s. n.], 2019.

NALINI, S.; SANDY RICHARD, D.; MOHAMMED RIYAZ, S. U.; KAVITHA, G.; INBAKANDAN, D. **Antibacterial macro molecules from marine organisms**. [S. l.: s. n.], 2018.

NAMIKOSHI, M.; CHOI, B. W.; SUN, F.; RINEHART, K. L.; EVANS, W. R.; CARMICHAEL, W. W. Chemical Characterization and Toxicity of Dihydro Derivatives of Nodularin and Microcystin-LR, Potent Cyanobacterial Cyclic Peptide Hepatotoxins. **Chemical Research in Toxicology**, v. 6, n. 2, 1993.

NEMETH, J.; OESCH, G.; KUSTER, S. P. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 2, 2015.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Current Status of Marine-Derived Compounds as Warheads in Anti-Tumor Drug Candidates. 2017.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 3, p. 770–803, 2020.

NOTHIAS, L. F.; PETRAS, D.; SCHMID, R.; DÜHRKOP, K.; RAINER, J.; SARVEPALLI, A.; PROTSYUK, I.; ERNST, M.; TSUGAWA, H.; FLEISCHAUER, M.; AICHELER, F.; AKSENOV, A. A.; ALKA, O.; ALLARD, P. M.; BARSCH, A.; CACHET, X.; CARABALLO-RODRIGUEZ, A. M.; DA SILVA, R. R.; DANG, T.; GARG, N.; GAUGLITZ, J. M.; GUREVICH, A.; ISAAC, G.; JARMUSCH, A. K.; KAMENÍK, Z.; KANG, K. Bin; KESSLER, N.; KOESTER, I.; KORF, A.; LE GOUELLEC, A.; LUDWIG, M.; MARTIN H, C.; MCCALL, L. I.; MCSAYLES, J.; MEYER, S. W.; MOHIMANI, H.; MORSY, M.; MOYNE, O.; NEUMANN, S.; NEUWEGER, H.; NGUYEN, N. H.; NOTHIAS-ESPOSITO, M.; PAOLINI, J.; PHELAN, V. V.; PLUSKAL, T.; QUINN, R. A.; ROGERS, S.; SHRESTHA, B.; TRIPATHI, A.; VAN DER HOOFT, J. J. J.; VARGAS, F.; WELDON, K. C.; WITTING, M.; YANG, H.; ZHANG, Z.; ZUBEIL, F.; KOHLBACHER, O.; BÖCKER, S.; ALEXANDROV, T.; BANDEIRA, N.; WANG, M.; DORRESTEIN, P. C. Feature-based molecular networking in the GNPS analysis environment. **Nature Methods**, v. 17, n. 9, 2020.

NOVAES, C. G.; YAMAKI, R. T.; DE PAULA, V. F.; DO NASCIMENTO JÚNIOR, B. B.; BARRETO, J. A.; VALASQUES, G. S.; BEZERRA, M. A. Otimização de Métodos Analíticos Usando Metodologia de Superfícies De Resposta - Parte I: Variáveis de Processo. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 3, 2017.

NUNES, N.; VALENTE, S.; FERRAZ, S.; BARRETO, M. C.; PINHEIRO DE CARVALHO, M. A. A. Nutraceutical potential of *Asparagopsis taxiformis* (Delile) Trevisan extracts and assessment of a downstream purification strategy. **Heliyon**, v. 4, n. 11, p. e00957, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00957>.

OGAKI, M. B.; COELHO, L. C.; VIEIRA, R.; NETO, A. A.; ZANI, C. L.; ALVES, T. M. A.; JUNIOR, P. A. S.; MURTA, S. M. F.; BARBOSA, E. C.; OLIVEIRA, J. G.; CERAVOLO, I. P.; PEREIRA, P. O.; COTA, B. B.; VIANA, R. O.; ALVES, V. S.; ROSA, L. H. Cultivable fungi present in deep-sea sediments of Antarctica: taxonomy, diversity, and bioprospecting of bioactive compounds. **Extremophiles**, v. 24, n. 2, p. 227–238, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00792-019-01148-x>.

PAN, R.; BAI, X.; CHEN, J.; ZHANG, H.; WANG, H. Exploring structural diversity of microbe secondary metabolites using OSMAC strategy: A literature review. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, n. FEB, p. 1–20, 2019.

PANKEY, G. A.; SABATH, L. D. **Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of gram-positive bacterial infections.** [S. l.: s. n.], 2004.

PARK, Y. C.; GUNASEKERA, S. P.; LOPEZ, J. V.; MCCARTHY, P. J.; WRIGHT, A. E. Metabolites from the marine-derived fungus *Chromocleista* sp. isolated from a deep-water sediment sample collected in the gulf of Mexico. **Journal of Natural Products**, v. 69, n. 4, 2006.

PATTERSON, R. E.; KIRPICH, A. S.; KOELMEL, J. P.; KALAVALAPALLI, S.; MORSE, A. M.; CUSI, K.; SUNNY, N. E.; MCINTYRE, L. M.; GARRETT, T. J.; YOST, R. A. Improved

experimental data processing for UHPLC–HRMS/MS lipidomics applied to nonalcoholic fatty liver disease. **Metabolomics**, v. 13, n. 11, 2017.

PEREIRA, R. B.; EVDOKIMOV, N. M.; LEFRANC, F.; KORNIENKO, A.; PEREIRA, D. M.; ANDRADE, P. B.; GOMES, N. G. M. Marine-Derived Anticancer Agents : Clinical Benefits , Innovative Mechanisms , and New Targets. **Marine Drugs**, v. 17, 2019.

