

A INTERAÇÃO HARMÔNICA ENTRE FUNGOS E PLANTAS: ASPECTOS DA RELAÇÃO ENDÓFITO/HOSPEDEIRO.

Luciane da Silva Santos¹, Sandro Augusto Rhoden¹, Ivaldete Tijolin de Barros¹, Rosa Cristina Gallassini Tonini¹, Rosimar Maria Marques¹, Vitor Hugo Enumo de Souza¹, João Alencar Pamphile²

RESUMO

O Brasil possui cerca de 20% da biodiversidade mundial, fonte inestimável de matérias-primas nas mais diversas áreas. Apesar disso, as espécies que formam esta biodiversidade, suas relações filogenéticas, inclusive seus micro-organismos e suas interações com os seres vivos, são pouco conhecidas. Neste sentido, as relações entre fungos e outros organismos podem ser parasíticas, comensalísticas ou mutualistas. Essas interações entre fungo e planta ainda não são muito bem compreendidas, pois dependem de diversos fatores, bióticos e abióticos. Porém, foi constatado por trabalhos descritos na literatura que na interação ocorre a produção de metabólitos primários e secundários, conferindo vantagens para as plantas contra patógenos. Existem ainda, pesquisas sobre a produção de fármacos, na qual, 51% de compostos isolados de fungos endofíticos apresentam-se como novos compostos bioativos. O objetivo neste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre fungos endofíticos associados às plantas, sua interação harmônica e também alguns metabólitos envolvidos neste processo que podem ser aplicados a indústria médica e farmacêutica.

Palavras-chave: *micro-organismos endofíticos; simbiose; relações harmônicas; metabólitos.*

HARMONIOUS INTERACTION BETWEEN FUNGI AND PLANTS: ASPECTS OF ENDOPHYTE/HOST RELATIONSHIP.

ABSTRACT

Brazil has about 20% of global biodiversity, an invaluable source of raw materials in many sectors. Nevertheless, the species that compose this biodiversity and their phylogenetic relationships, including their micro-organisms and their interactions with other organisms are poorly known. Thus, the close relationship between fungi and other organisms may be parasitic, mutualistic or comensalistic. These interactions between fungus and plant are still not well understood because they depend on several factors, biotic and abiotic. However it was found by studies described in literature that interaction occurs in production of primary and secondary metabolites that confer advantages to plants against insects. There are also reports about the production of pharmaceuticals in which, 51% of compounds isolated from endophytic fungi show new bioactive compounds. The aim of this study was to perform a bibliographic review about endophytic fungi associated with plants and their harmonious interaction, and some metabolites involved in this process that maybe applied by medical and pharmaceutical industries.

Keywords: *endophytic microorganisms; symbiosis; harmonious relationship; metabolites.*

¹ Pós-graduandos em Biologia Comparada - Universidade Estadual de Maringá.

² Professor do Departamento de Biotecnologia, Genética e Biologia Celular - Universidade Estadual de Maringá.



INTRODUÇÃO

O Brasil possui cerca de 20% da biodiversidade mundial, fonte inestimável de matérias-primas nas mais diversas áreas. Apesar disso, as espécies que a compõem e suas relações filogenéticas são pouco conhecidas, inclusive seus micro-organismos e suas interações com outros seres vivos. As plantas são colonizadas por bactérias e fungos, endófitos que vivem nos tecidos sadios das partes aéreas, em algum tempo do seu ciclo de vida, sem lhe causar danos aparentes (1).

Aproximadamente dois terços das espécies conhecidas de fungos estabelecem íntimas relações com outros organismos vivos, em relações parasíticas, comensalísticas ou mutualistas. Os fungos exercem uma grande influência na evolução de seus hospedeiros, adaptando-se por sua vez às mudanças do genótipo do hospedeiro para aumentar as situações de íntima coevolução (2).

Os estudos das interações endófito/planta, ainda não foram suficientes para elucidar totalmente o mecanismo da relação. Estas relações podem ser simbióticas, neutras ou antagônicas (neste caso, estudadas pela fitopatologia). Nas interações simbióticas os micro-organismos produzem ou induzem a produção de metabólitos primários e secundários que podem conferir diversas vantagens à planta tais como: a diminuição da herbivoria, do ataque de insetos, aumento da tolerância a estresses abióticos e o controle de outros micro-organismos (3-6). Porém a magnitude da influência dos fungos endófitos nas interações entre plantas e insetos envolve a composição e a riqueza destes micro-organismos e dos insetos herbívoros associados à planta hospedeira, além dos fatores abióticos e bióticos do ambiente (7,8).

