

Importância dos metabólitos secundários produzidos por actinobactérias

Importance of secondary metabolites produced by actinobacteria

Fernanda Costa Rosa¹; Alexya Gonçalves Mota²; Barbara Lima de Almeida²; Gessiane dos Santos de Souza³; Maria Carvalho Araújo⁴; Maycon Henrique Franzoi Melo²; Amanda Silva dos Santos Aliança^{4,5}; Rita de Cássia Miranda de Mendonça^{1,2,4}

¹Pós-Graduação Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia Legal, UFMA, São Luís, MA, Brasil.

²Pós Graduação em Meio Ambiente, Universidade Ceuma, São Luís, MA, Brasil.

³Graduação em Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís, MA, Brasil.

⁴Pós Graduação em Biologia Microbiana, Universidade Ceuma, São Luís, MA, Brasil.

⁵Pós Graduação em Gestão de Programas em Serviço de Saúde, Universidade Ceuma, São Luís-MA, Brasil.

Resumo

Este artigo consiste em uma revisão de literatura sobre os aspectos mais relevantes das actinobactérias e seus bioprodutos. As actinobactérias são bactérias Gram-positivas com propriedades morfológicas de células fúngicas (micélio aéreo e vegetativo) e bacteriana. São amplamente distribuídas na natureza, sendo comumente isoladas de solo, água, sedimentos, plantas, plantas em decomposição, nódulos de raízes, lodo ativado, fezes de animais e produtos alimentícios; além de estarem distribuídas em habitats aquáticos e ambientes extremos como áreas congeladas, solos desérticos e zonas abissais, lugares considerados ideais para que os microrganismos produzam metabólitos secundários. Cerca de mais de 23.000 metabólitos microbianos são conhecidos, dos quais 32% são produzidos por actinomicetos. Os metabólitos secundários podem ser utilizados como modelo para síntese e semi-síntese de moléculas bioativas de amplo espectro e baixa toxicidade. Portanto, são diversas as aplicações esperadas para as actinobactérias, e cada vez mais a utilização de compostos bioativos, de origem natural, para o tratamento de diversas doenças, são incorporados na indústria farmacêutica. Entretanto, as actinobactérias ainda são pouco estudadas, principalmente as endofíticas, necessitando de mais pesquisas na área, pois a literatura ainda carece de estudos aprofundados dentro desse tema.

Palavras-chave: Streptomyces; Metabólitos secundários; Endofíticos.

Autor correspondente:

Rita de Cássia Miranda de Mendonça

E-mail: rita.miranda@ceuma.br

Fonte de financiamento:

Não se aplica

Parecer CEP

Não se aplica

Procedência:

Não encomendado

Avaliação por pares:

Externa

Recebido em: 14/06/2023

Aprovado em: 31/07/2023

Como citar: Rosa FC, Mota AG, Almeida BL, Souza GS, Mendonça RCM. Importância dos metabólitos secundários produzidos por actinobactérias. RCS Revista Ciências da Saúde - CEUMA, 2023;1(1):72-87. <https://doi.org/10.61695/rcs.v1i1.6>

Abstract

This article consists of a literature review on the most relevant aspects of actinobacteria and their bioproducts. Actinobacteria are Gram-positive bacteria with morphological properties of fungal (aerial and vegetative mycelium) and bacterial cells. They are widely distributed in nature, being commonly isolated from soil, water, sediments, plants, decaying plants, root nodules, activated sludge, animal feces and food products; in addition to being distributed in aquatic habitats and extreme environments such as frozen areas, desert soils and abyssal zones, places considered ideal for microorganisms to produce secondary metabolites. About more than 23,000 microbial metabolites are known, of which 32% are produced by actinomycetes. Secondary metabolites can be used as a model for the synthesis and semi-synthesis of bioactive molecules with a broad spectrum and low toxicity. Therefore, there are several expected applications for actinobacteria, and increasingly the use of bioactive compounds, of natural origin, for the treatment of various diseases, are incorporated in the pharmaceutical industry. However, actinobacteria are still little studied, especially the endophytic ones, requiring more research in the area, as the literature still lacks in-depth studies on this theme.

Keywords: Streptomyces; Secondary metabolites; Endophytes.

INTRODUÇÃO

O uso de plantas no tratamento e na cura de enfermidades é uma das práticas mais antigas de países como China, Grécia, Egito e Índia (Ávila *et al.*, 2020). Por essa razão, a Organização Mundial da Saúde (OMS) relata que 80% da população de alguns países asiáticos e africanos fazem uso de medicamentos oriundos de plantas para tratamento de alguma doença (WHO, 2002; Chen *et al.*, 2016).

No Brasil, existe uma forte influência das culturas africanas e indígenas no que diz respeito à utilização de plantas medicinais e seus princípios ativos, a exemplo da população ribeirinha, que traz herança indígena sobre o conhecimento da flora e fauna regional, utilizando as ervas locais a partir desse conhecimento transmitido de geração em geração. Já a influência africana se deu por meio da importação de plantas trazidas de sua terra natal, utilizadas em rituais religiosos (Linhares; Rodrigues, 2015; Monteiro; Brandelli, 2017).

Esses fatores culturais podem estar diretamente relacionados ao baixo acesso dessa população (ribeirinha) aos medicamentos convencionais (Araújo, 2016), diferente da população que vive em grandes cidades, que fazem uso das plantas como forma complementar aos fármacos industriais (Oliveira, 2010). Para os pesquisadores existem outros fatores importantes que levaram ao aumento repentino das demandas da população, como a toxicidade e os efeitos adversos dos medicamentos convencionais; esses também são fatores que levaram ao aumento no número de fabricantes de medicamentos fitoterápicos e na redução do uso de drogas químicas (Parada; Marguet; Vallejo, 2017).

Dentro desse contexto, no Brasil 80% das pessoas utilizam produtos oriundos de plantas medicinais, resultado desse conhecimento popular sobre as espécies nativas, principalmente da Amazônia que apresenta grande potencial biotecnológico, por deter uma grande variedade de ambientes e um enorme potencial de recursos naturais (Phen *et al.*, 2016; Pádua, 2018). Esse

potencial encontra-se nas mais diversas espécies das famílias botânicas encontradas na região e são de grande importância (Monteiro; Brandelli, 2017; Dardengo *et al.*, 2021).

Algumas famílias de plantas da região amazônica podem ser citadas: Malvaceae, Asteraceae, Lamiaceae, Arecaceae, Fabaceae, Rubiaceae, Amaranthaceae, Passifloraceae, Phyllanthaceae, Sapotaceae e Myrtaceae (Trevisan *et al.*, 2011; Viana *et al.*, 2011; Ávila *et al.*, 2020), as quais são ricas fontes de compostos que podem ser usados para desenvolver a síntese de drogas (Parada; Marguet; Vallejo, 2017) dessa forma, são utilizadas várias partes das plantas, como semente, raiz, folha, fruto, casca, flor ou mesmo a planta toda, produzindo ações sinérgicas. Nessas diferentes partes das plantas, certos materiais são produzidos e armazenados, sendo referidos como compostos ativos (substâncias), que têm efeitos fisiológicos sobre os organismos vivos. Entretanto, as plantas são vulneráveis a fatores de estresse abiótico, fazendo com que seu crescimento e a produção dessas substâncias sejam afetados de forma negativa (Lora; Homaza; Herrero, 2016; Ogbe; Finnie; Van Staden, 2020).