PETRINI, O. Fungal Endophytes of Tree Leaves. *Em: [S. l.: s. n.]*, 1991.

PFANNENSTIEL, B. T.; KELLER, N. P. On top of biosynthetic gene clusters: How epigenetic machinery influences secondary metabolism in fungi. **Biotechnology Advances**, v. 37, n. 6, p. 107345, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.02.001>.

PILON, A.; VIEIRA, N.; AMARAL, J.; MONTEIRO, A.; SILVA, R.; SPÍNDOLA, L.; CASTRO-GAMBOA, I.; LOPES, N. REDES MOLECULARES: UMA ANÁLISE SOBRE ANOTAÇÕES E DESCOBERTA DE NOVOS ATIVOS. **Química Nova**, 2021.

PIMENTA, E. F.; VITA-MARQUES, A. M.; TININIS, A.; SELEGHIM, M. H. R.; SETTE, L. D.; VELOSO, K.; FERREIRA, A. G.; WILLIAMS, D. E.; PATRICK, B. O.; DALISAY, D. S.; ANDERSEN, R. J.; BERLINCK, R. G. S. Use of experimental design for the optimization of the production of new secondary metabolites by two penicillium species. **Journal of Natural Products**, v. 73, n. 11, p. 1821–1832, 2010.

PIMJUK, P.; MONGKOLTHANARUK, W.; SUWANNASAI, N.; SENAWONG, T.; TONTAPHA, S.; AMORNKITBUMRUNG, V.; MCCLOSKEY, S. A new α -pyrone derivative from *Annulohypoxylon stygium* SWUF09-030. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 0, n. 0, p. 1–7, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10286020.2020.1856095>.

PIMJUK, P.; NOPPAWAN, P.; KATRUN, P.; MONGKOLTHANARUK, W.; SUWANNASAI, N.; TANAKA, J.; MCCLOSKEY, S. New furan derivatives from *Annulohypoxylon spougei* fungus. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 24, n. 10, 2022.

PINTO, A. C.; DULCE HELENA SIQUEIRA SILVA; BOLZANI, V. da S.; LOPES, N. P.; EPIFANIO, R. de A. PRODUTOS NATURAIS: ATUALIDADE, DESAFIOS E PERSPECTIVAS. **Química Nova**, v. 25, p. 45–61, 2002.

PLUSKAL, T.; CASTILLO, S.; VILLAR-BRIONES, A.; OREŠIČ, M. MZmine 2: Modular framework for processing, visualizing, and analyzing mass spectrometry-based molecular profile data. **BMC Bioinformatics**, v. 11, 2010.

POÇAS-FONSECA, M. J.; CABRAL, C. G.; MANFRÃO-NETTO, J. H. C. Epigenetic manipulation of filamentous fungi for biotechnological applications: a systematic review. **Biotechnology Letters**, v. 42, n. 6, p. 885–904, 2020.

PONTE, J. M. S.; SECA, A. M. L.; BARRETO, M. C. **Asparagopsis Genus: What We Really Know About Its Biological Activities and Chemical Composition**. [S. l.: s. n.], 2022.

PRICE, N. P. J.; MANITCHOTPISIT, P.; VERMILLION, K. E.; BOWMAN, M. J.; LEATHERS, T. D. Structural characterization of novel extracellular liamocins (mannitol oils) produced by *Aureobasidium pullulans* strain NRRL 50380. **Carbohydrate Research**, v. 370, 2013.

PURSLOW, J. A.; KHATIWADA, B.; BAYRO, M. J.; VENDITTI, V. NMR Methods for Structural Characterization of Protein-Protein Complexes. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 7, 2020.

QI, X.; LIU, W.; HE, X.; DU, C. **A review on surfactin: molecular regulation of biosynthesis**. [S. l.: s. n.], 2023.

QU, B.; LIU, Y.; SHEN, A.; GUO, Z.; YU, L.; LIU, D.; HUANG, F.; PENG, T.; LIANG, X. Combining multidimensional chromatography-mass spectrometry and feature-based molecular networking methods for the systematic characterization of compounds in the supercritical fluid extract of *Tripterygium wilfordii* Hook F. **Analyst**, v. 148, n. 1, 2022.

QUANG, D. N.; HASHIMOTO, T.; NOMURA, Y.; WOLLWEBER, H.; HELLWIG, V.; FOURNIER, J.; STADLER, M.; ASAKAWA, Y. Coharins A and B, azaphilones from the fungus *Hypoxylon cohaerens*, and comparison of HPLC-based metabolite profiles in *Hypoxylon* sect. *Annulata*. **Phytochemistry**, v. 66, n. 7, p. 797–809, 2005a.

QUANG, D. N.; HASHIMOTO, T.; STADLER, M.; RADULOVIĆ, N.; ASAKAWA, Y. Antimicrobial azaphilones from the fungus *Hypoxylon multifforme*. **Planta Medica**, v. 71, n. 11, p. 1058–1062, 2005b.

RAHBAEK, L.; SPERRY, S.; FRISVAD, J. C.; LARSEN, T. O. PC-2, LL-P888gamma and some novel analogue alpha-pyrones from *Penicillium nordicum*, *P. verrucosum* and *P. olsonii*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 31, n. 3, 2003.

