

Metabólitos fúngicos com potencial antimicrobiano isolados e caracterizados produzidos por gênero *Fusarium*: uma revisão sistemática da literatura

Fungal metabolites with antimicrobial potential isolated and characterized produced by genus *Fusarium*: a systematic review of literature

Metabolitos fúngico com potencial antimicrobiano aislado y caracterizado producidos por género *Fusarium*: una revisión sistemática de la literatura

Recebido: 08/06/2022 | Revisado: 18/06/2022 | Aceito: 22/06/2022 | Publicado: 03/07/2022

Gillane Rosas Batista

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6328-2605>
Universidade Federal do Amazonas, Brasil
E-mail: gillrosas@ufam.edu.br

Maxwel Adriano Abegg

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-1122>
Universidade Federal do Amazonas, Brasil
E-mail: maxabegg@gmail.com

Ranieri Campos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9413-4215>
Universidade Federal do Amazonas, Brasil
E-mail: raniericampos1980@gmail.com

Resumo

A caracterização recorrente dos mesmos compostos bioativos por fungos filamentosos podem causar desinteresse na questão biotecnológica como também por parte da indústria. O problema levantado por pesquisadores está, principalmente, na forma do processo padrão de cultivo. Pois, muitos desses microrganismos fúngicos não conseguem expressar seus genes e, conseqüentemente, não sintetizam novos compostos. Com isso, é preciso identificar quais metabólitos fúngicos bioativos foram caracterizados para que novos compostos sejam isolados. Portanto, o objetivo desse trabalho foi fazer um levantamento através das etapas de revisão sistemática da literatura de metabólitos fúngicos isolados e caracterizados por gênero *Fusarium*. Scielo, Scopus, Lilacs, WebofScience e Medline foram utilizadas para identificar artigos publicados entre os anos e 1991 a 2020. As palavras chaves "*Fusarium*", "metabolite" e "antimicrobial" foram utilizadas para separar cada um artigo que se encaixavam na pergunta estabelecida neste trabalho: "Quais metabólitos fúngicos isolados e caracterizados de gênero *Fusarium* que apresentam potencial antimicrobiano?". Após uma busca inicial, foram encontrados 7967 artigos científicos de todas as bases de dados. Apesar desse número, apenas 438 artigos apresentaram metabólitos bioativos extraídos do gênero. Em seguida, realizou-se as etapas da revisão sistemática. 64 artigos foram identificados para extrair os dados. Ao todo, encontrou-se 57 metabólitos com potencial antifúngico e antibacteriano. Dentre esses, os compostos das classes quinonas e peptídeos não ribossômicos foram os mais caracterizados. Por fim, o presente trabalho traz um registro de compostos bioativos sintetizados durante os últimos 30 anos para otimizar o caminho na busca por novos metabólitos produzidos pelo gênero *Fusarium*.

Palavras-chave: Metabólitos; Antimicrobianos; Fungos; Filamentosos; *Fusarium*.

Abstract

The recurrent characterization of the same bioactive compounds by filamentous fungi may cause lack of interest in the biotechnological issue as well as by the industry. The problem raised by researchers is mainly in the form of the standard cultivation process. Many of these fungal microorganisms cannot express their genes and, consequently, do not synthesise new compounds. With this, it is necessary to identify which fungal bioactive metabolites have been characterized so that new compounds can be isolated. Therefore, the aim of this work was to make a survey through the steps of systematic literature review of fungal metabolites isolated and characterized by *Fusarium* genus. Scielo, Scopus, Lilacs, WebofScience and Medline were used to identify articles published between the years and 1991 to 2020. The key words "*Fusarium*", "metabolite" and "antimicrobial" were used to separate each article that fit the question established in this work: "Which fungal metabolites isolated and characterized of *Fusarium* genus that present antimicrobial potential?". After an initial search, 7967 scientific articles were found from all databases. Despite this number, only 438 articles presented bioactive metabolites extracted from the genus. Then, the steps of the systematic review were performed. 64 articles were identified to extract the data. In all, 57 metabolites with antifungal

and antibacterial potential were found. Among these, the compounds of the classes quinones and non-ribosomal peptides were the most characterized. Finally, the present work brings a register of bioactive compounds synthesized during the last 30 years to optimize the search for new metabolites produced by the genus *Fusarium*

Keywords: Metabolites; Antimicrobial; Fungal; Filamentous; *Fusarium*.

Resumen

La caracterización recurrente de los mismos compuestos bioactivos por parte de los hongos filamentosos puede causar desinterés en el tema biotecnológico así como por parte de la industria. El problema planteado por los investigadores se centra principalmente en la forma del proceso de cultivo estándar. Muchos de estos microorganismos fúngicos no pueden expresar sus genes y, en consecuencia, no sintetizan nuevos compuestos. Con ello, es necesario identificar qué metabolitos bioactivos fúngicos se han caracterizado para poder aislar nuevos compuestos. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue hacer un estudio a través de los pasos de la revisión sistemática de la literatura de los metabolitos fúngicos aislados y caracterizados por el género *Fusarium*. Se utilizaron Scielo, Scopus, Lilacs, WebofScience y Medline para identificar los artículos publicados entre los años 1991 y 2020. Se utilizaron las palabras clave "*Fusarium*", "metabolito" y "antimicrobiano" para separar cada uno de los artículos que se ajustaban a la pregunta establecida en este trabajo: "¿Qué metabolitos fúngicos aislados y caracterizados del género *Fusarium* presentan potencial antimicrobiano?". Tras una búsqueda inicial, se encontraron 7967 artículos científicos en todas las bases de datos. Apesar de este número, sólo 438 artículos presentaron metabolitos bioactivos extraídos del género. A continuación, se realizaron los pasos de la revisión sistemática. Se identificaron 64 artículos para extraer los datos. En total, se encontraron 57 metabolitos con potencial antifúngico y antibacteriano. Entre ellos, los compuestos de las clases quinonas y péptidos no ribosomales fueron los más caracterizadas. Finalmente, el presente trabajo aporta un registro de compuestos bioactivos sintetizados durante los últimos 30 años para optimizar la búsqueda de nuevos metabolitos producidos por el género *Fusarium*

Palabras clave: Metabolitos; Antimicrobianos; Hongos; Filamentosos; *Fusarium*.

1. Introdução

As pesquisas que envolvem bioprospecção de metabólitos bioativos de fungos podem ser um campo da ciência em desenvolvimento. Todavia, os micologistas existente comparados aos botânicos ainda são encontrados em menores números. Tal fato decorre porque as plantas são facilmente organizadas e se divergem na classificação taxonômica, diferentemente, da organização de fungos. Entretanto, segundo Moonjely (2022) afirma a importância dos microrganismos do reino *Fungi* na vida dos seres humanos e em aplicações na agricultura, alimentos e na indústria farmacêutica. É possível estimar que muitas espécies desse reino ainda são desconhecidas e assim podem ser exploradas e aplicadas na obtenção de produtos para a sociedade.

Dentre os diversos microrganismos pertencentes ao reino *Fungi*, destacam-se os do grupo de fungos filamentosos. As espécies de filamentosos podem ser aplicadas em vários ramos da biotecnologia, com a sua capacidade de viver e ser encontrados em diferentes lugares nas superfícies terrestre e aquática. Além dessa capacidade, outro fator contribuinte para evidenciar a importância desse grupo está na produção de vários ácidos orgânicos e metabólitos secundários com ação antimicrobiana. A riqueza e diversidades de compostos bioativos extraídos desses microrganismos podem representar um caminho na busca de fontes naturais de novos compostos ou isolar aqueles existentes. Ao longo da história, as espécies se tornaram valorosas porque em ramos, por exemplo, da indústria de cosméticos, estudos médicos e em proteção de agriculturas, possuem impactos significativos para o futuro da biotecnologia (Alberti et al., 2016; Hüttner et al., 2020).

Os exemplos podem ser citados para mostrar como as espécies fúngicas atuam e colaboram para as necessidades humanas. Dentre esses encontram evidências científicas ao relatar o potencial farmacêutico de enzimas e metabólitos secundários de fungos filamentosos, a produção de baixo custo e alta eficiência na obtenção de enzimas colagenolítica, aplicação de filamentosos no controle biológico de pragas ou inseticida - o qual reduz a dependência de agroquímico. Apesar de 95% dessa classe de fungos serem desconhecidas, muitos são as espécies explorada para obtenção de produtos do seu metabolismo (Hüttner et al., 2020; Siqueira et al., 2020).