Os fungos patogênicos incluem um grande e heterogêneo grupo de organismos, ocupando uma posição importante na agricultura e também nas populações naturais. Demonstram uma enorme diversidade no modo pelo qual ocorre a interação com seus hospedeiros, sendo que enquanto alguns podem viver por longos períodos em tecidos mortos do hospedeiro ou saprofiticamente no solo, alguns dependem completamente das células vivas de seu hospedeiro (9).

As plantas apresentam resistência, apesar disto, à maior parte dos patógenos, por

apresentarem um amplo arranjo de componentes constitutivos de defesa e/ou de bloqueio físico da entrada de micro-organismos, muitas plantas cultivadas são susceptíveis a um determinado número de patógenos, sendo então capazes de causar enormes perdas de produtividade.

Além disso, a diversidade de fungos endófitos varia sazonalmente. Alguns estudos mostram que a diversidade de fungos endófitos é maior no período de chuvas, quando a dispersão de esporos também é maior (10; 11).

Em geral, nas comunidades endófitas, ocorre dominância de algumas poucas espécies em um determinado hospedeiro, havendo, também, certo grau de especificidade endófito-hospedeiro (12).

A recente descoberta destes fungos endófitos e de sua ecologia com os hospedeiros já proporcionou a sua utilização no controle biológico contra patógenos de plantas. Em muitas dessas associações, a produção de alcaloides pelos fungos resulta na redução da herbivoria provocada por insetos e mamíferos, e isso beneficia a planta hospedeira e os fungos, que por sua vez se beneficiam pelo acesso aos nutrientes produzidos pela planta (13). Outro exemplo seria o efeito repelente de metabólitos produzidos por fungos endófitos da família *Xylariaceae*, contra as larvas dos besouros vetores de doenças em plantas do gênero *Fagus* (14). Existem outras características importantes atribuídas a esses organismos, como produção de fitormônios, toxinas, fármacos e compostos de interesse biotecnológico, ainda a serem investigados. Levando em consideração a biodiversidade brasileira, e ao fato da microbiota de plantas serem pouco exploradas e a grande capacidade dos fungos endófitos na produção de compostos bioativos, o objetivo neste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica dos fungos endófitos associados às plantas, suas ações positivas e aplicações biotecnológicas dos metabólitos secundários produzidos por estes fungos.

Fungos endófitos associados às plantas

Estima-se que das 300 mil espécies de plantas que existem na Terra, cada uma abriga no interior de seus tecidos um ou mais fungos endófitos, podendo-se talvez chegar a um milhão de espécies de fungos, considerando-se apenas os endófitos (15). Florestas

tropicais podem ser fontes de novas estruturas moleculares e combinações biologicamente ativas, também são consideradas ecossistemas com grande diversidade biológica quando comparadas às florestas temperadas. Os fungos endofíticos oriundos de ambientes tropicais fornecem um maior número de produtos naturais quando comparados com de regiões temperadas (16).

Uma diversidade de micro-organismos endofíticos está presente no interior de plantas aparentemente saudáveis com potencial para serem estudadas, sendo que a composição das espécies pode variar de acordo com o hospedeiro, distribuição geográfica, idade da planta, condições ecológicas e sazonais, incluindo altitude e precipitação (17).

A relação benéfica entre fungo e hospedeiro pode ser observada pela proteção, nutrição e a produção de substâncias pelo fungo que aumentam o crescimento, reprodução e resistência da planta no ambiente. Existe um equilíbrio entre os dois organismos, determinado pelo poder de virulência do fungo e a defesa da planta. Esse balanço pode ser alterado, uma diminuição da defesa da planta ou aumento da virulência do fungo pode desenvolver-se, desequilibrando a simbiose (18; 19).

Interações mutualísticas

Os fungos podem habitar a superfície das plantas como epifíticos e também o interior das mesmas como endofíticos e segundo Azevedo (20) e Peixoto-Neto (5), a distinção entre endofíticos, epifíticos e patógenos tem significado puramente didático. É difícil estabelecer os limites para discriminar cada categoria, não existe um limite claro entre os grupos e sim um gradiente entre eles. Azevedo et al (14) ampliaram a definição de micro-organismos que habitam o interior de tecidos vegetais sem causar danos ao hospedeiro e sem formar estruturas externas visíveis.