RAHEEM, D. J.; TAWFIKE, A. F.; ABDELMOHSEN, U. R.; EDRADA-EBEL, R. A.; FITZSIMMONS-THOSS, V. Application of metabolomics and molecular networking in investigating the chemical profile and antitrypanosomal activity of British bluebells (*Hyacinthoides non-scripta*). **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 2019.

RAMESHA, K. P.; MOHANA, N. C.; NUTHAN, B. R.; RAKSHITH, D.; SATISH, S. Epigenetic modulations of mycoendophytes for novel bioactive molecules. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 16, n. August, p. 663–668, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2018.09.025>.

REINMUTH-SELZLE, K.; TCHIPILOV, T.; BACKES, A. T.; TSCHUSCHNER, G.; TANG, K.; ZIEGLER, K.; LUCAS, K.; PÖSCHL, U.; FRÖHLICH-NOWOISKY, J.; WELLER, M. G. Determination of the protein content of complex samples by aromatic amino acid analysis, liquid chromatography-UV absorbance, and colorimetry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 414, n. 15, 2022.

RIBEIRO, R.; COSTA, L.; PINTO, E.; SOUSA, E.; FERNANDES, C. **Therapeutic Potential of Marine-Derived Cyclic Peptides as Antiparasitic Agents**. [S. l.]: Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2023.

RINEHART, K. L.; HOLT, T. G.; FREGEAU, N. L.; STROH, J. G.; KEIFER, P. A.; SUN, F.; LI, L. H.; MARTIN, D. G. Ecteinascidins 729, 743, 745, 759A, 759B, and 770: potent antitumor agents from the Caribbean tunicate Ecteinascidia turbinata [Erratum to document cited in CA113(9):75189d]. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 56, n. 4, 1991.

RIVERA-CHÁVEZ, J.; FIGUEROA, M.; GONZÁLEZ, M. D. C.; GLENN, A. E.; MATA, R. α -Glucosidase Inhibitors from a Xylaria feejeensis Associated with Hintonia latiflora. **Journal of Natural Products**, v. 78, n. 4, 2015.

ROMANO, G.; COSTANTINI, M.; SANSONE, C.; LAURITANO, C.; RUOCCO, N.; IANORA, A. Marine microorganisms as a promising and sustainable source of bioactive molecules. **Marine Environmental Research**, v. 128, p. 58–69, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.marenvres.2016.05.002>.

ROMANO, S.; JACKSON, S. A.; PATRY, S.; DOBSON, A. D. W. Extending the “one strain many compounds” (OSMAC) principle to marine microorganisms. **Marine Drugs**, v. 16, n. 7, p. 1–29, 2018.

ROULLIER, C.; BERTRAND, S.; BLANCHET, E.; PEIGNÉ, M.; PONT, T. R. Du; GUITTON, Y.; POUCHUS, Y. F.; GROVEL, O. Time dependency of chemodiversity and biosynthetic pathways: AnLC-MS metabolomic study of Marine-Sourced penicillium. **Marine Drugs**, v. 14, n. 5, 2016.

RUIZ-PEREZ, D.; GUAN, H.; MADHIVANAN, P.; MATHEE, K.; NARASIMHAN, G. So you think you can PLS-DA?. **BMC Bioinformatics**, v. 21, 2020.

RUNGJINDAMAI, N.; JONES, E. B. G. **Why Are There So Few Basidiomycota and Basal Fungi as Endophytes? A Review**. [S. l.]: Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2024.

RUTZ, A.; SOROKINA, M.; GALGONEK, J.; MIETCHEN, D.; WILLIGHAGEN, E.; GAUDRY, A.; GRAHAM, J. G.; STEPHAN, R.; PAGE, R.; VONDRÁŠEK, J.; STEINBECK, C.; PAULI, G. F.; WOLFENDER, J. L.; BISSON, J.; ALLARD, P. M. The LOTUS initiative for open knowledge management in natural products research. **eLife**, v. 11, 2022.

SAINI, Nancy; SIROHI, R.; A., A.; SAINI, Neetu; WADHWA, P.; KAUR, P.; SHARMA, V.; SINGH, G.; SINGH, I.; SAHU, S. K. Marine-derived Natural Products as Anticancer Agents. **Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 6, 2022.

SANGSTER, T.; MAJOR, H.; PLUMB, R.; WILSON, A. J.; WILSON, I. D. **A pragmatic and readily implemented quality control strategy for HPLC-MS and GC-MS-based metabonomic analysis**. [S. l.: s. n.], 2006.

SARAKULWATTANA, C.; MEKBOONSONGLARP, W.; LIKHITWITAYAWUID, K.; ROJSITTHISAK, P.; SRITULARAK, B. New bisbibenzyl and phenanthrene derivatives from Dendrobium scabrilingue and their α -glucosidase inhibitory activity. **Natural Product Research**, v. 34, n. 12, 2020.

SARASAN, M.; PUTHUMANA, J.; JOB, N.; HAN, J.; LEE, J. S.; PHILIP, R. Marine algicolous endophytic fungi-a promising drug resource of the era. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 27, n. 6, p. 1039–1052, 2017.

SARAVESI, K.; MARKKOLA, A.; TAULAVUORI, E.; SYVÄNPERÄ, I.; SUOMINEN, O.; SUOKAS, M.; SAIKKONEN, K.; TAULAVUORI, K. Impacts of experimental warming and northern light climate on growth and root fungal communities of Scots pine populations. **Fungal Ecology**, v. 40, 2019.