Incluso nessa perspectiva, fungos do gênero *Fusarium* são relatados como fonte de bioativos com diversas atuações

biológicas. Toghueo (2019) descreve em sua revisão distintos metabólitos extraídos apenas de *Fusarium* viventes em plantas, os chamados endofíticos. A avaliação feita por esse autor mostra as experiências realizadas in vitro de substâncias bioativas retiradas de cepas endofíticas do gênero com ação antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória, entre outros. Apesar de ser um fungo patógeno causador de fusariose em plantações, segundo o levantamento do Dicionário de Produtos Naturais do ano de 2019 estabeleceu 678 metabólitos secundários sintetizados pelo gênero e encontrados também em meio de cultura de outros fungos. Entretanto, desse total pode ser estimado 272 compostos provenientes unicamente de *Fusarium* (Li et al., 2020).

Entre os metabólitos extraídos de espécie desse gênero, é possível enfatizar aqueles que possuem ação antimicrobiana. Pois, o potencial de redução de microrganismo patogênicos chama a atenção por obter resultados similares ao antifúngicos e antibióticos existentes (Zhang et al., 2015). O mecanismo de reação de moléculas antimicrobianas interfere no transporte de elétrons, atuam na quebra da parede celular para atingir o "DNA" ou inibem a descrição de enzimas no "RNA". Esses fatores são observados na atuação de metabólitos provenientes de extratos das espécies. Além disso, existem evidências que metabólitos antes somente encontrados em extratos de plantas já são encontrados também em extratos das espécies do gênero (Cui et al., 2012).

Embora a quantidade de metabólitos bioativos de fungos *Fusarium* seja alta, novos compostos não são sintetizados. O problema levantado pelos estudiosos estar relacionada com as condições de cultivos que microrganismos fúngicos estão inseridos. Pois, no processo padrão de fermentação, as espécies fúngicas não conseguem expressar os genes crípticos (genes silenciosos). Pan et al. (2019) relatam que os procedimentos de extração e isolamento através de caldos fermentativos tornaram-se ineficientes porque as espécies sintetizam os mesmos metabólitos fúngicos. Romano et al. (2018) indicam também a dificuldade dos genes fúngicos se expressarem em condições laboratoriais. Com isso, as barreiras técnicas (triagem, isolamento e caracterização) enfrentadas para descobrir novos metabólitos fúngicos levam o desinteresse da indústria farmacêutica nesses produtos naturais (Atanasov et al., 2021).

Dessa forma, é necessário traçar caminhos para melhorar as avaliações e descobertas de novos produtos fúngicos. Portanto, o trabalho teve como objetivo levantar artigos científicos de metabólitos fúngicos isolados e caracterizados extraídos de gênero *Fusarium* com potencial antimicrobiano (antifúngico e antibacteriano), para identificar e registrar os compostos bioativos existentes. O trabalho foi conduzido a partir de um modelo de revisão sistemática da literatura em 5 bases de dados distintas. A fim de registrar os compostos bioativos sintetizados em meios fermentativos ao qual as espécies são colocadas.

2. Metodologia

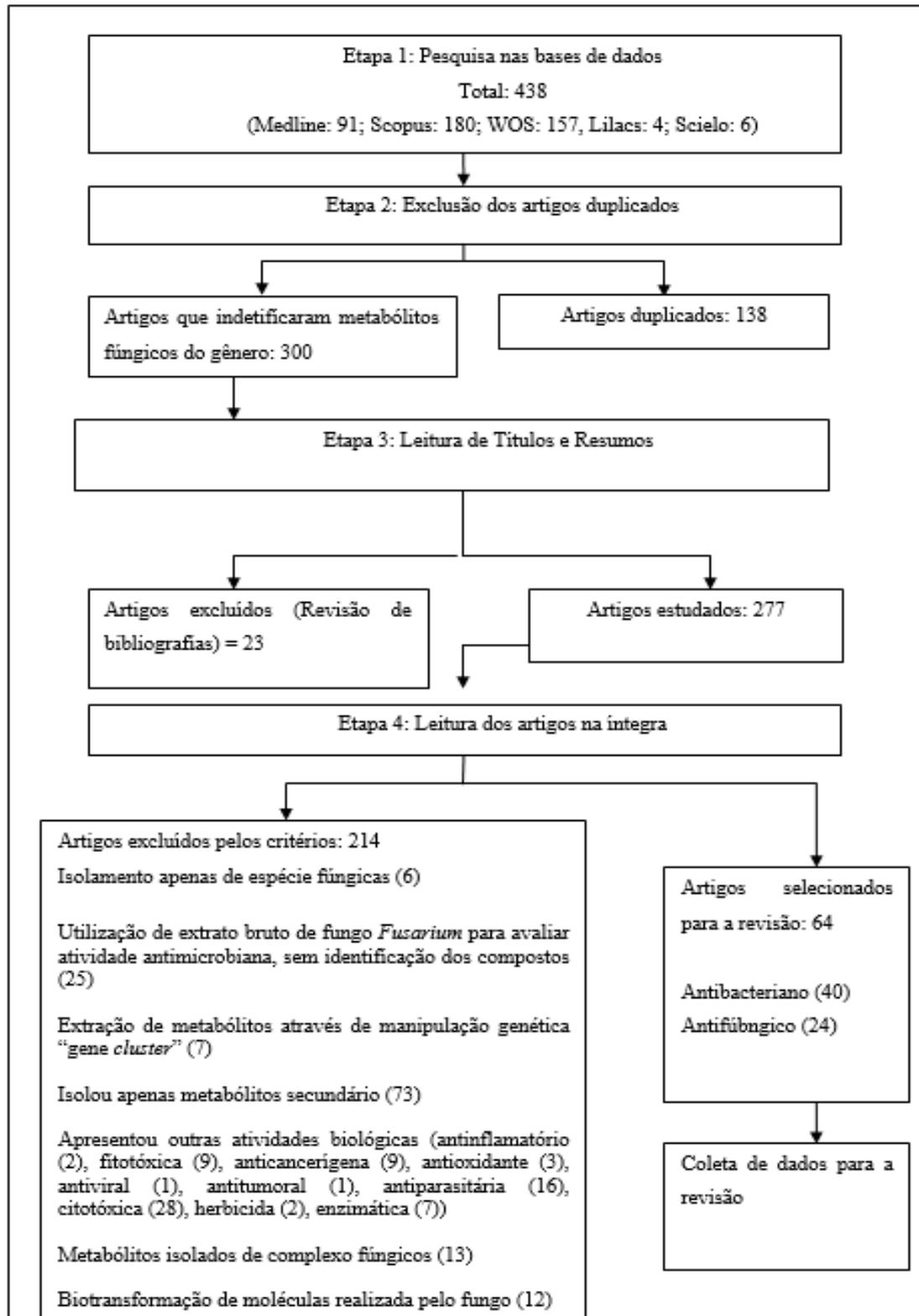
Para a identificação dos artigos científicos, o trabalho foi conduzido em forma de metanálise, que configura uma revisão sistemática. A metodologia utilizada nessa revisão se espelhou nos estudos de Damasceno et al. (2019) como também em Sampaio e Mancine (2007). A pesquisa se pautou na pergunta: "Quais metabólitos fúngicos isolados e caracterizados de gênero *Fusarium* que apresentaram potencial antimicrobiano?". Através das palavras chaves "*Fusarium*", "metabolite" e "antimicrobial" adicionadas nos campos de busca das bases de dado SciVerse Scopus (Scopus), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Web of Science, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), e PubMed foi realizada a busca inicial. As palavras chaves foram adicionadas em combinação, por exemplo, iniciou-se com a combinação "*Fusarium*" e "metabolite", seguido por "*Fusarium*" e "antimicrobial"; "metabolite" e "antimicrobial"; ao final, "*Fusarium*" e "metabolite" e "antimicrobial". Inicialmente foram encontrados 7967 artigos, essa quantidade se referiu a junção de todas as plataformas. Desses 7967 apenas 438 artigos apresentaram a identificação de metabólitos bioativos extraídos do gênero. A partir desses artigos, realizou-se as etapas de duplicidade, leituras de títulos e resumos, leituras integrais de cada um e se estabeleceu os critérios de exclusão conforme os tópicos abaixo para responder à pergunta estabelecida no trabalho:

Critérios de exclusão:

1. Artigos de revisão;
2. Isolamento apenas de espécies fúngicas de hospedeiro;
3. Utilização de extrato bruto de fungo *Fusarium* para avaliar atividade antimicrobiana, sem identificação dos compostos;
4. Uso de fungos *Fusarium* no controle biológico;
5. Isolou apenas metabólitos secundários;
6. Apresentou outras atividades biológicas (anti-inflamatória, fitotóxica, anticancerígena, antioxidante, antiviral, antiparasitária, citotóxica, herbicida, enzimática)
7. Biotransformação de moléculas
8. Metabólitos isolados de complexo fúngico

Por outro lado, os critérios de inclusão se baseou em artigos científicos que: (1) somente isolaram e caracterizaram metabólitos fúngicos bioativos, (2) os autores avaliaram potencial antifúngico, (3) investigaram potencial antibacteriano, (4) avaliação de ensaios *in vitro* e (5) publicados entre os anos de 1991 a 2020. Os artigos selecionados passaram por mais uma releitura de títulos, resumos e em sua totalidade para coletar os dados. A Figura 1 apresenta as etapas desenvolvidas para identificação dos artigos.

Figura 1 - Diagrama de fluxo para identificar e selecionar os artigos para a revisão sistemática acerca de metabólitos antimicrobianos de gênero *Fusarium*.



Fonte: Autores.

Nota-se que na Figura 1 os critérios de exclusão foram aplicados desde os 300 artigos reunidos de todas as bases de dados, após a etapa de separação daqueles duplicados. A partir da retirada de artigos de revisão, os 277 artigos passaram por leitura integral e alocados conforme os outros critérios estabelecidos. A coleta de dados apresentada na Figura 1 foi realizada de acordo com as seguintes informações: espécie, composto isolado, microrganismo antagonista e autores. Todas as informações foram tabeladas para melhor identificação dos compostos bioativos isolados. Realizou-se a leitura de todos esses e conforme a divisão definida anteriormente, alocou-se os dados em cada item. Após analisar cada um dos artigos, foi realizado a junção dos metabólitos fúngicos de classes iguais. Por exemplos, todos aqueles que isolaram compostos da classe química quinonas foram agrupados para efetuar a discussão. Realizou-se a divisão conforme ordem alfabética na língua portuguesa das referências bibliográficas. As estruturas químicas juntamente com dados clínicos foram identificadas. Para analisar os dados foi identificado o gênero a nível de espécie em cada artigo, entretanto, alguns relatavam somente o gênero. Ao identificar os metabólitos fúngicos bioativos foi realizado o desenho das estruturas químicas em 2D no software ChemSketch® para visualizar as moléculas. As informações referentes aos dados analíticos foram retiradas dos próprios artigos. Dessa mesma forma, foi realizada a identificação de microrganismo inibidos pelos compostos bioativos. Para identificar os metabólitos fúngicos com potencial antimicrobiano foi realizado a releitura na íntegra e separados os compostos bioativos antifúngicos daqueles que mostraram ação antibacteriana. Após a identificação, realizou-se identificação dos dados analíticos, como: fórmula molecular, m/z (relação massa-carga) e dados RMN (Ressonância Magnética Nuclear).

3. Resultados e Discussão

3.1 Metabólitos com potencial antimicrobianos isolados de espécie *Fusarium*

Observou-se 64 artigos com a temática: isolamento e caracterização de metabólitos fúngicos de gênero *Fusarium* com potencial antimicrobiano. Encontraram-se 57 metabólitos fúngicos bioativos extraídos das espécies. Os compostos mais isolados observados nesse trabalho foram os da classe quinonas, seguidos de peptídeos não-ribossomais. Ao reunir todos os metabólitos fúngicos, foi possível encontrar 26 compostos apresentados na Quadro 1 com ação antifúngica e 31 com atividade antibacteriana descritos na Quadro 2.

Quadro 1 - Principais referências que isolaram e caracterizaram metabólitos fúngicos bioativos com potencial antifúngico de gênero *Fusarium*.

ESPÉCIE	COMPOSTO ISOLADO	MICROORGANISMO ANTAGONISTA	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA
<i>Fusarium semitectum</i>	Fusapirona (1) Desoxifusapirona(2)	<i>Botrytis cinerea</i>	(Altmore et. al., 2000)
			(Altmore et. al., 2004)
<i>Fusarium verticillioides</i>	Fusaisocoumarina A (4)	<i>Candida albicans</i>	(Ebrahim, Özkaya & Ebada, 2020)
<i>Fusarium semitectum</i>	Fusapirona (1) Desoxifusapirona(2)	<i>Geotrichum candidum</i>	(Evidente et al., 1994)
<i>Fusarium</i> sp.	Neofusapirona (3)	<i>Aspergillus clavatus</i> F318a	(Hiramatsu et al., 2006)
	Fusapirona (1) Desoxifusapirona(2)	<i>Aspergillus clavatus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Fusarium</i> sp.	Coletorina B (5)	<i>Ustilago violacea</i>	(Hussain et al., 2015)
<i>Fusarium</i>	Fusaritiaomida B (6)	<i>Candida albicans</i>	(Ibrahim et al., 2018a)

<i>chlamydosporium</i>			
<i>Fusarium</i> sp.	Fusaripeptidio A (7)	<i>Candida</i> sp.	(Ibrahim et al., 2018b)
<i>Fusarium</i> sp.	Fusaristerol A (8)	<i>Candida albicans</i>	(Ibrahim et al., 2018c)
<i>Fusarium</i> sp.	Fusaribenzamida A (9)	<i>Candida albicans</i>	(Ibrahim et al., 2019)
<i>Fusarium oxysporum</i> PN8	Saponina (10)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ATCC 9341 <i>Candida albicans</i> ATCC 90028	(Jin et al., 2017)
<i>Fusarium</i> sp. BCC14842	Javanicina (11)	<i>Candida albicans</i>	(Kornsakulkarn et al., 2011)
<i>Fusarium oxysporum</i> f. sp. <i>ciceris</i>	3-O-metil-8-O-metil-fusarubina (12)	<i>Sclerotinia</i> sp.	(Kundu et al., 2020)
<i>Fusarium</i> sp. MS-R1	Equinocadina (13)	<i>Candida albicans</i>	(Masaphy, 2014)
<i>Fusarium chlamydosporum</i>	11 metabólitos isolados	<i>Aspergillus</i> sp.	(Mohammad, Hameed & Kamal, 2018)
<i>Fusarium fujikuroi</i>	21 metabólitos isolados	<i>Aspergillus</i> sp.	(Nisa et al., 2020)
<i>Fusarium solani</i> H918	Javanacina (11)	<i>Pestalotiopsis theae</i>	(Niu et al., 2019)
<i>Fusarium oxysporum</i>	Ciclosporina A (14)	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	(Rodríguez, Cabrera & Godeas, 2006)
<i>Fusarium oxysporum</i> EFF119	Bicaverina(15) Ácido fusárico (16)	<i>Phytophthora infestans</i>	(Son et al., 2008)
<i>Fusarium equiseti</i>	Ácido acrílico (E)-3-(2-3-dihidroxi fenol) (17)	<i>Candida</i> sp.	(Venkateswarulu et al., 2017)
<i>Fusarium tricinctum</i>	Trans-1,2,3,3a,4,7a-hexahidro-7a-metil-5H-inden-5ona (18) 2-metilene-4,8,8-trimetil-4-vinil biciclo [5.2.0] nonana (19) 2,6-dimetil-6-(4-metil-3-pentenil) biciclo [3.1.1] hept-2-ene (20)	<i>Candida albicans Magnaporthe oryzae</i>	(Zhang et al. 2011)
<i>Fusarium solani</i>	Fumitremorgina B (21) Fumitremorgina C (22) Ácido helovílico (23)	<i>Candida albicans</i>	(Zhang, Ma & Liu, 2012b)
<i>Fusarium tricinctum</i>	Fusartricina A (24)	<i>Candida albicans</i>	(Zhang et al., 2015)
<i>Fusarium</i> sp.	Fusarixexina A (25) Fusarixexina B (26)	<i>Colletotrichum gloeosporioides</i> sp.	(Zhu et al., 2018)

Fonte: Autores (2022).