Os fatores abióticos são fundamentais para a produção de compostos, crescimento e desenvolvimento das plantas, e diferentes espécies de plantas requerem condições ambientais ótimas de sobrevivência (Bhatla; Tripathi, 2014). Assim, a exposição à estresses ambientais e abióticos como, estresse salino, alta e baixa temperatura, seca, alta e baixa intensidade de luz, falta de nutrientes, ozônio e radiação UV (Wani *et al.*, 2008; Gosal *et al.*, 2009; Ogbe; Finnie; Van Staden, 2020), induz várias mudanças fisiológicas e altera a composição química da planta (Wang; Frei, 2011).

Para combater esses estresses, as plantas utilizam algumas estratégias, como produzir compostos de baixa massa molecular chamados metabólitos secundários, exemplo: quinonas, antocianinas, fenólicos, flavonoides, alcaloides, lignanas, esteroides, terpenoides, glucosinolatos, ácido betulínico, rutina, ácido clorogênico e trigonelina. Esses fitoquímicos desempenham papéis importantes nas interações das plantas com o ambiente, para ajuste, adaptação e defesa (Ramakrishna; Ravishanka, 2011; Ogbe; Finnie; Van Staden, 2020).

Além das funções citadas, os metabólitos secundários também contribuem para os odores, sabores e cores específicos das plantas (Qiu *et al.*, 2015) são fontes únicas de aditivos alimentares e produtos farmacêuticos industrialmente importantes (Ramakrishna; Ravishanka, 2011; Tungmunnithum *et al.*, 2018). Dessa forma, vale ressaltar que as plantas também contam com a contribuição de microrganismos que fornecem condições adequadas para sobreviverem ao estresse do meio ambiente (Ojeda, 2017; Petrini, 1991).

Esses microrganismos que habitam o interior das plantas, são chamados de endofíticos. São fungos e bactérias que se diferem dos epífitos (que vivem na superfície dos vegetais), e dos fitopatógenos (que causam doenças), devido ao fato de colonizarem tecidos saudáveis de partes da planta, em algum tempo do seu ciclo de vida, sem lhes causar danos, além de serem responsáveis por transformações no solo relacionadas com a nutrição e saúde das plantas (Kennedy, 1999; Passari *et al.*, 2015; Ojeda, 2017; Pasrija *et al.*, 2022).

Quase todas as espécies vegetais investigadas em pesquisas apresentam microrganismos endofíticos e, portanto, acredita-se que muitas das propriedades medicinais de algumas plantas podem estar relacionadas a eles, sugerindo que as propriedades terapêuticas de uma planta podem estar na interação entre ambos (Poli *et al.*, 2012; Specian *et al.*, 2014).

Este artigo consiste em uma revisão de literatura sobre os aspectos mais relevantes das actinobactérias endofíticas.

MICRORGANISMOS ENDOFÍTICOS

Com base em mais de uma década de pesquisa, pode-se afirmar que bilhões de espécies de plantas em ecossistemas naturais são hospedeiras de milhares de microrganismos endofíticos, fazendo desse grupo um dos recursos naturais inexplorados mais significativos para a bioprospecção de metabólitos secundários (Rashmi; Kushveer; Sarma, 2019; Manganyi; Ateba, 2020; Theodoro, 2022).

Os endofíticos podem ser divididos em dois grupos distintos (sistêmicos ou não sistêmicos) com base em sua biologia, modo de propagação, evolução e taxonomia. Endofíticos sistêmicos ou verdadeiros são aqueles que residem nos tecidos vegetais, mantêm interações com o hospedeiro, são assintomáticos e são normalmente encontrados dentro da planta sob todos os tipos de condições; já os não sistêmicos ou transitórios são aqueles que passam uma parte do seu ciclo de vida dentro dos tecidos da planta hospedeira, sem produzir sintomas de infecção (Botella; Diez, 2011; Wani *et al.*, 2015; Ogbe; Finnie; Van Staden, 2020). Nesses casos os endofíticos podem ser fungos ou bactérias, e ambos têm disso bastante estudados nos últimos anos (Soares, 2011).

Os fungos endofíticos têm recebido mais atenção por se tratarem de fontes primárias para materiais como borracha natural, corantes, aromas, suplementos naturais e fármacos (Nomura; Ogita; Kato, 2018), além de apresentarem grande importância no que diz respeito à adaptação das plantas em condições extremas, como já comentado anteriormente (Canuto *et al.*, 2012).

Entretanto, os endofíticos procarióticos também possuem reconhecimento por seus potenciais na produção de metabólitos de interesse econômico (Pádua, 2018) com diversas atividades comprovadas, como antifitopatogênica (Mello *et al.*, 2010; Sousa *et al.*, 2013), antimicrobiana (Jalgaonwala; Mohite; Mahajan, 2011; Selim *et al.*, 2011; Zanardi *et al.*, 2012; Banhos *et al.*, 2014; Mapperson *et al.*, 2014), antibacteriana (Ding *et al.*, 2011; Rodrigues *et al.*, 2018), antitumoral (Silva 2018) e antidiabetes (Qiu *et al.*, 2015).

Os artigos científicos também têm relatado de que forma o crescimento dos microrganismos endofíticos, em suas plantas hospedeiras, é favorecido; sendo enfatizado o papel dos fatores ambientais incluindo temperatura, natureza do solo, umidade, tipo de planta, etc. (Strobel; Daisy, 2003; Ayswaria; Vasu; Krishna, 2020).

O clima influencia na diversidade microbiana, sendo mais propício o aparecimento de microrganismos endofíticos em regiões tropicais e temperadas, produzindo um maior número de metabólitos, consequência da exposição do hospedeiro à uma maior biodiversidade (Strobel; Daisy, 2003; Rodrigues; Duarte-Almeida. Pires, 2010; Fernandes, 2019); outra influência é o local e o tipo de espécie vegetal, um exemplo são as plantas lenhosas, as quais a maioria das cepas de endofíticos são isoladas (Kaewkla; Franco, 2013; Proença *et al.*, 2017).