SCHIFFMAN, C.; PETRICK, L.; PERTTULA, K.; YANO, Y.; CARLSSON, H.; WHITEHEAD, T.; METAYER, C.; HAYES, J.; RAPPAPORT, S.; DUDOIT, S. Filtering procedures for untargeted lc-ms metabolomics data. **BMC Bioinformatics**, v. 20, n. 1, 2019.

SCHMID, R.; HEUCKEROTH, S.; KORF, A.; SMIRNOV, A.; MYERS, O.; DYRLUND, T. S.; BUSHUIEV, R.; MURRAY, K. J.; HOFFMANN, N.; LU, M.; SARVEPALLI, A.; ZHANG, Z.; FLEISCHAUER, M.; DÜHRKOP, K.; WESNER, M.; HOOGSTRA, S. J.; RUDT, E.; MOKSHYNA, O.; BRUNGS, C.; PONOMAROV, K.; MUTABDŽIJA, L.; DAMIANI, T.; PUDNEY, C. J.; EARLL, M.; HELMER, P. O.; FALLON, T. R.; SCHULZE, T.; RIVAS-UBACH, A.; BILBAO, A.; RICHTER, H.; NOTHIAS, L. F.; WANG, M.; OREŠIČ, M.; WENG, J. K.; BÖCKER, S.; JEIBMANN, A.; HAYEN, H.; KARST, U.; DORRESTEIN, P. C.; PETRAS, D.; DU, X.; PLUSKAL, T. **Integrative analysis of multimodal mass spectrometry data in MZmine 3**. [S. l.: s. n.], 2023.

SCHMIDT-HEYDT, M.; BODE, H.; RAUPP, F.; GEISEN, R. Influence of light on ochratoxin biosynthesis by *Penicillium*. **Mycotoxin Research**, v. 26, n. 1, 2010.

SEBAK, M.; SAAFAN, A. E.; ABDELGHANI, S.; BAKEER, W.; EL-GENDY, A. O.; ESPRIU, L. C.; DUNCAN, K.; EDRADA-EBEL, R. Bioassay- And metabolomics-guided screening of bioactive soil actinomycetes from the ancient city of Ichnasia, Egypt. **PLoS ONE**, v. 14, n. 12, p. 1–29, 2019.

SHAABAN, M.; ABOU-EL-WAFA, G. S. E.; GOLZ, C.; LAATSCH, H. New Haloterpenes from the Marine Red Alga *Laurencia papillosa*: Structure Elucidation and Biological Activity. **Marine Drugs**, v. 19, n. 1, 2021.

SHALABY, E. A. Algae as promising organisms for environment and health. **Plant Signaling and Behavior**, v. 6, n. 9, p. 1338–1350, 2011.

SHALABY, E. A.; SHANAB, S. M. M. ANTIVIRAL ACTIVITY OF EXTRACT AND PURIFIED COMPOUND FROM RED MACROALGAE *ASPARAGOPSIS TAXIFORMIS* AGAINST H5N1 VIRUS. **Universal Journal of Pharmaceutical Research**, 2021.

SHALEV, D. E. **Studying Peptide-Metal Ion Complex Structures by Solution-State NMR**. [S. l.: s. n.], 2022.

SHANNON, P.; MARKIEL, A.; OZIER, O.; BALIGA, N. S.; WANG, J. T.; RAMAGE, D.; AMIN, N.; SCHWIKOWSKI, B.; IDEKER, T. Cytoscape: A software Environment for integrated models of biomolecular interaction networks. **Genome Research**, v. 13, n. 11, 2003.

SHARMA, R.; SINGH, V. P.; SINGH, D.; YUSUF, F.; KUMAR, A.; VISHWAKARMA, R. A.; CHAUBEY, A. Optimization of nonribosomal peptides production by a psychrotrophic fungus: *Trichoderma velutinum* ACR-P1. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 100, n. 21, 2016.

SHI, D.; SONG, X.; GUO, Y.; XU, J.; LIU, Y.; ZHANG, J.; CUI, C. A.; JIN, D. Q. Alismol, a Sesquiterpenoid Isolated from *Vladimiria souliei*, Suppresses Proinflammatory Mediators in Lipopolysaccharide-Stimulated Microglia. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 62, n. 1, 2017.

SILVA, K.; CALDEIRA, G.; NOGUEIRA, K.; CANELA, M.; FILGUEIRAS, P.; SOUZA, M. CAFÉ COM QUIMIOMETRIA: UMA APLICAÇÃO DO PLANEJAMENTO FATORIAL FRACIONÁRIO 25-1. **Química Nova**, 2022.

SINGH, V.; HAQUE, S.; NIWAS, R.; SRIVASTAVA, A.; PASUPULETI, M.; TRIPATHI, C. K. M. Strategies for fermentation medium optimization: An in-depth review. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, n. JAN, 2017.

SIR, E. B.; KUHNERT, E.; HLADKII, A. I.; ROMERO, A. I. Annulohypoxylon (Hypoxylaceae) species from Argentina. **Darwiniana**, v. 6, n. 1, p. 68–83, 2018.

SOANES, D.; RICHARDS, T. A. Horizontal gene transfer in eukaryotic plant pathogens. **Annual Review of Phytopathology**, v. 52, 2014.

SU, Y.; GAO, L.; LI, C.; WANG, L.; ZHOU, H.; ZHANG, C.; XIA, X. Regulation mechanism and bioactivity characteristic of surfactin homologues with C14 and C15 fatty acid chains. **Microbial Cell Factories**, v. 23, n. 1, 2024.