Os compostos com potencial antifúngicos observados no Quadro 1, em geral, apresentam ação bioativa contra cepas de *Candida albicans* e *Aspergillus* sp. Essas espécies fúngicas são relatadas na literatura como principais causadoras de infecção hospitalar (Caballero et al., 2020). Observa-se também que alguns autores caracterizaram metabólitos encontrados em extrato fúngico e não foi possível registrar todos nesse trabalho, por exemplo, Nisa et al. (2020) identificou 21 metabólitos bioativos contra espécie de *Aspergillus*. A seguir, o Quadro 2 apresenta os 31 metabólitos fúngicos bioativos enumerados para melhorar a identificação de suas estruturas moleculares.

Quadro 2 - Principais referências que isolaram e caracterizaram metabólitos fúngicos bioativos com potencial antifúngico de gênero *Fusarium*.

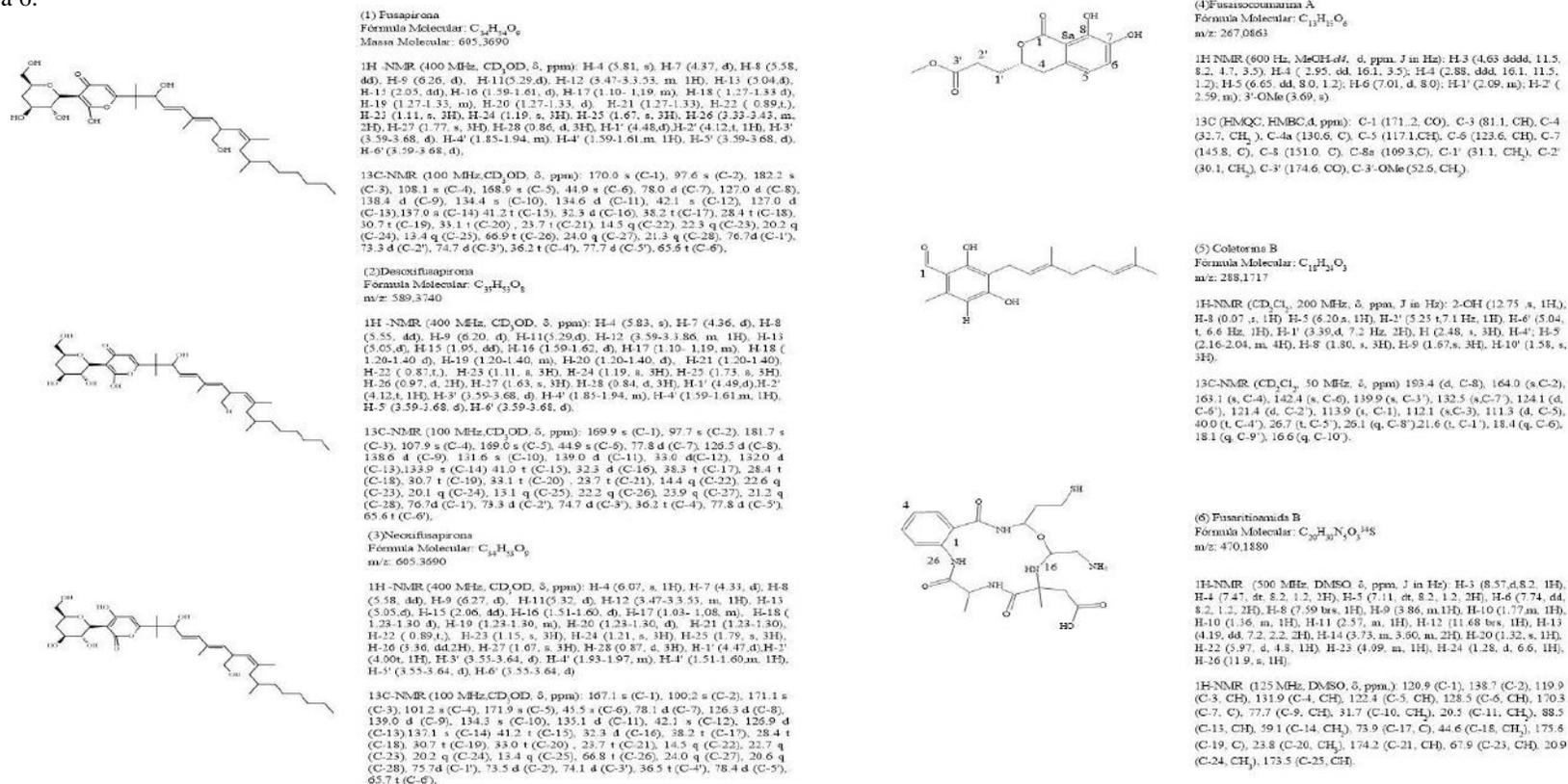
Espécie	Composto Isolado	Microrganismo antagonista	Referência Bibliográfica
<i>Fusarium</i> sp.	Javanicina (11)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium phlei</i>	(Alvin et al., 2016)
<i>Fusarium</i> sp. PSU-ES73	Zearalenona (27)	<i>Staphylococcus aureus</i>	(Arunpanichlert et al., 2011)
<i>Fusarium verticillioides</i>	Ácido fusárico (16)	<i>Bacillus mojavensis</i>	(Bacon et al., 2011)
<i>Fusarium</i> sp.	Beauvericina (28)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i>	(Bai et al., 2019)
<i>Fusarium solani</i> <i>Fusarium oxysporum</i>	Fusarubina (29)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	(Baker, Tatum & Nemeč, 1990)
<i>Fusarium oxysporum</i> ZZP-R1	Fusariumina C (30) Fusariumina D (31)	<i>Staphylococcus aureus</i>	(Chen et al., 2019)
<i>Fusarium</i> sp.	Bicaverina (15)	<i>Escherichia coli</i>	(Deshmukh, Mathew & Purohit, 2014)
<i>Fusarium sambucinum</i>	Sambacídio (32)	<i>Escherichia coli</i>	(Dong et al., 2016)
<i>Fusarium</i> sp.	Extrato de Antraquinonas	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i>	(El-Fouly et al., 2017)
<i>Fusarium dimerum</i>	Eniatina (33)	<i>Bacillus subtilis</i> <i>Trychosporium cutaneum</i>	(Firkova, Proksa & Sturdikova, 2008)
<i>Fusarium fujikuroi</i>	Ácido fusárico (16)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella setubal</i>	(Hilário et al., 2016)
<i>Fusarium chlamydosporium</i>	Fusaritoamida A (34)	<i>Bacillus cereus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i>	(Ibrahim et al., 2016)
<i>Fusarium oxysporum</i> FKI-4553	tricosetina (35)	<i>Staphylococcus aureus</i>	(Inokoshi et al., 2013)
<i>Fusarium proliferatum</i> <i>Fusarium avenaceum</i>	Sesquiterpenoide (36)	<i>Bacillus meagaterium</i>	(Jiang et al., 2019)
<i>Fusarium solani</i>	Anidrofusarubina (37)	<i>Staphylococcus aureus</i>	(Khan et al., 2018)
<i>Fusarium solani</i>	7-dimetil fusarina C (38)	<i>Escherichia coli</i>	(Kyekyeku et al., 2017)
<i>Fusarium proliferatum</i>	SMA93 (39) SMA93 O-metilado (40)	<i>Bacillus subtilis</i>	(Li et al., 2014)
<i>Fusarium equiseti</i>	oxisterigmatocistina B (41) esterigmatocistina (42)	<i>Bacillus subtilis</i> <i>Bacillus megaterium</i> <i>Escherichia coli</i>	(Liu et al., 2015)
<i>Fusarium</i> sp.	Ácido palmítico (43) Ácido cis-oléico (44) Ácido esteárico (45)	<i>Staphylococcus aureus</i>	(Marcinkevicius et al., 2019)
<i>Fusarium tricinctum</i>	Clamisdoprol (46) Fusarielina (47)	<i>Staphylococcus aureus</i>	(Nenkep et al., 2010)
<i>Fusarium</i> sp.	Complexo (ácido fusárico Cadmium (II) e Cobre (II)) (48)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium bovis</i>	(Pan et al., 2011)