De modo geral, as pesquisas com endofíticos têm aumentado não só a nível de conhecimento sobre a relação mutualística com a planta, mas principalmente com relação aos avanços biotecnológicos, resultando em pesquisas voltadas para a produção de novos compostos com atividade antimicrobiana e utilizados na biorremediação, a partir dos seus metabólitos secundários (Sharma; Kumar, 2021). Paralelamente à produção desses compostos bioativos, muitos endofíticos apresentam uma habilidade natural e de grande importância: degradar xenobióticos; ou seja, compostos estranhos a um organismo ou sistema biológico (pesticidas) (Villas Boas *et al.*, 2020). Essa habilidade, resistência a metais tóxicos e degradação de compostos orgânicos, se deve à exposição a diversos compostos no nicho planta-solo, e tem sido investigada para fins de fitorremediação (Ryan *et al.*, 2008).

As pesquisas sobre biorremediação sugerem que os endofíticos procariontes, evoluíram com sucesso para o ambiente contaminado por metais pesados e desenvolveram respostas imunes como biomagnificação (magnificação trófica - acúmulo progressivo de substâncias de um nível trófico para outro). Na presença de metais inorgânicos (como Fe, As, Pb, Cu, Mn, Cd e Mg) os endofíticos usam uma série de mecanismos, como biotransformação, extrusão, uso de enzimas, produção de exopolissacarídeos (EPS) e síntese de metalotioneína para resistir à toxicidade do

metal (Singh *et al.*, 2017; Sharma; Kumar, 2021). Assim, a tolerância ao estresse mediada por bactérias endofíticas é considerada a técnica mais bem sucedida para biorremediação, porque é aceitável e viável tanto ambientalmente quanto economicamente, podendo diminuir o acúmulo dos metais pesados, em diferentes ecossistemas (Tiwari; Lata, 2018; Rogowska *et al.*, 2020).

Portanto, são diversas as aplicações esperadas para os microrganismos endofíticos, desde a utilização como agentes no controle biológico de pragas e de ervas daninhas até a obtenção de metabólitos secundários com potencial terapêutico (Pearce, 1997; Maciel *et al.*, 2002; Peng, *et al.*, 2015; Singh *et al.*, 2017; Theodoro, 2022).

Metabólitos Secundários

Os microrganismos produzem metabólitos secundários em uma fase tardia de seu ciclo de crescimento. Acredita-se que o esgotamento dos nutrientes e o declínio na velocidade de crescimento geram sinais que produzem uma cascata de eventos regulatórios, conduzindo a diferenciação química (metabolismo secundário). O sinal é uma pequena molécula indutora de baixo peso molecular que se une a uma proteína reguladora que impede o metabolismo secundário durante o crescimento. Estes sinais ativam provavelmente um “gene maestro” que atua a nível de tradução, o qual codifica para um tRNA raro e para um fator de transcrição positivo. Ou seja, enquanto houver crescimento exponencial e excesso de nutrientes, essa regulação impede o metabolismo secundário (Graefe, 1989; Demain, 1999; Álvarez, 2011).

Sendo assim, é importante enfatizar que os metabólitos secundários não são necessários para o crescimento do microrganismo que os produz, porém em estado natural suas funções se encontram ligadas a sobrevivência da espécie e tem demonstrado grande potencial para a saúde humana e animal (Ruiz *et al.*, 2010). Cada metabólito secundário é produzido por um grupo muito reduzido de microrganismos; geralmente são produzidos como misturas de produtos relacionados quimicamente entre si, e a produção pode se perder facilmente por mutação espontânea (Demain; Fang, 2001; Álvarez, 2011). Entre os microrganismos produtores desses compostos mencionados, as bactérias e os fungos produzem uma gama diversificada de pequenas moléculas bioativas, produzidas principalmente pela ativação de clusters de genes crípticos que não são ativos em condições normais e, assim, a expressão desses clusters seria útil na exploração da diversidade química de microrganismos (O'brien; Wright, 2011; Pettit, 2011).

Esta grande variedade de compostos produzidos na natureza se vê refletida em cerca de mais de 23.000 metabólitos microbianos conhecidos, dos quais 42% são produzidos por fungos,

32% por actinomicetos (bactérias com características morfológicas de células fúngicas) e o restante produzidos por outros grupos de bactérias (Lazzarini *et al.*, 2000). Os metabólitos secundários podem também ser utilizados como modelo para síntese e semi-síntese de moléculas bioativas de amplo espectro e baixa toxicidade (Demain, 2006; Gullo *et al.*, 2006; Chagas, 2013).

Dentro dos metabólitos secundários de importância farmacológica e biotecnológica, os antibióticos são os mais visados, sendo 75% deles produzidos por actinomicetos. Os outros metabólitos secundários são toxinas, vitaminas, intermediários metabólicos, feromônios, inibidores enzimáticos, agentes imunomoduladores, antagonistas e agonistas de receptores, alcaloides, pesticidas, agentes antitumorais, giberelinas e pigmentos (Demain; Fang, 2001; Challis; Hopwood 2003; Álvarez, 2011). Por essa razão inúmeras pesquisas já relataram várias atividades atribuídas aos microrganismos endofíticos produtores de metabólitos secundários.

A descoberta da produção de metabólitos secundários por parte dos endofíticos se estabeleceu principalmente com o filo Actinomicetos, um grupo de bactérias gram-positivas, como o gênero *Streptomyces*, que desempenham papel fundamental nos campos da medicina humana e seus setores de biotecnologia ao longo das últimas décadas (Barka *et al.*, 2016; Kim, 2021). Algumas espécies como *Streptomyces griseus*, são excepcionais produtoras de antibióticos, sendo relatada a produção de pelo menos 40 antibióticos diferentes (Ávarez, 2011).

Actinobactérias

As actinobactérias são bactérias Gram-positivas com propriedades morfológicas de células fúngicas (micélio aéreo e vegetativo) e bacteriana (Ayswaria; Vasu; Krishna, 2020). A diferenciação morfológica desse grupo envolve a formação de uma camada de hifas que podem se diferenciar em uma cadeia de esporos, quando um esporo encontra condições favoráveis de temperatura, nutrientes e umidade, o tubo germinativo é formado e as hifas se desenvolvem (Procópio *et al.*, 2012).

Actinobactérias são amplamente distribuídas na natureza, sendo comumente isoladas de solo, água, sedimentos, plantas, plantas em decomposição, nódulos de raízes, lodo ativado, fezes de animais e produtos alimentícios, formam uma população estável e persistente em vários ecossistemas, principalmente em solos alcalinos secos (Veiga; Esparis; Fabregas, 1983; Mccarthy; Williams, 1990). Kennedy (1999) em seus estudos, afirmou que 30% da população total de microrganismos no solo correspondem aos actinomicetos, e Iwai; Takahashi (1992) relataram que 80% dos actinomicetos do solo ocorrem na camada mais superficial (0-10cm), diminuindo

progressivamente com a profundidade. Além de estarem distribuídas em habitats aquáticos e ambientes extremos como áreas congeladas, solos desérticos e zonas abissais (Pathom-Aree *et al.*, 2006; Okoro *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2018).