SUDARMAN, E.; KUHNERT, E.; HYDE, K. D.; BENJAMIN, E.; SURUP, F.; STADLER, M. Truncatones A e D, benzo [j] fluoranthenes from Annulohypoxylon species (Xylariaceae , Ascomycota). **Tetrahedron**, v. 72, n. 41, p. 6450–6454, 2016a. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2016.08.054>.

SUDARMAN, E.; KUHNERT, E.; HYDE, K. D.; SIR, E. B.; SURUP, F.; STADLER, M. Truncatones A–D, benzo [j] fluoranthenes from Annulohypoxylon species (Xylariaceae, Ascomycota). **Tetrahedron**, v. 72, n. 41, p. 6450–6454, 2016b. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2016.08.054>.

SUKOR, N. S. M.; ZAKRI, Z. H. M.; RASOL, N. E.; SALIM, F. Annotation and Identification of Phytochemicals from *Eleusine indica* Using High-Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry: Databases-Driven Approach. **Molecules**, v. 28, n. 7, 2023.

SUN, H.; SUN, K.; SUN, J. Recent Advances of Marine Natural Indole Products in Chemical and Biological Aspects. **Molecules**, v. 28, n. 5, 2023.

SURUP, F.; WIEBACH, V.; KUHNERT, E.; STADLER, M. Truncaquinones A and B, asterriquinones from *Annulohypoxylon truncatum*. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 20, p. 2183–2185, 2016.

TAKAHASHI, J. aparecida; LUCAS, E. maria ferreira. Ocorrência e diversidade estrutural de metabólitos fúngicos com atividade antibiótica Jacqueline. **Química Nova**, v. 31, n. 7, p. 1807–1813, 2008.

TATSUZAKI, J.; BASTOW, K. F.; NAKAGAWA-GOTO, K.; NAKAMURA, S.; ITOKAWA, H.; LEE, K. H. Dehydrozingerone, chalcone, and isoeugenol analogues as in vitro anticancer agents. **Journal of Natural Products**, v. 69, n. 10, 2006.

TEIXEIRA, V. L. Produtos naturais de algas marinhas bentônicas. **Revista Virtual de Química**, v. 5, n. 3, 2013.

THOMFORD, N. E.; SENTHEBANE, D. A.; ROWE, A.; MUNRO, D.; SEELE, P.; MAROYI, A.; DZOBO, K. Natural products for drug discovery in the 21st century: Innovations for novel drug discovery. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 6, 2018.

TJØRVE, K. M. C.; TJØRVE, E. The use of Gompertz models in growth analyses, and new Gompertz-model approach: An addition to the Unified-Richards family. **PLoS ONE**, v. 12, n. 6, 2017.

TOGHUEO, R. M. K.; SAHAL, D.; BOYOM, F. F. Recent advances in inducing endophytic fungal specialized metabolites using small molecule elicitors including epigenetic modifiers. **Phytochemistry**, v. 174, n. March, 2020.

TOLEDO, T. R.; DEJANI, N. N.; MONNAZZI, L. G. S.; KOSSUGA, M. H.; BERLINCK, R. G. S.; SETTE, L. D.; MEDEIROS, A. I. Potent Anti-inflammatory activity of pyrenocine A isolated from the marine-derived fungus *penicillium paxilli* Ma(G)K. **Mediators of Inflammation**, v. 2014, 2014.

TONG, L.; PAV, S.; PARGELLIS, C.; FLORENCE, D.; LAMARRE, D.; ANDERSON, P. C. Crystal structure of human immunodeficiency virus (HIV) type 2 protease in complex with a reduced amide inhibitor and comparison with HIV-1 protease structures. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 90, n. 18, 1993.

TRIBA, M. N.; LE MOYEC, L.; AMATHIEU, R.; GOOSSENS, C.; BOUCHEMAL, N.; NAHON, P.; RUTLEDGE, D. N.; SAVARIN, P. PLS/OPLS models in metabolomics: The impact of permutation of dataset rows on the K-fold cross-validation quality parameters. **Molecular BioSystems**, v. 11, n. 1, 2015.

TSUGAWA, H.; CAJKA, T.; KIND, T.; MA, Y.; HIGGINS, B.; IKEDA, K.; KANAZAWA, M.; VANDERGHEYNST, J.; FIEHN, O.; ARITA, M. MS-DIAL: Data-independent MS/MS deconvolution for comprehensive metabolome analysis. **Nature Methods**, v. 12, n. 6, 2015.

TYAGI, R.; MAAN, K.; KHUSHU, S.; RANA, P. Urine metabolomics based prediction model approach for radiation exposure. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 2020.

UPPALA, L. A Review on Active Ingredients from Marine Sources used in Cosmetics. **SOJ Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 2, n. 3, 2015.

UZMA, F.; MOHAN, C. D.; HASHEM, A.; KONAPPA, N. M.; RANGAPPA, S.; KAMATH, P. V.; SINGH, B. P.; MUDILI, V.; GUPTA, V. K.; SIDDIAH, C. N.; CHOWDAPPA, S.; ALQARAWI, A. A.; ABD-ALLAH, E. F. **Endophytic fungi-alternative sources of cytotoxic compounds: A review**. [S. l.]: Frontiers Media S.A., 2018.