<i>Fusarium oxysporum</i>	Sesquiterpenoide (36)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i>	(Piska, Teruna & Saryono, 2020)
<i>Fusarium</i> sp.	Equisitina (49)	<i>Bacillus subtilis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilicina (MRSA)	(Ratnaweera et al., 2015)
<i>Fusarium</i> sp.	Neomangicol A (50)	<i>Bacillus subtilis</i>	(Renner, Jensen & Fenical, 1998)
<i>Fusarium</i> sp.	Eniatina (33)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	(Roig et al., 2014)
<i>Fusarium</i> sp.	Bis 5(-butil-2-piridinecarboxilato-N1,O2)-cobre (ZZF51) (48)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Bacillus subtilis</i> <i>Escherichia coli</i>	(Tan et al., 2008)
<i>Fusarium</i> sp.	Zearalenona (27)	<i>Staphylococcus aureus</i>	(Saetang et al., 2016)
<i>Fusarium solani</i>	Fusarubina (29)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	(Shah et al., 2017)
<i>Fusarium</i> sp. TP-G1	Enniatina (33)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>	(Shi et al., 2018)
<i>Fusarium equiseti</i> SF-3-7	Fusaequisina A (51)	<i>Staphylococcus aureus</i>	(Shiono et al., 2013)
<i>Fusarium</i> sp.	Karimunona B (52)	<i>Salmonella enterica</i>	(Sibero et al., 2019)
<i>Fusarium napiforme</i>	3-O-metil-9-O-metilfusarubina (53)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Suprataman et al., 2020)
<i>Fusarium</i> sp.	Derivados de fusarubina	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	(Suzuki et al., 2013)
<i>Fusarium</i> sp.	fusarielina (47)	<i>Staphylococcus aureus</i>	(Tchoukoua et al., 2018)
<i>Fusarium</i> sp.	Fusapiridonas A (54)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	(Tsuchinari et al., 2007)
<i>Fusarium oxysporum</i>	Beauvericina (28)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Bacillus subtilis</i>	(Wang et al. 2011)
<i>Fusarium</i> sp.	Ácido 5-hidroximetil-furan-3-carboxílico (55) Gliotoxina (56)	<i>Bacillus subtilis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Zhang, Ma & Liu, 2012a)
<i>Fusarium oxysporum</i>	Beauvericina (28)	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	(Zhang et al., 2016)
<i>Fusarium</i> sp.	Alterperilenol (57)	<i>Clavibacter michiganensis</i>	(Zhao et al., 2018)
<i>Fusarium tricinctum</i>	Eniatina (33)	<i>Staphylococcus aureus</i>	(Zhaer et al., 2015)

Fonte: Autores (2022).

É possível observar a ação antibacteriana contra cepas de *S. aureus*, *E. coli* e *Bacillus* sp., relatadas como bactérias causadoras de graves infecções em humanos (Piska et al., 2020). Em seguida, as Figuras 2 a 10 apresentam as estruturas químicas e os dados analíticos de cada composto listado.

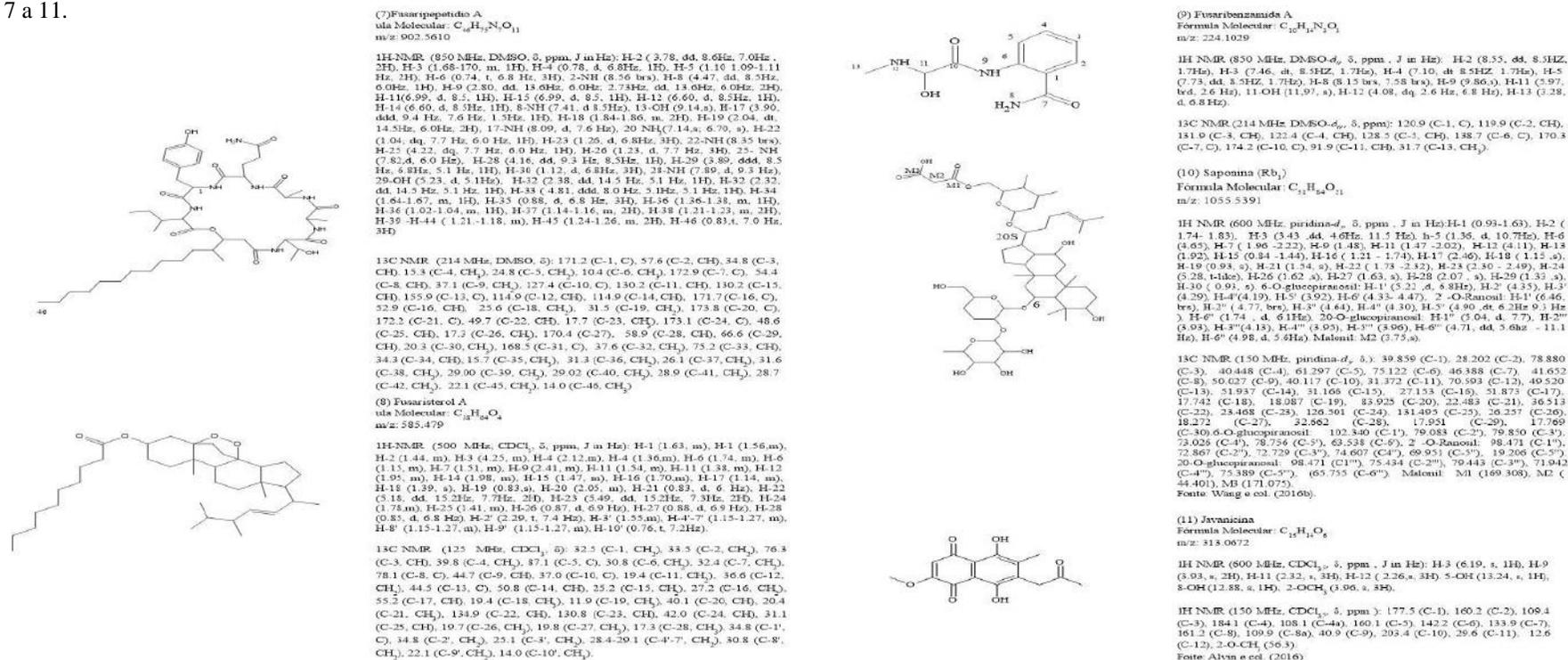
Figura 2 - Estruturas químicas dos metabólitos fúngicos com potencial antimicrobiano. Apresentação dos dados analíticos (fórmula molecular, relação massa carga, RMN), enumerados de 1 a 6.



Fonte: Autores (2022)

As estruturas químicas caracterizadas de 1 a 5 possuem anéis heterocíclicos, pertencentes a classe pirona. O composto 6 também possui anel aromático, porém a estrutura apresenta ligações de aminoácidos, característico de um peptídeo não ribossomal. A seguir, a Figura 3 expõe as estruturas semelhantes ao composto 6 e 4.

Figura 3 - Estruturas químicas dos metabólitos fúngicos com potencial antimicrobiano. Apresentação dos dados analíticos (fórmula molecular, relação massa carga, RMN), enumerados de 7 a 11.



Fonte: Autores (2022)

O metabólito 9 demonstra estrutura de cadeia aberta ao comparar com o composto 7. Entretanto, as duas substâncias são classificadas como peptídeos não ribossomal. A estrutura de fusaristerol A (8) e saponina (10) exibem estruturas de ergosterol, possivelmente, a região de ação antimicrobiana. O arranjo exibido pelo composto 11 é similar aos exibidos a seguir na Figura 4.

Figura 4 - Estruturas químicas dos metabólitos fúngicos com potencial antimicrobiano. Apresentação dos dados analíticos (fórmula molecular, relação massa carga, RMN), enumerados de 12 a 20.