Entre suas características particulares estão o alto conteúdo de Guanina e Citosina (G+C), a porcentagem de G+C é a mais alta que qualquer bactéria; apresentam ainda um odor típico de solo úmido, em decorrência da produção de geosmina (Soares, 2011; Álvarez, 2011; Ojeda, 2017; Ayswaria; Vasua; Krishnab, 2020); são capazes de degradar muitas substâncias complexas e consequentemente cumprem um papel muito importante na química do solo; apresentam uma alta atividade metabólica; e produzem terpenóides, pigmentos e enzimas extracelulares (Sharma *et al.*, 2005; Silva; Silva; Silva, 2022).

São microrganismos aeróbios de modo geral, mas alguns gêneros são facultativos ou anaeróbios obrigatórios. Metabolicamente podem ser autotróficos, heterotróficos, quimiotróficos ou fototróficos (Kennedy, 1999). Apresentam colônias lisas, duras, coriáceas ou secas, de diferentes colorações como brancas, rosas, laranjas, verdes, cinzas, entre outras (Ezzyani *et al.*, 2004; Soares, 2011).

A propriedade mais notável é o grau em que produzem antibióticos. Está comprovado que mais de 500 substâncias antibióticas distintas são produzidas por elas, as quais têm múltiplas aplicações em medicina, veterinária e agricultura (Challis; Hopwood, 2003; Álvarez, 2011). Algumas espécies são excepcionais produtoras de antibióticos, como por exemplo *Streptomyces griseus*, que produz pelo menos 40 antibióticos diferentes (Álvarez, 2011); e os gêneros predominantes deste grupo são *Nocardia*, *Streptomyces* e *Micromonospora*. (Silva; Silva; Silva, 2022).

Os actinomicetos são responsáveis especificamente pela decomposição de polímeros complexos como lignocelulose e quitina; do antagonismo com fungos do solo, a partir da fixação simbiótica de nitrogênio (Zaitlin *et al.*, 2004); e pela produção de antibióticos e substâncias biologicamente ativas (Takefumi *et al.*, 2005). Eles desempenham um papel importante na formação de agregados estáveis no solo, construindo uma estrutura de macro poros que permite a penetração de água e ar, evitando a erosão (Fritz *et al.*, 2003). Além disso, são importantes na formação e manutenção da diversidade de plantas e na estrutura das comunidades vegetais (Xin *et al.*, 2005; Cardona; Arcos; Murcia, 2005). Apesar de muitas actinobactérias viverem em harmonia com as plantas, algumas podem apresentar patogenicidade em plantas e humanos como os gêneros *Actinomadura*, *Mycobacterium*, *Clavibacter* e *Curtobacterium* (Ventura *et al.*, 2007; Goodfellow, 2012; Silva, 2018).

Os estudos com actinobactérias aumentam cada vez mais devido ao registro de mais de 10.000 compostos bioativos já produzidos. Destes, 75% são produzidos pelo gênero *Streptomyces*, sendo reportado como fonte de antibióticos antifúngicos, antivirais, herbicidas, imunossuppressores e agentes antitumorais (Newman; Reynolds, 2005; Olano *et al.*, 2009; Goodfellow; Fiedler, 2010). Os 25% restantes de compostos bioativos foram isolados de actinomicetos raros, ou seja, gêneros isolados em menor frequência (Gos *et al.*, 2017; Silva; Silva; Silva, 2022).

Potencial biotecnológico de actinobactérias

Quando se fala em aplicações biotecnológicas, os actinomicetos são potencialmente úteis na agricultura, na indústria alimentícia e farmacêutica. Podem ser utilizados como vetores para introdução de genes de interesse nas plantas (Fahey, 1988; Murray *et al.*, 1992), como agentes inibidores de pragas e patógenos (Volksch *et al.*, 1992; Hallmann; Sikora, 1996) e como fontes de metabólitos secundários de interesse clínico.

Utilização de enzimas

Outras aplicações biotecnológicas dos actinomicetos são a utilização de enzimas e a busca por novos agentes antimicrobianos. O papel das enzimas em muitos processos vem desde a Grécia antiga, onde se utilizava as enzimas de microrganismos na produção de álcool, em bebidas e na produção de queijos (Demirijian *et al.*, 2001). Atualmente os microrganismos e suas enzimas são usados em atividades biotecnológicas como hidrólise de polímeros, síntese de compostos, descontaminação de solos, entre outras (Cherry; Fidantsef, 2003). Entre as várias enzimas de importância industrial destacam-se: amilases (*Nocardia* e *Streptomyces*) (Vigal *et al.*, 1991), esterases, lipases, pectinases, proteases (*Streptomyces*) (Rodrigues, 2006) e celulases (*Microbispora*, *Streptomyces*, *Thermoactinomyces* e *Thermomonospora*) (Yazdii *et al.*, 2000; Tuncer *et al.*, 2004). Esta última, onde os Actinomicetos são um dos grupos mais investigados para sua produção, permite o uso na clarificação de sucos de frutas, extração de sucos, óleo de sementes, no processamento de ração animal para melhorar a digestibilidade de animais monogástricos, em detergentes com funções de amaciantes, estonação de jeans, no pré tratamento da biomassa que contém celulose e no pré-tratamento de resíduos industriais (Rodrigues, 2006).

Atividade antimicrobiana

A busca por novos agentes antimicrobianos é uma linha de pesquisa muito procurada no

desenvolvimento de novas biotecnologias, uma vez que surgem cada vez mais patógenos resistentes aos antibióticos usados na clínica (Ojeda, 2017). Assim, diversos estudos têm comprovado a ação de endofíticos contra outros microrganismos.

Ding *et al.* (2011) isolaram a bactéria endofítica *Streptomyces* sp. (HKI0595), presente na árvore *Kandelia candel* (situada no continente asiático), a qual produziu compostos conhecidos como xiamicina, indosispeno e sespenina, que apresentaram atividade antibacteriana contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium vaccae* e *Enterococcus faecalis*.

Em outro trabalho realizado por Jalgaonwala; Mohite; Mahajan (2011) foi comprovada a presença de microrganismos endófitos no interior de várias espécies de plantas medicinais nativas da Índia, estes microrganismos apresentaram atividade antifúngica e antibacteriana contra *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Bacillus subtilis*, *S. aureus*, *Aspergillus niger*, *A. avamori*, *Trycoderma konningi*, *Fusarium oxysporium* e *Penicillium fumicalsuri*.

Da mesma forma, vários outros estudos com bactérias endofíticas, no passado, proporcionaram a descoberta de antibióticos e antifúngicos bem conhecidos na atualidade. A anfotericina B, antifúngico produzido pela actinobactéria *Streptomyces nodosus* (Souza *et al.*, 2004; Murphy *et al.*, 2010); assim como a daptomicina, polipeptídeo (isolado de *Streptomyces roseoporus*), tem como microrganismo alvo bactérias Gram-positivas (Tedesco; Rybak, 2004); eritromicina (produzida por *Streptomyces erythreus*), eficiente contra bactérias Gram positivas, atuando na síntese proteica; neomicina (sintetizada por *Streptomyces fradiae*), usada com frequência em infecções de pele, ouvidos e olhos; estreptomicina (produzido por *Streptomyces griseus*) que atua em bactérias Gram negativas aeróbias e certas micobactérias; tetraciclina (produzida por *Streptomyces rimosus*); e a gentamicina (produzida por *Streptomyces tenebrarius*) (Saadaum; Gharaibeh, 2003; Rodrigues, 2006).