A interação ente os fungos e a planta hospedeira podem iniciar-se pela penetração na planta por meio dos estômatos, ferimentos e produção de enzimas hidrolíticas que facilitam a colonização (21). Essas associações mutualísticas, entre fungos e organismos fototróficos, são numerosas; muitas destas associações são comuns, como os líquens e as micorrizas, porém outras, como os endofíticos de plantas e algas, são menos conhecidas. As interações mutualísticas são responsáveis por várias

adaptações dos organismos fototróficos para a vida na terra (22).

Fungos e bactérias endofíticos vivem em mutualismo com plantas hospedeiras, recebendo nutrientes e produzindo compostos químicos, como enzimas, fitohormônios, alcaloides e antibióticos, entre outros, que protegem e auxiliam a planta em certas condições de estresse causadas por falta de água, presença de substâncias tóxicas, ataque de patógenos ou de insetos-praga; podem ainda produzir compostos de importância biotecnológica, como enzimas e fármacos.

Todo microrganismo que habita, por algum tempo, o interior de um vegetal pode ser considerado endofítico (21), portanto as interações entre fungo e planta são amplas e dependem da saúde da planta. Nesta interação, podem estar relacionados metabólitos secundários que permitem a simbiose. O isolamento e a utilização destes metabólitos em bioensaios são uma alternativa na busca de compostos bioativos no controle biológico e na produção de fármacos.

Micro-organismos endofíticos: o controle biológico e produção de fármacos

A partir do isolamento de uma substância do *Muscodor vitigenus*, fungo endofítico isolado de *Paullinia paullinioides*, e testes contra larva de moscas que mostraram-se positivos, descobriu-se o ácido nodulispórico, atualmente potente inseticida contra larva de moscas (23).

Neste sentido, a presença de endófitos já foi constatada em inúmeras plantas medicinais e plantas de interesse econômico, entre elas *Taxus brevifolia*, *Artemisia annua* e *Artemisia mongólica*. Segundo Schutz (24), 51% dos compostos bioativos isolados de fungos endofíticos possuem estrutura química desconhecida, que podem ser considerados como novos compostos bioativos. Estes compostos podem ser alcaloides, terpenoides, flavonoides, esteroides, entre outros.

Os Polifenóis são classes de compostos que são provenientes de metabólitos secundários produzidos em plantas e fungos podendo ser moléculas simples como os ácidos fenólicos, ou complexos com alta polimerização, como no caso dos taninos (25). Dentre os polifenóis, os flavonoides se destacam como compostos com atividade fisiológica e farmacológica diversificadas, como estrogênica, antitumoral, antimicrobiana, antialérgica, anti-inflamatória, e



a bem conhecida antioxidante e queladora de íons metálicos (26).

Plantas do gênero *Bauhinia* são produtoras de polifenóis e flavonoides, metabólitos secundários que a planta normalmente produz para suportar as adversidades e que fazem parte dos mecanismos utilizados se adaptarem durante o processo evolutivo. Por esta razão, quanto mais estresse a planta sofre, mais metabólitos secundários ela produz (25). Os polifenóis e flavonoides geralmente tem atividade antioxidante, além da mais variadas ações biológicas no tratamento de doenças (27).

Sousa et al. (28), estudaram a atividade antioxidante da Kaempferitrina, um flavonoide encontrado em folha da *Bauhinia forficata*, com propriedade hipoglicemiante em ratos com diabetes induzida por aloxana. Esses resultados sugerem que os extratos dos fungos endofíticos isolados da planta do gênero *Bauhinia* tem capacidade antioxidante e podem ser considerados como uma fonte para a extração de compostos com essa atividade.

Estudos têm demonstrado que, as principais propriedades apresentadas pela maioria destes compostos estão relacionadas com a atividade antibiótica, antitumoral e controle biológico (29). Reforçando, portanto, o grande potencial para a descoberta de novas substâncias antimicrobianas, altamente bioativas e de baixa toxicidade.

Pesquisas têm verificado que algumas cepas são capazes de produzir metabólitos secundários idênticos aos da planta hospedeira (15), o que pode estar relacionado a uma troca gênica ocorrida entre o endófito e a planta ao longo de anos de evolução. Neste contexto, é razoável supor que a atividade farmacológica atribuída a algumas espécies vegetais possa estar relacionada, de alguma forma, às substâncias produzidas por micro-organismos endofíticos (incluindo fungos e bactérias) ou pela planta em resposta a uma infecção (30 e 31).