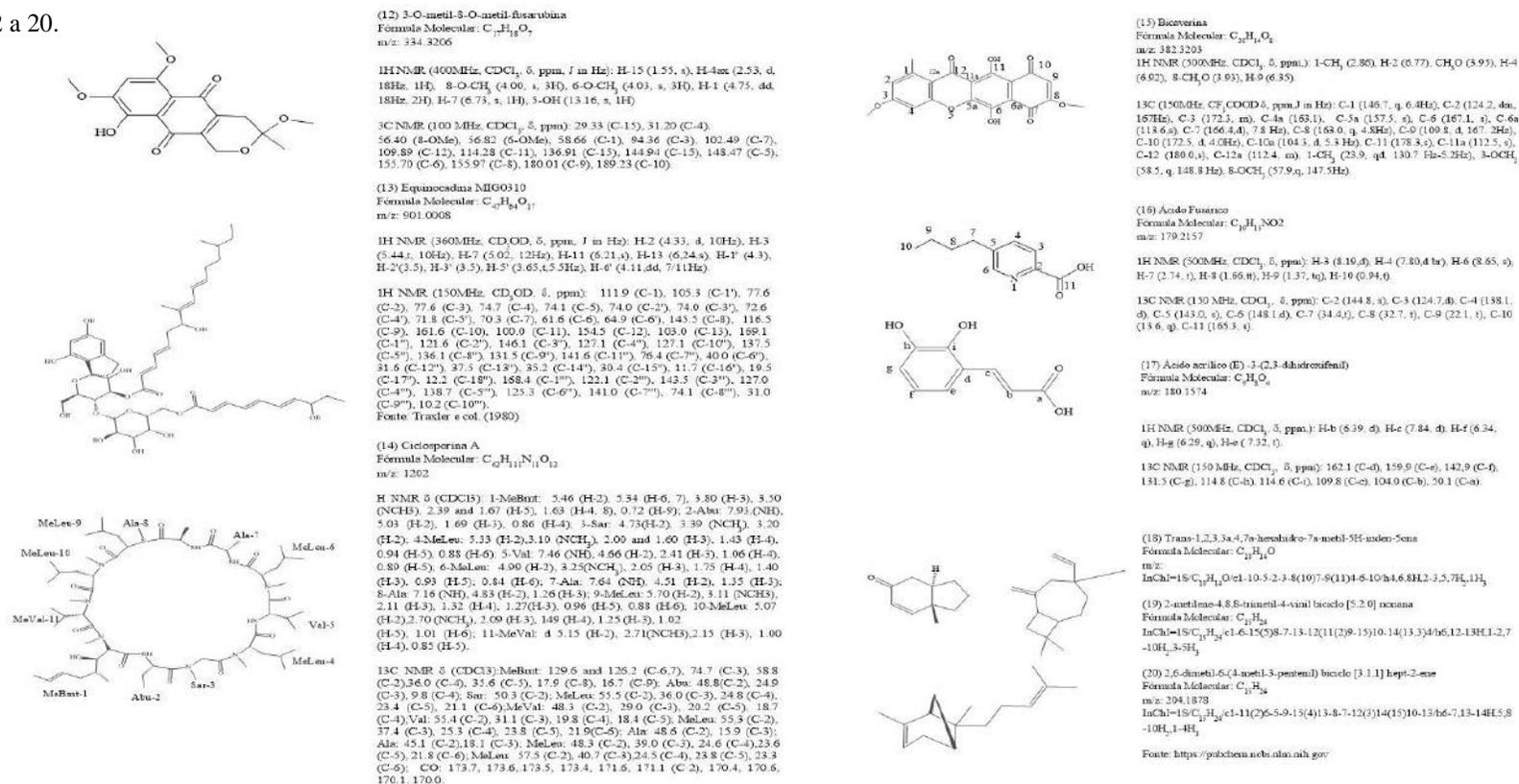
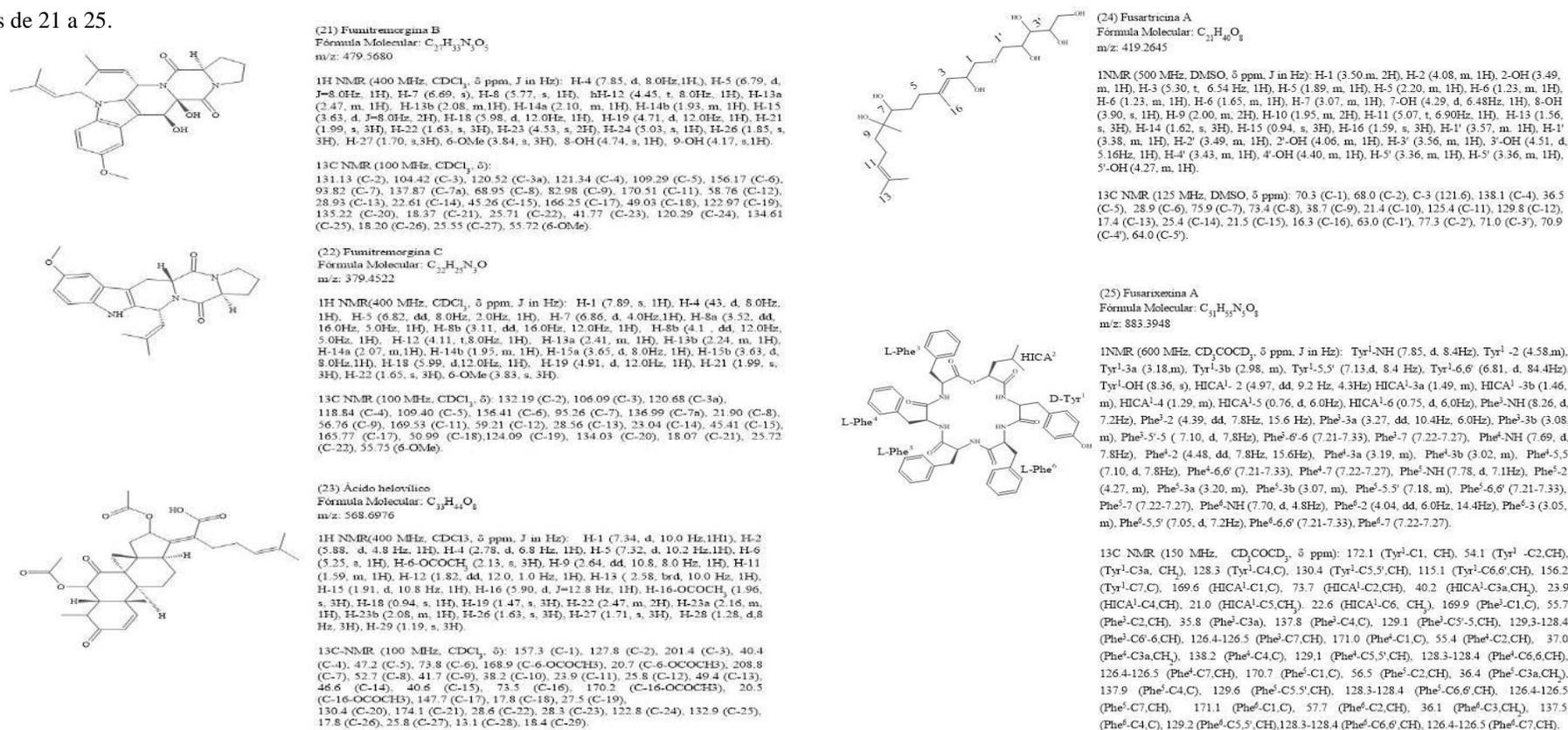