Atividade antitumoral e antimalárica

Assim como muitos antimicrobianos, a terapêutica do câncer foi iniciada com um composto obtido a partir de culturas de *Streptomyces*, a actinomycina D. Estima-se que aproximadamente 60% dos agentes antineoplásicos, introduzidos para a terapia do câncer nas últimas décadas, tem origem vegetal e microbiana (Castilho *et al.*, 2002). Dessa forma, os relatos das atividades por *Streptomyces* só aumentam, a exemplo da pesquisa realizada por Silva (2018), onde foi observado que *Streptomyces* sp. CMAA1527 (isolada do continente Antártico) apresentou pronunciada

atividade antiproliferativa *in vitro*, para tumores de mama, pulmão, rim e sistema nervoso central, através da produção de cinerubina B, substância já conhecida e usada em inúmeros fármacos para o tratamento de cânceres. Nesse contexto, substâncias provenientes de microrganismos e plantas estão entre as mais promissoras, representando aproximadamente 60% dos agentes antitumorais aprovados para uso (Silva, 2018).

No início dos anos 2000, essas bactérias, descritas como produtoras de moléculas bioativas de interesse farmacológico, foram alvo de muitas pesquisas. Tratava-se de *Streptomyces* NRRL 30562 isolada da planta trepadeira pássaro negro (*Kennedia nigriscans*); *Streptomyces* sp. NRRL 30566, isolada da folha da samambaia (*Grevillea pteridifolia*), ambas encontradas no Norte da Austrália; e *Streptomyces* sp. MSU-2110 isolada de uma videira (*Monstera* sp.) encontrada na região de Manu na Amazônia peruana. Essas bactérias produziram substâncias com impressionante atividade contra o parasita da malária, *Plasmodium falciparum*, são elas munumbicina A, B, C e D (Castilho *et al.*, 2002); kakadumicina A (Castilho *et al.*, 2003); e coronamicina (Ezra *et al.* 2003).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As pesquisas com microrganismos avançam, e cada vez mais a utilização de compostos bioativos, de origem natural, para o tratamento de diversas doenças, são incorporados na indústria farmacêutica. Entretanto, as actinobactérias ainda são pouco estudadas, principalmente as endofíticas, necessitando de mais pesquisas na área, pois a literatura ainda carece de estudos aprofundados dentro desse tema.

REFERÊNCIAS

- Álvarez AM. Metabólitos secundários de actinomicetos. *In*: Fierro FF.; Onofre, MV. (Orgs). Impacto de la biología molecular y las nuevas tecnologías en el conocimiento de la función celular y sus aplicaciones. Cidade do México: Casa abierta al tiempo/UAM. 2011:27-37.
- Araujo CSF. Potencial antifúngico *in vitro* e *in vivo* de metabólitos bioativos de plantas medicinais do Nordeste. 2016. Dissertação (Mestrado em Biologia de Fungos) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife. 2016.
- Ávila SHO *et al.* Avaliação do conhecimento dos acadêmicos sobre plantas medicinais e fitoterápicos em município da Amazônia Legal. *Revista Eletrônica Interdisciplinar, Barra do Garças*. 2020;12(2).
- Ayswaria RA, Vasu V, Krishna R. Several endophytic species of *Streptomyces* with dynamic metabolites and their meritorious applications: a critical review. *Critical Reviews in Microbiology*. 2020. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2020.1828816>

- Banhos, EF *et al.* Fungos endofíticos de *Myrcia guianensis* na Amazônia brasileira: distribuição e bioatividade. *Revista Brasileira de Microbiologia*. 2014;(45):153-161.
- Barka EA *et al.* Taxonomy, physiology, and natural products of. *American Society for Microbiology*. 2016;(80):1-43. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00019-15>
- Bezerra JD *et al.* Fungos endofíticos da planta medicinal *Bauhinia forficata*: diversidade e potencial biotecnológico. *Revista Brasileira de Microbiologia*. (46):49-57.
- Bhatla R, Tripathi A. O estudo da variabilidade da precipitação e da temperatura em Varanasi. *International Journal Earth Atmospheric Science*. 2014;(1):90-94.
- Botella L, Diez JJ. Diversidade filogenética de endófitos fúngicos em povoamentos espanhóis de *Pinus halepensis*. *Mergulhadores Fúngicos*. 2011; (47):9-18. <https://doi.org/10.1007/s13225-010-0061-1>
- Cafêu MC *et al.* Substâncias antifúngicas de *Xylaria* sp., um fungo endofítico isolado de *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae). *Química Nova*. 2005; 28(6):991-995. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000600011>
- Canuto KM. Fungos endofíticos: perspectiva de descoberta e aplicação de compostos bioativos na agricultura. Fortaleza: Embrapa Agroindústria Tropical. 2012.
- Cardona GI, Arcos AL, Murcia UG. Abundancia de actinomicetes y micorrizas arbusculares en paisajes fragmentados de la Amazonia colombiana. *Agronomía Colombiana*. 2005;23(2):317-326.
- Castilho UF *et al.* Munumbicins, wide spectrum antibiotics produced by *Streptomyces* (NRRL 30562) endophytic on *Kennedia nigriscans*. *Microbiology*.2002;(148):2675-2685. <https://doi.org/10.1099/00221287-148-9-2675>
- Castillo UF *et al.* Kakadumycis, novel antibiotics from *Streptomyces* sp. NRRL 30566, na endophyte of *Grevillea pteridifolia*. *FEMS Microbiology Letters*, 2003;(224):183-190. [https://doi.org/10.1016/S0378-1097\(03\)00426-9](https://doi.org/10.1016/S0378-1097(03)00426-9)
- Chagas, MBO. Fungos endofíticos de *Hancornia speciosa* Gomes: identificação e atividade antimicrobiana. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife. 2013.
- Challis GL, Hopwood DA. Synergy and contingency as driving forces for the evolution of multiple secondary metabolite production by *Streptomyces* species. *Proceedings of the National Academy of Sciences-PNAS*. 2003;(100):14555-14561. <https://doi.org/10.1073/pnas.1934677100>
- Chen SL *et al.* Conservation and sustainable use of medicinal plants: problems, progress, and prospects. *Chinese Medicine*. 2016;11(37). <https://doi.org/10.1186/s13020-016-0108-7>
- Cherry JR, Fidantsef AL. Directed Evolution of industrial enzymes: na update. *Current Opinion in Biotechnology*. 2003;14:438-443. [https://doi.org/10.1016/S0958-1669\(03\)00099-5](https://doi.org/10.1016/S0958-1669(03)00099-5)
- Dardengo JFE *et al.* Estrutura e diversidade genética de *Theobroma speciosum* (Malvaceae) e implicações para a conservação da Amazônia brasileira. *Revista do Jardim Botânico do Rio de Janeiro*, 2021;(72).
- Demain AL. Pharmaceutically active secondary metabolites of microorganisms. *Applied Microbiol and Biotechnology*, 1999;(52):455-463. <https://doi.org/10.1007/s002530051546>
- Demain AL, Fang A. The natural functions of secondary metabolites. *History of Modern Biotechnology*. 2001;(69):1-39. https://doi.org/10.1007/3-540-44964-7_1
- Demirijan D, Moris-Vara F, Cassidy C. Enzymes from extremophiles. *Current Opinion in Chemical Biological*, 2001; (5):144-151. [https://doi.org/10.1016/S1367-5931\(00\)00183-6](https://doi.org/10.1016/S1367-5931(00)00183-6)
- Ding L *et al.* Família de indolosesquiterpenos multicíclicos de um endófito bacteriano. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2011;(9):4029-4031.
- Ezra D *et al.* Coronamycins, peptide antibiotics produced by a verticillate *Streptomyces* sp. (MSU-2110) endophytic on *Monstera* sp.. *Microbiology*. 2004;(150):785-793. <https://doi.org/10.1099/mic.0.26645-0>
- Ezzyani M *et al.* Evaluación del biocontrol *Phytophthora capsici* en Pimiento (*Capsicum annun* L.) por tratamiento com *Burkholderia cepacia*. *Anales de Biología*. 2004;(26):61-68.
- Fahey JW. Endophytic bacteria for the delivery of agrochemicals to plants. *In: Cutler HO. (Ed.) biologically active natural products. potential use in agriculture. American Chemical Society Symposium Series*.1988:120-128. <https://doi.org/10.1021/bk-1988-0380.ch009>