O primeiro exemplo de fungo endofítico produtor do mesmo metabólito da produzido pela planta hospedeira é o fungo *Taxomyces andreana*, isolado a partir da casca da árvore *Taxus brevifolia*. Esse estudo colaborou para a produção do paclitaxel (Taxol®), um diterpenoide utilizado contra determinados tipos de câncer e cuja síntese era, anteriormente, conhecida apenas a partir de algumas espécies vegetais, permitindo a sua produção por fermentação, comprovando

a importância dos endofíticos na obtenção de metabólitos bioativos (32).

A vantagem na obtenção do taxol dos fungos está na possibilidade de manipulação genética e dos processos fermentativos de cepas dos fungos produtores para que possam produzir uma quantidade maior do composto de interesse (29). Entretanto, ainda não existe uma linhagem de fungo com capacidade de produzir uma maior quantidade deste composto. Até hoje o que se conseguiu foi um rendimento de 468,62 ug/L, ainda um pouco distante da produção ideal que seria de 1 mg/L (34 e 35).

Substâncias bioativas foram isoladas de fungos endofíticos, e apresentaram constituição química idêntica àquelas produzidas pelo hospedeiro, de ação anticancerígena. Os compostos anticancerígenos vincristina foram isolados a partir do fungo endofítico *Mycelia sterilia* associado à *Catharanthus roseus* (35), campetotecina, isolado de um endófito ainda não identificado encontrado em associação com *Nothapodytes foetida* (36), podofilotoxina obtido a partir do endofítico *Trametes hirsuta*, associado ao hospedeiro *Podophyllum hexandrum* (37) e a hipericina isolada do fungo INFU/Hp/KF/34B associado a *Hypericum perforatum* (38).

Os endofíticos também têm sido investigados com o objetivo da descoberta de novos imunossupressores. A planta medicinal *Tripterygium wilfordii*, pertencente à família Celastraceae, é extensivamente utilizada para tratamento de doença autoimune e também no tratamento de outras doenças como artrite, lúpus sistêmico eritematoso, dermatomicose, glomerulonefrites e doença inflamatória intestinal (39). Num trabalho visando o isolamento e teste de atividade proliferativa, um total de 343 fungos endofíticos foram isolados da planta *T. wilfordii*, representando 60 morfotipos diferentes, destes, 15 isolados apresentaram atividade anti-proliferativa (40).

A antibiose é definida como a interação entre organismos na qual um ou mais metabólitos produzidos por um organismo têm efeito danoso sobre o outro (46). Segundo Melo (41), muitos fungos e bactérias inibem fitopatógenos, competindo por nutrientes, parasitando e/ou produzindo metabólitos secundários como enzimas líticas e antibióticos. O resultado dessas interações antagônicas, tais como antibiose, competição, indução de defesa e parasitismo leva ao controle biológico de doenças de plantas,

assim como pode desenvolver um papel muito importante na medicina com a descoberta de novos fármacos.

Antibióticos produzidos por micro-organismos são definidos como produtos naturais orgânicos de baixo peso molecular, ativos em baixas concentrações contra outros micro-organismos (42). Os fungos endofíticos, frequentemente, são fontes desses antibióticos. Estudos sugerem que a ação antimicrobiana de algumas dessas plantas poderiam estar relacionadas à sua comunidade endofítica e que o princípio ativo antimicrobiano pode ser produzido pelo microrganismo e não propriamente pelo vegetal, ou provavelmente pela interação planta-hospedeiro (43).

Em estudo *in vitro* realizado com o fungo *Cryptosporiopsis quercina* isolado da planta medicinal *Tripterigeum wilfordii*, o extrato do fungo apresentou atividade antifúngica contra alguns patógenos humanos, tais como, *Candida albicans* e *Trichophyton* spp. A partir do estudo químico deste fungo, a substância criptocandina foi isolada. Esse composto tem um número peculiar de aminoácidos hidroxilados e também um novo aminoácido: 3-hidroxi 4-hidroximetil prolina (44).

A partir da cultura de *Colletotrichum* sp., um endófito isolado da planta medicinal *Artemisia annua*, na China, três novos metabólitos antimicrobianos foram extraídos (45).