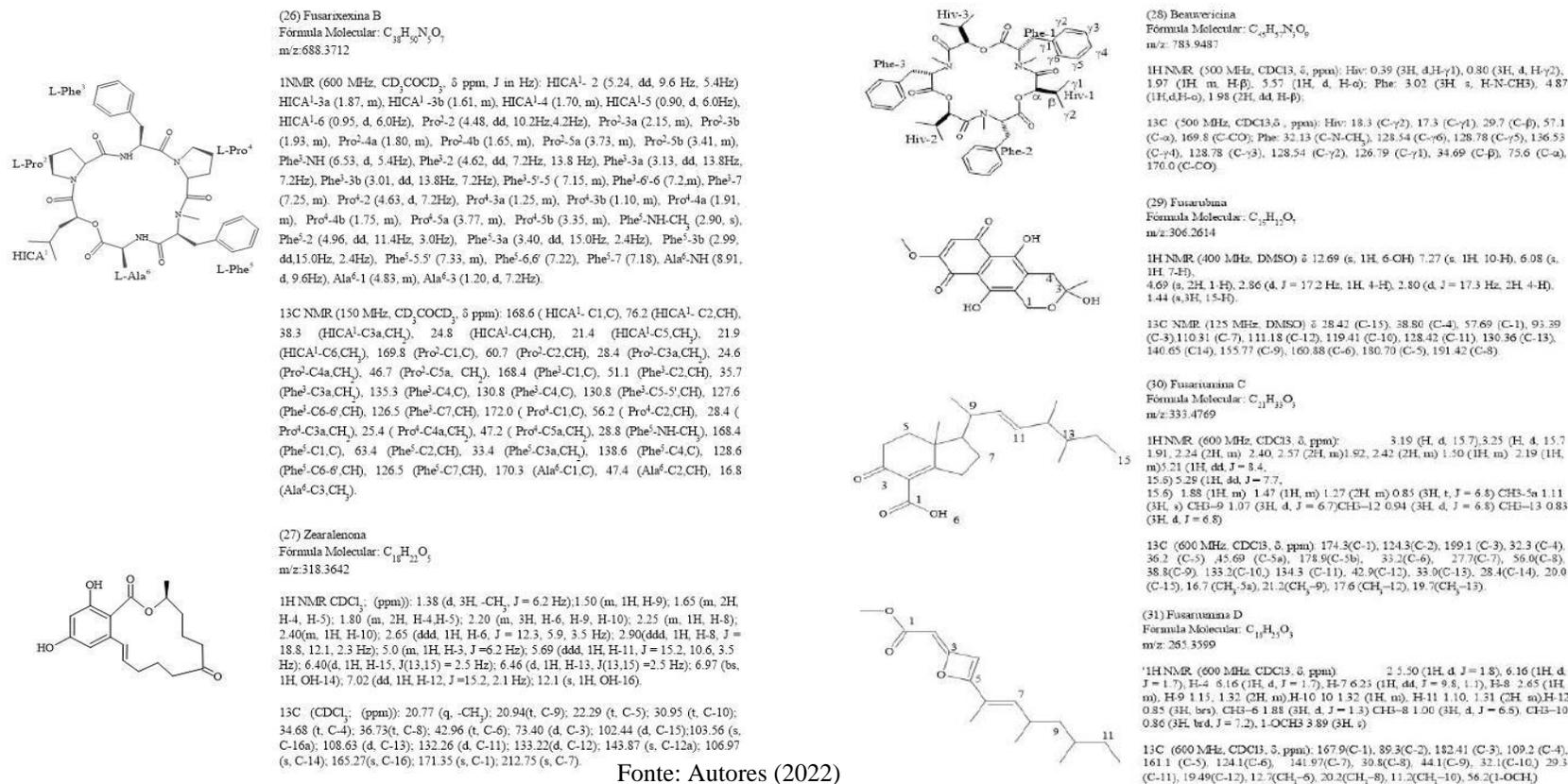
Figura 5 - Estruturas químicas dos metabólitos fúngicos com potencial antimicrobiano. Apresentação dos dados analíticos (fórmula molecular, relação massa carga, RMN), enumerados de 21 a 25.



Fonte: Autores (2022)

Outros compostos da classe ergosterol são observados nas estruturas dos bioativos 21, 22 e 23. Nota-se que nessas estruturas mudam apenas os ligantes ligados a cadeia principal. O composto 24 apresenta molécula de álcool ao longo de sua cadeia, possivelmente, pertence à classe dos terpenos. A seguir, na Figura 6 é possível observar outras estruturas de ergosterol.

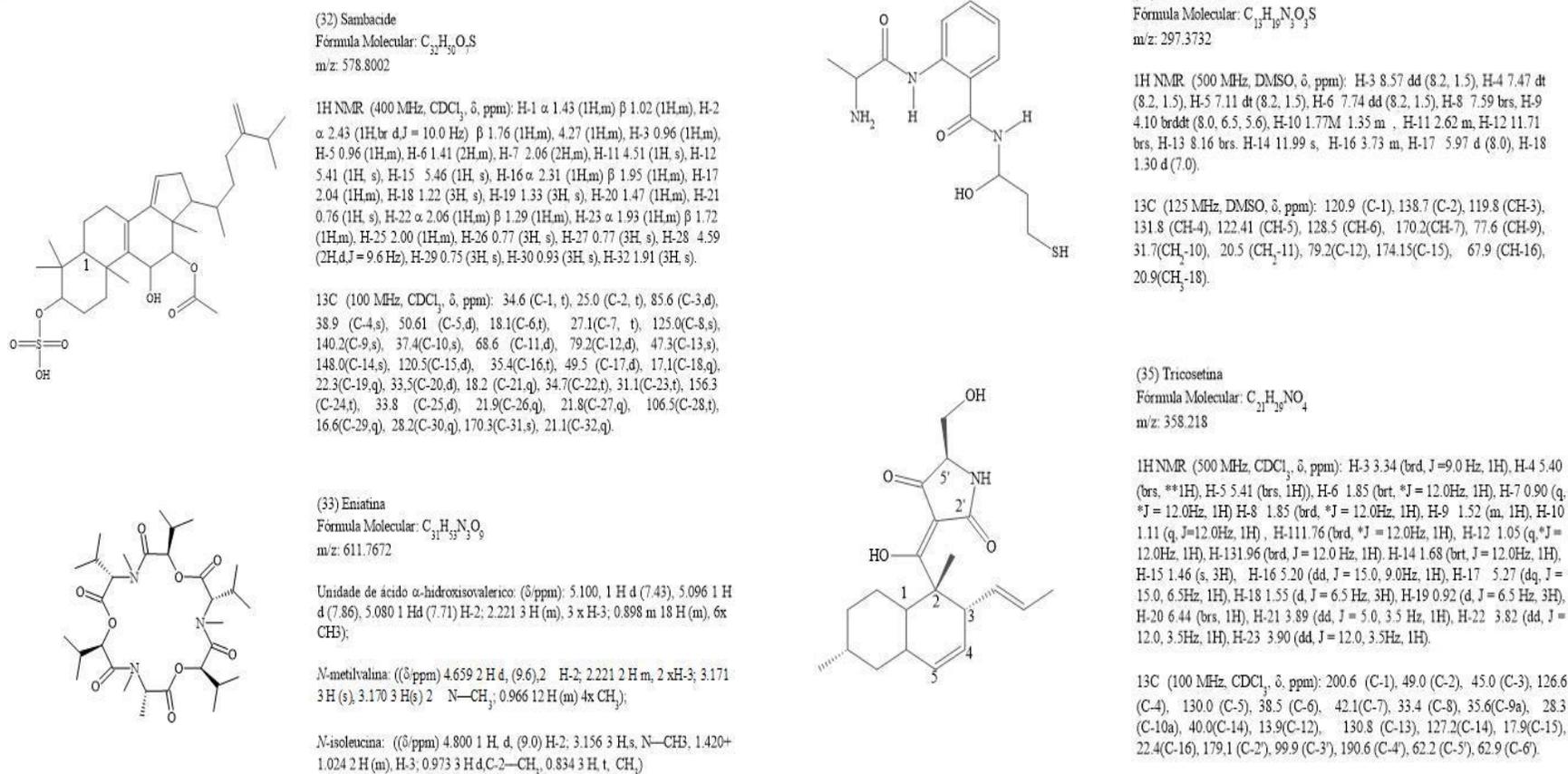
Figura 6 - Estruturas químicas dos metabólitos fúngicos com potencial antimicrobiano. Apresentação dos dados analíticos (fórmula molecular, relação massa carga, RMN), enumerados de 26 a 31.