Fernandes AI. Avaliação da atividade antifúngica dos metabólitos secundários dos fungos endofíticos da *Anadenanthera macrocarpa* (Benth) Brenan. 2019. Monografia (Graduação em Engenharia de Biotecnologia e Bioprocessos) – Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba. 2019.

Fritz O *et al.* Impact of land use intensity on the species diversity of arbuscular mycorrhizal fungi in agroecosystems of Central Europe. *Applied and Environmental Microbiology*. 2003;69(5):2816-2824. <https://doi.org/10.1128/AEM.69.5.2816-2824.2003>

Goodfellow M. *Bergey's manual of systematics of Archaea and bacteria*. In: Whitman W *et al.* (Eds.) *Classe Actinobacteria*. 5. ed. New York: Springer. 2012.

Goodfellow M, Fiedler HP. A guide to successful bioprospecting: informed by actinobacterial systematics. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2010;98(2):119-142. <https://doi.org/10.1007/s10482-010-9460-2>

Gos FMWR *et al.* Antibacterial activity of endophytic Actinomycetes isolated from the medicinal plant *Vochysia divergens* (Pantanal, Brazil). *Frontiers of Microbiology*. 2017;(6):1-17. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01642>

Gosal SS, Wani SH, Kang MS. Biotecnologia e tolerância à seca. *Journal of Crop Improvement*. 2009;(23):19-54. <https://doi.org/10.1080/15427520802418251>

Graefe G, Ward K. Dynamic Query Evaluation Plans. *ACM Digital Library*. 1989:358-366. <https://doi.org/10.1145/66926.66960>

Gullo VP *et al.* Drug discovery from natural product. *Journal of Industrial Microbiology Biotechnology*. 2006;33:523–531. <https://doi.org/10.1007/s10295-006-0107-2>

Hallmann J, Sikora RA. Toxicity of Fungal endophyte secondary metabolites to plant parasitic nematodes and soil borne plant pathogenic fungi. *European Journal of Plant Pathology*. 1996;(102):155-162. <https://doi.org/10.1007/BF01877102>

Iwai Y, Takahashi Y. Selection of microbial sources of bioactive compounds. In: Omura S. (Ed.). *The search bioactive compounds from microorganisms*. New York: Spring-Verlag. 1992:281-302. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4412-7_15

Jalgaonwala RE, Mohite BV, Mahajan RT. Uma revisão: produtos naturais de fungos endofíticos associados a plantas. *Journal Microbiology Biotechnology Research*, 2011;1(2):21–32.

Kaewkla O, Franco CM. Abordagens racionais para melhorar o isolamento de actinobactérias endofíticas de árvores nativas australianas. *Micróbio Eco*. 2013;65(2):384–393. <https://doi.org/10.1007/s00248-012-0113-z>

Kennedy AC. Bacterial diversity in agroecosystems. *Agriculture, Ecosystems and Environment*. 1999;74:65-76. [https://doi.org/10.1016/S0167-8809\(99\)00030-4](https://doi.org/10.1016/S0167-8809(99)00030-4)

Kim ES. Avanços recentes de Actinomycetes. *Biomoléculas*. 2021;11(134). <https://doi.org/10.3390/biom11020134>

Lazzarini A *et al.* Rare genera of actinomycetes as potential producers of new antibiotics. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2000;78:399-405. <https://doi.org/10.1023/A:1010287600557>

Linhares JFP, Rodrigues MIA. levantamento etnobiológico de um trecho do Rio Mearim e Mata ciliar correspondente - Barra do Corda-MA, Brasil. 2015.

Lora J, Homaza JI, Herrero, M. The diversity of the pollen tube pathway in plants: toward an increasing control by the sporophyte. *Frontiers in Plant Science*. 2016;7. <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00107>

Maciel MAM *et al.* Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares, *Química Nova*. 2002;25(3):429-438. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000300016>

Manganyi MC, Ateba CN. Potenciais inexplorados de fungos endofíticos: uma revisão de novos compostos bioativos com aplicações biológicas. *Microorganismos*.2020;8(12):1934.

Mapperson RR *et al.* The diversity and antimicrobial activity of *Preussia* sp. endophytes isolated from australian dry rainforest. *Current Microbiology*. 2014;68(1):30-37. <https://doi.org/10.1007/s00284-013-0415-5>

Mccarthy AJ, Williams ST. Actinomycetes as agentes of biodegradation in environment – a review. *Gene*. 1990;115:189-192. [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(92\)90558-7](https://doi.org/10.1016/0378-1119(92)90558-7)

Mello VK *et al.* Antagonismo in vitro e obtenção dos extratos brutos de microrganismos endofíticos isolados do milho crioulo frente ao fungo fitopatogênico *Fusarium* sp. I 51-2. Congresso de Iniciação Científica de Pós-Graduação, 1. Florianópolis. 2010.