A partir da fermentação de um fungo endofítico *Phomopsis* sp., obtido da planta medicinal *Erythrina crista*, Weber et al (46), encontraram um novo antibiótico, uma lactona policetídica. Além deste, outros dois novos diterpenos chamados de pcriconicinas A e B com atividades antibacterianas foram isolados a partir do fungo *Periconia* sp., obtido de *Taxus cuspidata*. Da mesma forma, dois novos antibióticos também foram descobertos a partir da fermentação de *Acremonium zeeae*, estes mostraram forte atividade contra *Aspergillus flavus* e *Fusarium verticillioides* e foram identificados na classe das pirrocininas A e B (47).

A ação antimicrobiana também foi verificada em pesquisa realizada com *Coffea arabica* e *C. robusta*. Os pesquisadores isolaram 39 fungos endofíticos pertencentes aos gêneros *Aspergillus*, *Bionectria*, *Bipolaris*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Oxysporum*,

Glomerella, *Guignardia*, *Phomopsis*, *Talaromyces* e *Trichoderma* e verificaram a inibição de pelo menos uma das sete bactérias testadas: *Salmonella choleraesuis*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e mais quatro sorotipos diferentes de *E. coli* (32).

Guo et al (48), isolaram fungos endofíticos a partir de quatro tipos de plantas medicinais da família Euphorbiaceae e detectaram a atividade antibacteriana dos mesmos, encontrando onze linhagens de um total de 25,6%, pertencentes aos gêneros *Alternaria*, *Fusarium*, *Chaetomium*, *Coniothyrium* e *Phomopsis*, com consistente atividade contra as bactérias testadas, dentre elas *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis*.

Outra aplicação dos compostos bioativos dos fungos endofíticos é a inibição de agentes virais. O potencial para a descoberta de endofíticos com atividade antiviral ainda é incipiente. De fato, alguns metabólitos encontrados são promissores, mas a principal limitação para a descoberta de moléculas antivirais está provavelmente relacionada à ausência de um sistema efetivo de triagem antiviral (48).

Os micro-organismos endofíticos descritos a partir do século passado, só receberam uma maior atenção, há pouco mais de 20 anos, quando foi verificado que eles possuem capacidade de proteger seus hospedeiros contra insetos-praga, patógenos e até herbívoros domésticos, como ovinos e bovinos. (49).

Nos anos 80 começaram a surgir na literatura especializada casos que evidenciavam que os micro-organismos endofíticos, no caso fungos, podiam desempenhar um importante papel dentro de suas plantas hospedeiras. Foi demonstrado que a existência de um ou mais desses micro-organismos podia ocasionar redução do ataque de insetos nos seus hospedeiros vegetais. Relatos pioneiros sobre o assunto começaram a surgir a partir de 1981. Weber (50) associou os efeitos no inseto-praga *Physocnemus brevilineum* a compostos tóxicos produzidos pelo fungo endofítico *Phomopsis oblonga*.

CONSIDERAÇÕES FINAIS



Os micro-organismos endofíticos, neste caso os fungos, perante a grande diversidade brasileira, constituem um relevante material de pesquisa e prospecção de novos metabólitos e substâncias de interesse biotecnológico, aplicáveis a agroindústria, a área médica e farmacêutica. A associação harmônica endófito/planta hospedeira, resulta na produção destas substâncias, que podem ser bioativas, como por exemplo, a substância inicialmente descrita em vegetais, como o Taxol, objeto de acentuado extrativismo vegetal. Desta forma, em função do desenvolvimento do processo de obtenção de metabólitos por fungos, em biorreatores, abre-se uma importante possibilidade para obtenção de produtos biotecnológicos, de baixo custo financeiro e ambiental.

João Alencar Pamphile

Endereço para correspondência: Laboratório de Biotecnologia Microbiana
Departamento de Biotecnologia, Genética e Biologia Celular (DBC)
Universidade Estadual de Maringá (UEM)
Av. Colombo, 5790. CEP 87020-900
Zona 07. Maringá/PR
Telef. 44-30114683