VALLET, M.; BAUMEISTER, T. U. H.; KAFTAN, F.; GRABE, V.; BUAYA, A.; THINES, M.; SVATOŠ, A.; POHNERT, G. The oomycete *Lagenisma coscinodisci* hijacks host alkaloid synthesis during infection of a marine diatom. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, 2019.

VALLET, M.; STRITTMATTER, M.; MURÚA, P.; LACOSTE, S.; DUPONT, J.; HUBAS, C.; GENTA-JOUE, G.; GACHON, C. M. M.; KIM, G. H.; PRADO, S. Chemically-Mediated Interactions Between Macroalgae, Their Fungal Endophytes, and Protistan Pathogens. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, 2018.

VAN SANTEN, J. A.; JACOB, G.; SINGH, A. L.; ANIEBOK, V.; BALUNAS, M. J.; BUNSKO, D.; NETO, F. C.; CASTAÑO-ESPRIU, L.; CHANG, C.; CLARK, T. N.; CLEARY LITTLE, J. L.; DELGADILLO, D. A.; DORRESTEIN, P. C.; DUNCAN, K. R.; EGAN, J. M.; GALEY, M. M.; HAECKL, F. P. J.; HUA, A.; HUGHES, A. H.; ISKAKOVA, D.; KHADILKAR, A.; LEE, J. H.; LEE, S.; LEGROW, N.; LIU, D. Y.; MACHO, J. M.; MCCAUGHEY, C. S.; MEDEMA, M. H.; NEUPANE, R. P.; O'DONNELL, T. J.; PAULA, J. S.; SANCHEZ, L. M.; SHAIKH, A. F.; SOLDATOU, S.; TERLOUW, B. R.; TRAN, T. A.; VALENTINE, M.; VAN DER HOOFT, J. J. J.; VO, D. A.; WANG, M.; WILSON, D.; ZINK, K. E.; LININGTON, R. G. The Natural Products Atlas: An Open Access Knowledge Base for Microbial Natural Products Discovery. **ACS Central Science**, v. 5, n. 11, p. 1824–1833, 2019.

VAN SANTEN, J. A.; POYNTON, E. F.; ISKAKOVA, D.; MCMANN, E.; ALSUP, T. A.; CLARK, T. N.; FERGUSON, C. H.; FEWER, D. P.; HUGHES, A. H.; MCCADDEN, C. A.; PARRA, J.; SOLDATOU, S.; RUDOLF, J. D.; JANSSEN, E. M. L.; DUNCAN, K. R.; LININGTON, R. G. The Natural Products Atlas 2.0: A database of microbially-derived natural products. **Nucleic Acids Research**, v. 50, n. D1, 2022.

VANDERMOLLEN, K. M.; RAJA, H. A.; EL-ELIMAT, T.; OBERLIES, N. H. Evaluation of culture media for the production of secondary metabolites in a natural products screening program. **AMB Express**, v. 3, p. 1–7, 2013.

VECCHI, V.; BARERA, S.; BASSI, R.; DALL'OSTO, L. **Potential and challenges of improving photosynthesis in algae**. [S. l.: s. n.], 2020.

VIEIRA, R.; DE SOUSA, K. A.; MONTEIRO, A. F.; PINTO, L. S.; CASTRO-GAMBOA, I. Induction of metabolic variability of the endophytic fungus *Xylaria* sp. by OSMAC approach and experimental design. **Archives of Microbiology**, v. 203, n. 6, 2021.

VILLA, F. A.; GERWICK, L. Marine natural product drug discovery: Leads for treatment of inflammation, cancer, infections, and neurological disorders. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 32, n. 2, p. 228–237, 2010.

VRABL, P.; SCHINAGL, C. W.; ARTMANN, D. J.; HEISS, B.; BURGSTALLER, W. Fungal Growth in Batch Culture – What We Could Benefit If We Start Looking Closer. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, 2019.

WALACH, J.; FILZMOSER, P.; HRON, K. Data Normalization and Scaling: Consequences for the Analysis in Omics Sciences. *Em: COMPREHENSIVE ANALYTICAL CHEMISTRY*. 2018. v. 82.

WALSH, C. T.; FISCHBACH, M. A. Natural products version 2.0: Connecting genes to molecules. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 8, p. 2469–2493, 2010.