- Monteiro SC, Brandelli CLC. *Farmacobotânica: aspectos Teóricos e Aplicação*. Porto Alegre: Artmed. 2017.
- Murphy B *et al.* Isolation and characterisation of amphotericin B analogues and truncated polyketide intermediates produced by genetic engineering of *Streptomyces nodosus*. *Journal Organic & Biomolecular Chemistry*.2010;16. <https://doi.org/10.1039/b922074g>
- Murray FR, Latch GCM, Scott DB. Surrogate transformation of perennial ryegrass, *Lolium perenne*, using genetically modified *Acremonium* endophyte. *Molecular General Genetics*,1992;(233):1-9. <https://doi.org/10.1007/BF00587554>
- Newman LA, Reynolds CM. Bacteria and phytoremediation: new uses for endophytic bacteria in plants. *Trends in Biotechnology*. 2005;23:6–8. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2004.11.010>
- Nomura T, Ogita S, Kato Y. Rational metabolic-flow switching for the production of exogenous secondary metabolites in bamboo suspension cells. *Scientific Reports*.2018;8:13203. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31566-4>
- O'brien JE, Wright GD. Uma perspectiva ecológica do metabolismo secundário microbiano. *Biotecnologia*. 2011;22: 552-558.
- Ogbe AA, Finnie JF, Van StadenJ. The role of endophytes in the accumulation of secondary metabolites in medicinal plants under abiotic stress. *South African Journal of Botany*. 2020;134:126-134. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.06.023>
- Ojeda CPO. *Potencial biotecnológico dos microrganismos endofíticos isolados do jambú (Acmella ciliata (Kunth) Cass.) para controle de microrganismos patógenos*. 2017. Dissertação. (Mestrado em Biotecnologia e Recursos Naturais da Amazônia) – Universidade do Estado da Amazônia, Manaus. 2017.
- Okoro CK *et al.* Diversity of culturable actinomycetes in hyper-arid soils of the Atacama desert, Chile. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2009;95(2):121-133. <https://doi.org/10.1007/s10482-008-9295-2>
- Olano C, Méndez C, Salas JA. Antitumor compounds from marine actinomycetes. *Marine Drugs*. 2009;7:210 – 248. <https://doi.org/10.3390/md7020210>
- Oliveira, RL. *Isolamento e avaliação do potencial biotecnológico de fungos endofíticos de Piper hispidum*. 2010. 95f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia e Recursos Naturais) – Universidade do Estado do Amazonas, Manaus – AM. 2010.
- Pádua, APSL. *Diversidade e potencial para produção de L-asparaginase de fungos endofíticos de Myracrodruon urundeuva Allemão (aroeira do sertão)*. 2018. Dissertação (Mestrado em Biologia de Fungos) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife. 2018.
- Parada RB, Marguet ER, Vallejo M. Aislamiento y caracterización parcial de actinomicetos de suelos con actividad antimicrobiana contra bacterias multidrogo-resistentes. *Revista Colombiana de Biotecnología*. 2017;19(2):15-23. <https://doi.org/10.15446/rev.colomb.biote.v19n2.64098>
- Pasrija P *et al.* Endophytes: an untapped treasure to fight multidrug resistance. *Phytomedicine Plus*. 2022;2. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2022.100249>
- Passari AK *et al.* Isolamento, abundância e afiliação filogenética de actinomicetos endofíticos associados a plantas medicinais e triagem de seu potencial biossintético antimicrobiano in vitro. *Frontiers in microbiology*. 2015;6(273).
- Pathom-Aree W *et al.* Diversity of actinomycetes isolated from Challenger deep sediment (10,898m) from the Mariana Trench. *Extremophiles*. 2006;10(3);181-189. <https://doi.org/10.1007/s00792-005-0482-z>
- Pearce C. Biologically active fungal metabolites. *Advances in Applied Microbiology*.1997;44:1-80. [https://doi.org/10.1016/S0065-2164\(08\)70459-3](https://doi.org/10.1016/S0065-2164(08)70459-3)
- Peng A *et al.* Diversity and distribution of 16S rRNA and phenol monooxygenase genes in the rhizosphere and endophytic bacteria isolated from PAH-contaminated sites. *Scientific Reports*. 2015;5(12173). <https://doi.org/10.1038/srep12173>
- Petit RK. Elicitação de pequenas moléculas de metabólitos secundários microbiano. *Microbial Biotechnology*. 2011;4: 471-478.
- Petrini O. Fungal endophyte of tree leaves. In: Andrews J, Hirano SS. (Eds.) *Microbial ecology of leaves*. New York: String-Verlag. 1991:179-197. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-3168-4_9
- Poli A *et al.* Aspectos da interação dos microrganismos endofíticos com plantas hospedeiras e sua aplicação no controle biológico de pragas na agricultura. *SaBios: Revista Saúde e Biologia*. 2012;7(2):82-89.

- Procópio REL *et al.* Antibiotics produced by Streptomyces. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2012;16(5):466–471. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.08.014>
- Proença DN *et al.* Diversidade e função da comunidade microbiana endofítica de plantas com potencial econômico. *In:* Azevedo J, Quecine M. (Ed.). Diversidade e benefícios dos microrganismos dos trópicos. Cham: Springer. 2017:209-243.
- Qiu P *et al.* Diversity, bioactivities and metabolic potentials of endophytic actinomycetes isolated from medicinal plants traditional in Sichuan, China. Chinese Journal of Natural Medicines. 2015;13(12). [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(15\)30102-3](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(15)30102-3)
- Ramakrishna A, Ravishanka GA. Influence of abiotic stress signals on secondary metabolites in plants. Plant Signaling & Behavior, 2011;6(11):1720-1731. <https://doi.org/10.4161/psb.6.11.17613>
- Rashmi M, Kushveer JS, Sarma VV. Uma lista mundial de fungos endofíticos com notas sobre ecologia e diversidade. Micosfera. 2019;10(1):798-1079.
- Rodrigues E, Duarte-Almeida JM, Pires JM. Perfil farmacológico e fitoquímico de plantas indicadas pelos caboclos do Parque Nacional do Jaú (AM) como potenciais analgésicas. Parte I. Revista Brasileira de Farmacognosia. 2010;20(6):981-991. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010005000008>
- Rodrigues, K. Identificação, produção de antimicrobianos e complexos enzimáticos de isolados de Actinomycetos. 2006. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Agrícola e do Ambiente) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2006.
- Rodrigues RA *et al.* Atividade antibacteriana de fungos endofíticos da planta medicinal *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. Revista de Pesquisa de Plantas Mediciniais. 2018;12(15):179-185.
- Rogowska J *et al.* Micropollutants in treated wastewater. Ambio. 2020;49:487–503. <https://doi.org/10.1007/s13280-019-01219-5>
- Ruiz B *et al.* Produção de metabólitos secundários microbianos: regulação pela fonte de carbono. Revista de Microbiologia. 2010;36:146-167.
- Ryan RP *et al.* Bacterial endophytes: recent developments and applications. FEMS Microbiology Letters. , v. 2008;278:1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.00918.x>
- Saadaun I, Gharaibeh R. The Streptomyces flora of region of Jordan and its potential as a source of antibiotics active Against antibiotic-resistant bacteria. Journal of Arid Environments. 2003;53:365-371. <https://doi.org/10.1006/jare.2002.1043>
- Selim KA *et al.* Biodiversity and antimicrobial activity of endophytes associated with Egyptian medicinal plants. Mycosphere. 2011;2(6):669-67. <https://doi.org/10.5943/mycosphere/2/6/7>
- Sharma KL *et al.* Longterm soil management effects on crop yields and soil quality in a dryland Alfisol. Soil & Tillage Research. 2005;83:246-259. <https://doi.org/10.1016/j.still.2004.08.002>
- Sharma P, Kumar S. Bioremediation of heavy metals from industrial effluents by endophytes and their metabolic activity: recent advances. Bioresource Technology. 2021;339. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.125589>
- Silva LJ. Actinobactérias da Antártica produtoras de compostos anticâncer. 2018. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo. 2018.
- Silva MRC, Silva DF, Silva FB. (Orgs.). Indicadores de qualidade ambiental: uma perspectiva a partir da zona de transição Amazônia-Cerrado. *In:* Mota AG *et al.* Bioprospeção de Actinomycetos de interesse biotecnológico. São Luís: Editora Pascal. 2022;1:38-50. <https://doi.org/10.29327/561366>
- Singh M *et al.* Bactérias endofíticas: uma nova fonte de compostos bioativos. Biotecnologia. 2017;7(5):315.
- Soares ECL. Isolamento de endofíticos *Eugenia uniflora* L. (Pitanga) e avaliação da bioatividade. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmaceuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife. 2011.
- Sousa K A *et al.* Estudo do potencial de fungos endofíticos no controle do agente causal da fusariose em tomateiro. Agroecossistemas. 2013;5(1):50-55. <https://doi.org/10.18542/ragros.v5i1.1411>
- Souza AQL *et al.* Atividade antimicrobiana de fungos endofíticos isolados de plantas tóxicas da Amazônia: *Palicourea longiflora* (Aubl.) Rich e *Strychnos cogens* Bentham. Acta Amazônica. 2004;34(2):185 – 195. <https://doi.org/10.1590/S0044-59672004000200006>