Recebido em 05/05/2012

Revisado em 06/11/2012

Aceito em 28/02/2013

REFERÊNCIAS

- (1) SOUZA, A.Q. L.; SOUZA, A.D. L.; ASTOLFI, S.; BELÉM, M.L.P. SARQUIS, M.I.M.; PEREIRA, J.O. Atividade antimicrobiana de fungos endofíticos isolados de plantas tóxicas da Amazônia: *Palicourea longiflora* (audl) rich e *Strychnos cogens* bentham. **Acta Amazônica**, Manaus, v. 34, n. 2, p. 185-195, 2004.
- (2) PYROZINSKI, K.A.; MALLOCH, D.W. The origin of land plants: a matter of mycotrophism. **BioSystems**, Amsterdam, v. 6, p. 153-164, 1975.
- (3) ARAÚJO, W. L. **Isolamento, identificação e caracterização genética de bactérias endofíticas de porta-enxertos de citros**. 1996. 111 p. Dissertação de Mestrado, ESALQ, Piracicaba, São Paulo, 1996
- (4) RODRIGUES, K.F.; DIAS-FILHO, M.B. Fungal endophytes in the tropical grasses *Brachiaria brizantha* cv. Marandu and *B.humidicola*. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Brasília, v. 31, n. 12, p. 905-909, 1996.
- (5) PEIXOTO-NETO, P.A.; AZEVEDO; J.L.; ARAÚJO, W.L. Microrganismos Endofíticos. **Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento**, Brasília, n. 29, p. 62-76. 2002. Disponível em: <<http://www.biotecnologia.com.br/edicoes/ed29.php>>. Acesso em: 01 nov. 2011.
- (6) SCHARDL, C. L.; LEUCHTMANN, A.; SPIERING, M. J. Symbioses of grasses with seedborne fungal endophytes. **Annual Review Plant Biology**, Palo Alto, v. 55, p. 315-340. 2004.
- (7) THOMPSON, J. N. **The coevolutionary process**. Chicago: University of Chicago Press, 1994.
- (8) WILKINSON, H.H.; SCHARDL, C.L. **The evolution of mutualism in grass-endophyte associations**. In: C.W. BACON; N.S. HILL (eds.), *Neotyphodium/grass interactions*. New York: Plenum, p.13-25, 1997.
- (9) BURDON, J.J.; SILK, J. Sources and patterns of diversity in plant-pathogenic fungi. **Phytopathology**, St. Paul, v. 87, p. 664-669, 1997.
- (10) FAETH, S.H; HAMMON, K.E. Fungal endophytes in oak trees: Long-term patterns of abundance and associations with leafminers. **Ecology**, v. 78, n. 3, p. 810-819, 1997.
- (11) COLLADO, J.; PLATAS, G.; GONZÁLEZ, I.; PELÁEZ, F. Geographical and seasonal influences on the distribution of fungal endophytes in *Quercus ilex*. **New Phytologist**, v. 144, p.525-532, 1999.
- (12) AZEVEDO, J.L. **Microrganismos endofíticos**. In: I.S. DE MELO; J.L. AZEVEDO (eds.). *Ecologia microbiana*. Jaguariúna, Embrapa, p. 117-137. 1998.
- (13) ALMEIDA, C. V.; YARA, R.; ALMEIDA, M. Fungos endofíticos isolados de ápices caulinares de pupunheira cultivada *in vivo* e *in vitro*. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Brasília, v. 40, n. 5, p. 467-470, 2005.
- (14) AZEVEDO, J.L.; MACCHERONI Jr., W.; PEREIRA, J.O.; ARAÚJO, W.L. Endophytic microorganisms: a review on insect control and recent advances on tropical plants. **Electronic Journal of Biotechnology**, Valparaíso, v. 3, n. 1, p. 40-65, 2000.
- (15) STROBEL, G.A.; DAISY, B. Bioprospecting for Microbial Endophytes and their Natural Products. **Microbiology and**