WANG, M.; CARVER, J. J.; PHELAN, V. V.; SANCHEZ, L. M.; GARG, N.; PENG, Y.; NGUYEN, D. D.; WATROUS, J.; KAPONO, C. A.; LUZZATTO-KNAAN, T.; PORTO, C.; BOUSLIMANI, A.; MELNIK, A. V.; MEEHAN, M. J.; LIU, W. T.; CRÜSEMAN, M.; BOUDREAU, P. D.; ESQUENAZI, E.; SANDOVAL-CALDERÓN, M.; KERSTEN, R. D.; PACE, L. A.; QUINN, R. A.; DUNCAN, K. R.; HSU, C. C.; FLOROS, D. J.; GAVILAN, R. G.; KLEIGREWE, K.; NORTHERN, T.; DUTTON, R. J.; PARROT, D.; CARLSON, E. E.; AIGLE, B.; MICHELSEN, C. F.; JELSBK, L.; SOHLENKAMP, C.; PEVZNER, P.; EDLUND, A.; MCLEAN, J.; PIEL, J.; MURPHY, B. T.; GERWICK, L.; LIAW, C. C.; YANG, Y. L.; HUMPF, H. U.; MAANSSON, M.; KEYZERS, R. A.; SIMS, A. C.; JOHNSON, A. R.; SIDEBOTTOM, A. M.; SEDIO, B. E.; KLITGAARD, A.; LARSON, C. B.; BOYA, C. A. P.; TORRES-MENDOZA, D.; GONZALEZ, D. J.; SILVA, D. B.; MARQUES, L. M.; DEMARQUE, D. P.; POCIUTE, E.; O'NEILL, E. C.; BRIAND, E.; HELFRICH, E. J. N.; GRANATOSKY, E. A.; GLUKHOV, E.; RYFFEL, F.; HOUSON, H.; MOHIMANI, H.; KHARBUSH, J. J.; ZENG, Y.; VORHOLT, J. A.; KURITA, K. L.; CHARUSANTI, P.; MCPHAIL, K. L.; NIELSEN, K. F.; VUONG, L.; ELFEKI, M.; TRAXLER, M. F.; ENGINE, N.; KOYAMA, N.; VINING, O. B.; BARIC, R.; SILVA, R. R.; MASCUCH, S. J.; TOMASI, S.; JENKINS, S.; MACHERLA, V.; HOFFMAN, T.; AGARWAL, V.; WILLIAMS, P. G.; DAI, J.; NEUPANE, R.; GURR, J.; RODRÍGUEZ, A. M. C.; LAMSA, A.; ZHANG, C.; DORRESTEIN, K.; DUGGAN, B. M.; ALMALITI, J.; ALLARD, P. M.; PHAPALE, P.; NOTHIAS, L. F.; ALEXANDROV, T.; LITAUDON, M.; WOLFENDER, J. L.; KYLE, J. E.; METZ, T. O.; PERVEY, T.; NGUYEN, D. T.; VANLEER, D.; SHINN, P.; JADHAV, A.; MÜLLER, R.; WATERS, K. M.; SHI, W.; LIU, X.; ZHANG, L.; KNIGHT, R.; JENSEN, P. R.; PALSSON, B.; POGLIANO, K.; LININGTON, R. G.; GUTIÉRREZ, M.; LOPES, N. P.; GERWICK, W. H.; MOORE, B. S.; DORRESTEIN, P. C.; BANDEIRA, N. Sharing and community curation of mass spectrometry data with Global Natural Products Social Molecular Networking. **Nature Biotechnology**, v. 34, n. 8, 2016.

WANG, M. H.; LI, X. M.; LI, C. S.; JI, N. Y.; WANG, B. G. Secondary metabolites from *Penicillium pinophilum* SD-272, a marine sediment-derived fungus. **Marine Drugs**, v. 11, n. 6, 2013.

WANG, H.; LIU, Z.; DUAN, F.; CHEN, Y.; QIU, K.; XIONG, Q.; LIN, H.; ZHANG, J.; TAN, H. Isolation, identification, and antibacterial evaluation of endophytic fungi from Gannan navel orange. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, 2023.

WANG, B.; SHI, Z.; WEBER, G. F.; KENNEDY, M. A. Introduction of a new critical p value correction method for statistical significance analysis of metabonomics data. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 405, n. 26, 2013.

WEHRENS, R.; HAGEMAN, J. A.; VAN EEUWIJK, F.; KOOKE, R.; FLOOD, P. J.; WIJNKER, E.; KEURENTJES, J. J. B.; LOMMEN, A.; VAN EEKELEN, H. D. L. M.; HALL, R. D.; MUMM, R.; DE VOS, R. C. H. Improved batch correction in untargeted MS-based metabolomics. **Metabolomics**, v. 12, n. 5, 2016.

WELLS, M. L.; POTIN, P.; CRAIGIE, J. S.; RAVEN, J. A.; MERCHANT, S. S.; HELLIWELL, K. E.; SMITH, A. G.; CAMIRE, M. E.; BRAWLEY, S. H. **Algae as nutritional and functional food sources: revisiting our understanding**. 2017.

WENDT, L.; SIR, E. B.; KUHNERT, E.; HEITKÄMPER, S.; LAMBERT, C.; HLADKI, A. I.; ROMERO, A. I.; LUANGSA-ARD, J. J.; SRIKITIKULCHAI, P.; PERŠOH, D.; STADLER, M. **Resurrection and emendation of the Hypoxylaceae, recognised from a multigene phylogeny of the Xylariales**. [S. l.: s. n.] 2018.v. 17.

WICHARD, T.; BEEMELMANN, C. **Role of Chemical Mediators in Aquatic Interactions across the Prokaryote–Eukaryote Boundary**. 2018.

WINYAKUL, C.; PHUTDHAWONG, W.; TAMDEE, P.; SIRIRAK, J.; TAECHOWISAN, T.; PHUTDHAWONG, W. S. 2,5-Diketopiperazine Derivatives as Potential Anti-Influenza (H5N2) Agents: Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking Study. **Molecules**, v. 27, n. 13, 2022.

WORLEY, B.; POWERS, R. Multivariate Analysis in Metabolomics. **Current Metabolomics**, v. 1, n. 1, p. 92–107, 2012.

WU, M. Der; CHEN, J. J.; CHENG, M. J. Constituents from the Endophytic Fungus of *Annulohyphoxylon nitens*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 59, n. 6, p. 1154–1156, 2023.

WU, T. S.; DUNCAN, J.; TSAO, S. W.; CHANG, C. J.; KELLER, P. J.; FLOSS, H. G. Biosynthesis of the ansamycin antibiotic ansatrienin (mycotrienin) by *Streptomyces collinus*. **Journal of Natural Products**, v. 50, n. 1, 1987.