- Specian V *et al.* Metabólitos Secundários de interesse farmacêutico produzidos por fungos endofíticos. UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde. 2014;16(4):345-351.
- Stierle A *et al.* Taxol and taxane production by taxomyces andreanae, an endophytic fungus of pacific yew. Science. 1993;260:214–216. <https://doi.org/10.1126/science.8097061>
- Strobel GA, Daisy B. Bioprospecting for microbial endophytes and their natural products. Microbiology and Molecular Biology Research. 2003;67:491–502. <https://doi.org/10.1128/MMBR.67.4.491-502.2003>
- Takefumi H *et al.* Isolation of novel bacteria and actinomycetes using soil-extract agar medium. Journal Bioscience Bioengineer. 2005;99(5):485-492. <https://doi.org/10.1263/jbb.99.485>
- Tedesco KL, Rybak MJ. Daptomycin. Pharmacotherapy. 2004;24(1):41-57. <https://doi.org/10.1592/phco.24.1.41.34802>
- Theodoro PIL. Análise da produção de metabólitos secundários por fungos endofíticos da Aloe vera. 2022. Monografia (Graduação em Engenharia de Biotecnologia e Bioprocessos) – Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba. 2022.
- Tiwari S, Lata C. Estresse de metais pesados, sinalização e tolerância devido a micróbios associados a plantas: uma visão geral. Fronteiras na Ciência das Plantas. 2018;9(452).
- Trevisan M, Seibert CS, Santos MG. O emprego da medicina tradicional no sus e nos acidentes ofídicos em uma cidade da Amazônia Legal. Revista Desafios. 2021;8(2). <https://doi.org/10.20873/uftv8-10371>
- Tungmunnithum D *et al.* Flavonoids and other phenolic compounds from medicinal plants for pharmaceutical and medical aspects: an overview. Medicines. 2018;5(93). <https://doi.org/10.3390/medicines5030093>
- Veiga M, Esparis A, Fabregas J. Isolation of cellulolytic actinomycetes from marine sediments. Applied and Environmental Microbiology. 1983;46(1):286-287. <https://doi.org/10.1128/aem.46.1.286-287.1983>
- Ventura M *et al.* Genomic of actinobacteria: tracing the evolutionary history of ancient phylum. Microbiology and Molecular Biology Reviews. 2007;71(3):495-548. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00005-07>
- Viana CAS *et al.* Plantas da Amazônia: 450 espécies de uso geral. Rios, MNS.; Pastore Junior F. (Orgs.). Brasília: Universidade de Brasília, Biblioteca Central. 2011.
- Vigal T *et al.* Cloning characterization and expression of the alpha amylase gene from Streptomyces griseus IMRU 3570. Molecular General Genetic. 1991;225:278-288. <https://doi.org/10.1007/BF00269860>
- Volksch B, Ullrich M, Fritsche W. Identification and population dynamics of bacteria in leaf spots of soybean. Microbial Ecology. 1992;24:305-311. <https://doi.org/10.1007/BF00167788>
- Wang Y, Frei M. Alimentos estressados O impacto dos estresses ambientais abióticos na qualidade da colheita. Agrícola, Ecosistema e Ambiente. 2011;141:271-286.
- Wani SH, Sandhu JS, Gosal SS. Engenharia genética de plantas cultivadas para tolerância ao estresse abiótico. In: Malik CP, Kaur B, Wadhvani C. (Eds.). Tópicos Avançados em Biotecnologia Vegetal e Biologia Vegetal. 2008:149-183.
- Wani ZA *et al.* Simbiose planta-endófito, uma perspectiva ecológica. Aplicações em Microbiologia e Biotecnologia. 2015;99:2955-2965. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6487-3>
- WHO. World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants, v. 2. 2002.
- Xin CT *et al.* Arbuscular mycorrhizal colonization and phosphorus acquisition of plants: effects of coexisting plant species. Applied Soil Ecology. 2005;28:259-269. <https://doi.org/10.1016/j.apsoil.2004.07.009>
- Yazdil MT *et al.* Cellulase production by Neurospora crassa: purification and characterization cellulolytic enzymes. Enzyme and Microbial Technology. 2000;12:120-123. [https://doi.org/10.1016/0141-0229\(90\)90084-4](https://doi.org/10.1016/0141-0229(90)90084-4)
- Zaitlin BK *et al.* Effects of tillage and inorganic fertilizers on culturable soil actinomycetes communities and inhibition of fungi by specific actinomycetes. Applied Soil Ecology. 2004;26:53-62. <https://doi.org/10.1016/j.apsoil.2003.10.004>
- Zanardi L *et al.* Sesquiterpenos produzidos pelo fungo endofítico Phomopsis cassia com atividade antifúngica e inibidora de acetilcolinesterase. Química Nova. 2012;35(11):2233-2236. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422012001100026>