- Molecular Biology Reviews**, Washington, v. 67, p. 491-502, 2003.
- (16) BILLS, G.; DOMBROWSKI, A.; PELAEZ, F.; POLISHOOK, J.; AN, Z. Recent and future discoveries of pharmacologically active metabolites from tropical fungi. In: **Tropical Mycology: Micromycetes**, New York, p. 165-194, 2002.
- (17) ARNOLD, E. A.; MEJÍA, C. L.; KYLLO, D.; ROJAS, E. I.; MAYNARD, Z.; ROBBINS, N.; HERRE, E. A. Fungal endophytes limit pathogen damage in a tropical tree, **PNAS**, v. 100, p. 15649-15654, 2003.
- (18) SAIKKONEN, K.; WÄLI, P.; HELANDER, M.; STANLEY, H. F. Evolution of endophyte – plant symbioses. **Trends in Plant Science**, v. 9, n. 6, p. 275-280, 2004.
- (19) SCHULZ, B.; BOYLE, C.; DRAEGER, S.; ROMMERT, A. K.; KROHN, K. Endophytic fungi: a source of novel biologically active secondary metabolites. **Mycological Research**, v. 106, n. 9, p. 996-1004, 2002.
- (20) AZEVEDO, J.L. Botânica: uma ciência básica ou aplicada? **Revista Brasileira de Botânica**, São Paulo, v. 22, n. 2, p. 225-229, 1999.
- (21) MACCHERONI Jr., W.; ARAÚJO, W.L.; LIMA, A.O.S. Ecologia: habitat e interações fúngicas com plantas, animais, fungos e bactérias. In: ESPOSITO, E.; Azevedo, J.L. (Orgs). **Fungos uma introdução à bioquímica e biotecnologia**. Caxias do Sul, Educsp., p. 451-490, 2004.
- (22) SELOSSE, M.A.; TACON, F. L. The land flora: a phototroph-fungus partnership? **Tree**, v. 13, n. 1, p. 15-20, 1997.
- (23) DAISY, B. H.; G. A. STROBEL, U.; CASTILLO, D.; EZRA, J.; SEARS, D. K.; J. B. RUNYON. Naphthalene, an insect repellent, is produced by *Muscodora vitigenus*, a novel endophytic fungus. **Microbiology-Sgm**, v. 148, p. 3737-3741, 2002.
- (24) SCHUTZ, B. Endophytic fungi: a source of novel biologically active secondary metabolites. **British Mycological Society**. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM PROCEEDINGS, BIOACTIVE FUNGAL METABOLITES-IMPACT AND EXPLOITATION, University of Wales, Swansea, 2001.
- (25) MESQUITA, P.G. **Bioprospecção de fungos endofíticos de *Bauhinia variegata* - busca por substâncias agonistas da isoforma gama do receptor ativado por proliferadores peroxissomais e substâncias antioxidantes**. 2011. Dissertação, Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, 2011.
- (26) NAZARI M.; GHORBANI A.; HEKMAT-DOOST A.; JEDDI-TEHRANI M.; ZAND H. Inactivation of nuclear factor- κ B by citrus flavanone hesperidin contributes to apoptosis and chemo-sensitizing effect in Ramos cells. **Eur J Pharmacol.**, 650 (2-3):, p. 526-33, 2011.
- (27) BUER, C.S, IMIN, N., DJORDJEVIC, M.A. Flavonoids: new roles for old molecules. **Journal of Integrative Plant Biology**, v. 52, n. 1, p. 98-111, 2010.
- (28) Sousa E.; Zanatta L.; Seifriz I.; Creczynski-Pasa T.B., Pizzolatti M.G.; Szpoganicz B.; Silva F.R.; Hypoglycemic effect and antioxidant potential of kaempferol-3,7-O-(alpha)-dirhamnoside from *Bauhinia forficata* leaves. **J Nat Prod.**, v. 67, n. 5, p. 829-32, 2004.
- (29) GUO, B.; WANG, Y.; SUN, X.; TANG, K. Bioactive Natural Products from Endophytes: **A Review. Applied Biochemistry and Microbiology**, v. 44, n. 2, p. 136-142, 2008.
- (30) ARNOLD, A. E.; MAYNARD, Z.; GILBERT, G. S.; COLEY, P. D.; KURSAR, T. A. Are tropical fungal endophytes hyperdiverse? **Ecology Letters**, v. 3, p. 267-274, 2000.
- (31) FERRARA, M. A. Fungos Endofíticos. Potencial para a Produção de Substâncias Bioativas. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 1, p. 73-79, 2006.
- (32) STIERLE, A.; STROBEL, G.; STIERLE, D. D. Taxol and taxane production by *Taxomyces andreanae*, an endophytic fungus of Pacific yew. **Science**, v. 260, p. 214-216, 1993.
- (33) ZHAO, K.; SUN, L.; MA, X.; LI, X.; WANG, X.; PING, W.; ZHOU, D. Improved

taxol production in *Nodulisporium sylviforme* derived from inactivated protoplast fusion.

African Journal of Biotechnology, vol. 10, n. 20, p. 4175-4182, 2011.