WU, J.; XI, Y.; LI, G.; ZHENG, Y.; WANG, Z.; WANG, J.; FANG, C.; SUN, Z.; HU, L.; JIANG, W.; DAI, L.; DONG, J.; QIU, P.; ZHAO, M.; YAN, P. Hydroazulene Diterpenes from a Dictyocha Brown Alga and Their Antioxidant and Neuroprotective Effects against Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. **Journal of Natural Products**, v. 84, n. 4, 2021.

WU, J. S.; YAO, G. S.; SHI, X. H.; REHMAN, S. U.; XU, Y.; FU, X. M.; ZHANG, X. L.; LIU, Y.; WANG, C. Y. Epigenetic Agents Trigger the Production of Bioactive Nucleoside Derivatives and Bisabolane Sesquiterpenes From the Marine-Derived Fungus *Aspergillus versicolor*. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, n. January, p. 1–9, 2020.

- XIANG-YANG, L.; SHI-ZHONG, Y.; MU, B. Z. Isolation and characterization of a C12-lipopeptide produced by *Bacillus subtilis* HSO 121. **Journal of Peptide Science**, v. 14, n. 7, 2008.
- XIAO, Z.; LIN, S. O. E.; TAN, C.; LU, Y.; HE, L.; HUANG, X.; SHE, Z. Asperlones a and B, dinaphthalenone derivatives from a mangrove endophytic fungus *Aspergillus* sp. 16-5C. **Marine Drugs**, v. 13, n. 1, 2015.
- YANG, C. P. H.; HORWITZ, S. B. Taxol®: The first microtubule stabilizing agent. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 8, 2017.
- YANG, L. H.; MIAO, L.; LEE, O. O.; LI, X.; XIONG, H.; PANG, K. L.; VRIJMOED, L.; QIAN, P. Y. Effect of culture conditions on antifouling compound production of a sponge-associated fungus. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 74, n. 6, 2007.
- YANG, Q.; YAN, D.; SONG, Y.; ZHU, S.; HE, Y.; HAN, Z.; WANG, D.; JI, T.; ZHANG, Y.; XU, W. Whole-genome analysis of coxsackievirus B3 reflects its genetic diversity in China and worldwide. **Virology Journal**, v. 19, n. 1, 2022.
- YI, L.; DONG, N.; YUN, Y.; DENG, B.; REN, D.; LIU, S.; LIANG, Y. Chemometric methods in data processing of mass spectrometry-based metabolomics: A review. **Analytica Chimica Acta**, v. 914, 2016.
- YIN, Z.; DICKSCHAT, J. S. **Engineering fungal terpene biosynthesis**. 2022.
- YOON, H. S.; ADARSHAN, S.; SIVARANJANI, V.; SREE, S.; MUTHURAMALINGAM, P.; NAMBIAR, K. S.; SEVANAN, M.; SATISH, L.; VENKIDASAMY, B.; JEELANI, P. G.; SHIN, H. Understanding Macroalgae: A Comprehensive Exploration of Nutraceutical, Pharmaceutical, and Omics Dimensions. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/plants13010113>.
- YU, W.; PEI, R.; ZHANG, Y.; TU, Y.; HE, B. **Light regulation of secondary metabolism in fungi**. 2023.
- ZDRAZIL, B.; FELIX, E.; HUNTER, F.; MANNERS, E. J.; BLACKSHAW, J.; CORBETT, S.; DE VEIJ, M.; IOANNIDIS, H.; LOPEZ, D. M.; MOSQUERA, J. F.; MAGARINOS, M. P.; BOSC, N.; ARCILA, R.; KIZILÖREN, T.; GAULTON, A.; BENTO, A. P.; ADASME, M. F.; MONECKE, P.; LANDRUM, G. A.; LEACH, A. R. The ChEMBL Database in 2023: a drug disco very platform spanning multiple bioactivity data types and time periods. **Nucleic Acids Research**, v. 52, n. D1, 2024.
- ZHANG, C.; FENG, S.; ZHANG, L.; REN, Z. A new cytotoxic steroidal saponin from the rhizomes and roots of *Smilax scobinicaulis*. **Natural Product Research**, v. 27, n. 14, 2013.
- ZHANG, P.; LI, X.; WANG, B. G. **Secondary Metabolites from the Marine Algal-Derived Endophytic Fungi: Chemical Diversity and Biological Activity**. [S. l.: s. n.], 2016a.

ZHANG, P.; LI, X.; WANG, B. G.; SCIENCE, M. Secondary Metabolites from the Marine Algal-Derived Endophytic Fungi: Chemical Diversity and Biological Activity. **Planta Medica**, v. 82, n. 9–10, p. 832–842, 2016b.

ZHAO, D. L.; WANG, H. S.; GAO, L. W.; ZHANG, P. Tennesenoid A, an Unprecedented Steroid–Sorbicillinoid Adduct From the Marine-Derived Endophyte of *Aspergillus* sp. Strain 1022LEF. **Frontiers in Marine Science**, v. 9, 2022.

ZHAO, H. G.; WANG, M.; LIN, Y. Y.; ZHOU, S. L. Optimization of culture conditions for penicilazaphilone C production by a marine-derived fungus *Penicillium sclerotiorum* M-22. **Letters in Applied Microbiology**, v. 66, n. 3, p. 222–230, 2018.