(34) ZHOU, X.; ZHU, H.; LIU, L.; LIN, J.; TANG, K. "A review: Recent advances and future prospects of taxol-producing endophytic fungi", v. 86, p. 1707-17, 2010.

(35) YANG, X.; ZHANG, L.; GUO, B.; GUO, S. Preliminary study of vincristine-producing endophytic fungus isolated from leaves of *Catharanthus roseus*. **Zhongcaoyao**, v. 35, n.1, p. 79-81, 2004.

(36) PURI, S. C.; VERMA, V.; AMNA, T.; QAZI, G. N.; SPITELLER, M. An endophytic fungus from *Nothapodytes foetida* that produces camptothecin. *Journal of Natural Products*, 68, 1717-1719, 2005.

(37) PURI, S. C.; NAZIR, A.; CHAWLAR, R.; ARORA, R.; RIYAZ-HASAN, S.; AMNAA, T.; AHMEDA, B.; VERMA, V.; SINGH, S.; SAGAR, R.; SHARMA, A.; KUMAR, R.; SHARMA R. K.; QAZI, G. N. The endophytic fungus *Trametes hirsute* as novel alternative source of podophyllotoxin and related argyl tetralin lignans. **Journal of Biotechnology**, v. 122, p. 494-510, 2006.

(38) KUSARI, S.; LAMSHOFT, M.; ZUHLKE, S.; SPITELLER, M. An endophytic fungus from *Hypericum perforatum* that produces hypericin. **Journal of Natural Products**, v. 71, p. 159-162, 2008.

(39) TAN, R.X.; Zou, W.X., Endophytes: a rich source of functional metabolites. **Nat. Prod. Rep.**, v.18, p. 448-459, 2001.

(40) KUMAR, D. S. S.; CHEUNG, H. Y. C. S.; LAU, C.; FENG, K. D. Hyde In vitro studies of endophytic fungi from *Tripterygium wilfordii* with anti-proliferative activity on human peripheral blood mononuclear cells. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 94, p. 295-300, 2004.

(41) MELO, I. S. Agentes microbianos de controle de fungos fitopatogênicos. In: **Controle biológico**. v. I. MELO, I. S. e AZEVEDO, J. L. (Eds.) Jaguariúna, SP, Embrapa-CNPMA. 1998.

(42) DEMAINE, A. L. Small bugs, big business: The economic power of the microbe.

Biotechnology Advances, v.18, p. 499-514, 2000.

(43) CORRADO, M.; RODRIGUES, K.F. Antimicrobial evaluation of fungal extracts produced by endophytic strains of *Phomopsis* sp. **J. Basic Microbiol.**, v. 44, p. 157-160, 2004.

(44) STROBEL, G. A. Endophytes as sources of bioactive products. **Microbes and Infection**, v. 5, p. 535-544, 2003.

(45) LU, H.; ZOU, W.X.; MENG, J.C.; HU, J. AND TAN, R.X. New bioactive metabolites produced by *Colletotrichum* sp., an endophytic fungus in *Artemisia annua*. **Plant Science.**, v.151, p. 61-73, 2000.

(46) WEBER, D.; STERNER, O.; ANKE, T.; GORZALCZANCY, S.; MARTINO, V.; ACEVEDO, C. Phomol, a New Antiinflammatory Metabolite from an Endophyte of the Medicinal Plant *Erythrina crista-galli*. **The Journal of Antibiotics**, vol. 57, p. 559-563, 2004.

(47) WICKLOW, D. T.; ROTH, S.; DEYRUP, S. T.; GLOER, J. B. A protective endophyte of maize: *Acremonium zeae* antibiotics inhibitory to *Aspergillus flavus* and *Fusarium verticillioides*. **Mycological Research**, v. 109, p. 610-618, 2005.

(48) GUO, B.; WANG, Y.; SUN, X.; TANG, K. Bioactive Natural Products from Endophytes: A Review. **Applied Biochemistry and Microbiology**, v. 44, n. 2, p. 136-142, 2008.

(49) AZEVEDO, J. L.; ARAÚJO, W.L.; MACCHERONI JR., W. Importância dos microrganismos endofíticos no controle de insetos In: MELO, I.S.; AZEVEDO, J.L. **Controle biológico**. Jaguariúna: Embrapa Meio Ambiente, v.3, p. 57-94, 2000.

(50) WEBER, J. A natural control of Dutch elm disease. **Nature**, London, v. 292, p. 449-451, 1981.