Fonte: Autores (2022)

Verifica-se que os metabólitos 26 e 28 são peptídeos não-ribossomais, pois apresentam cadeia cíclica de aminoácidos. Por outro lado, o composto 29 apresenta núcleos naftoquinonas. A seguir, a Figura 7 exibe compostos com estruturas similares aos peptídeos e ergosterol.

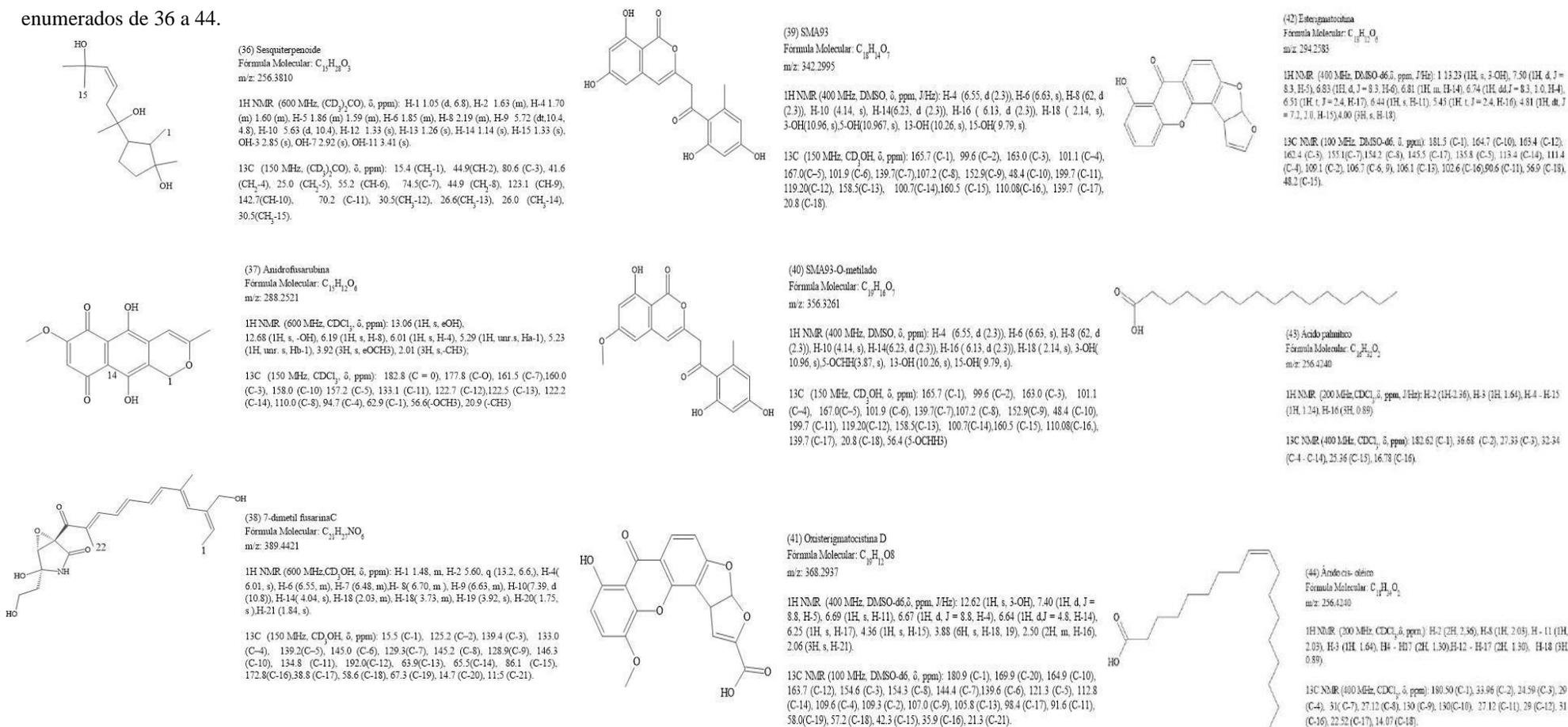
Figura 7 - Estruturas químicas dos metabólitos fúngicos com potencial antimicrobiano. Apresentação dos dados analíticos (fórmula molecular, relação massa carga, RMN), enumerados de 32 a 35.



Fonte: Autores (2022)

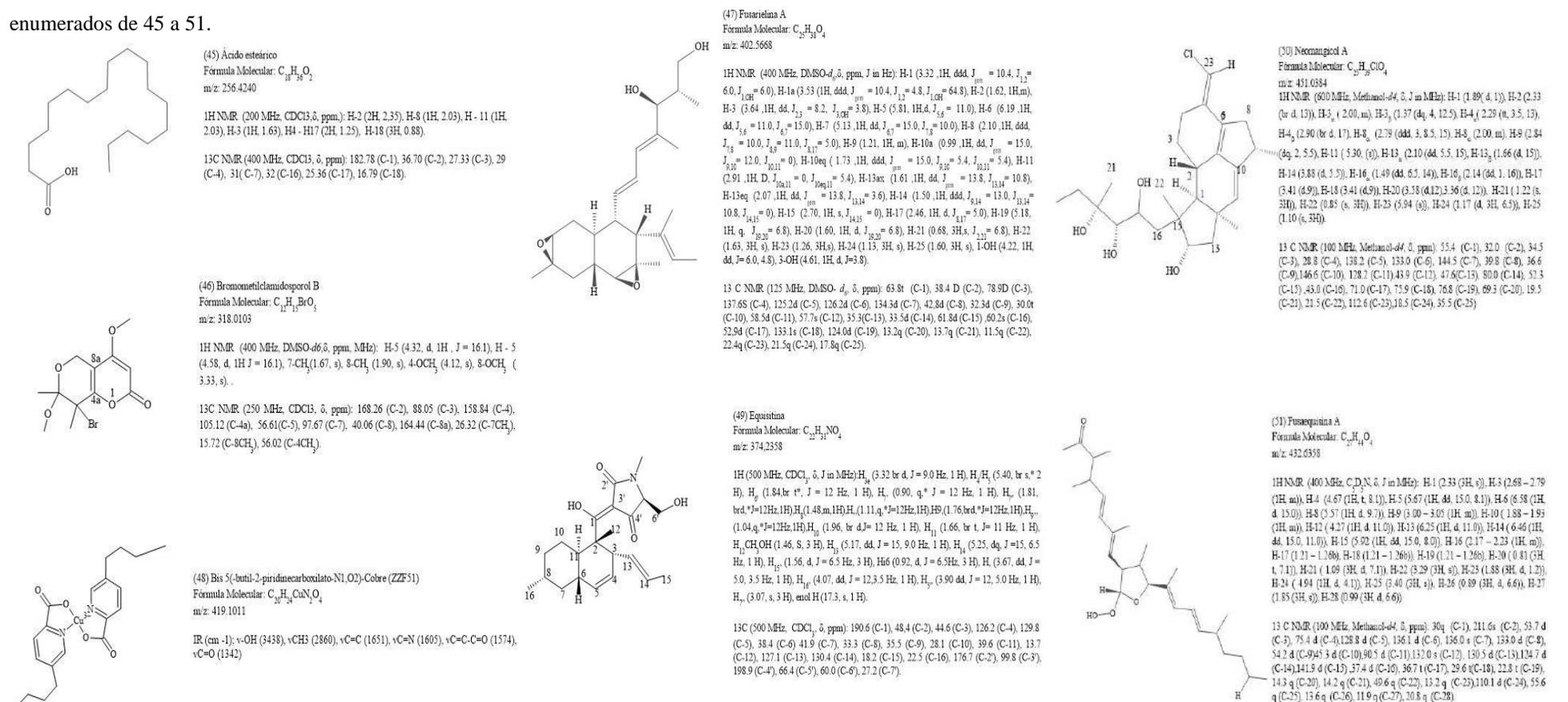
Nota-se a diferença entre as ligações cíclicas de aminoácidos no composto eniatina e o metabólito 34. Este último composto é um isômero do bioativo 9. É possível observar também que a estrutura tricosetina apresenta uma fração de ácido tetrâmico, região cíclica presente a amida. Estrutura similar a essa fração é encontrada na cadeia do bioativo 38 apresentada na Figura 8.

Figura 8 - Estruturas químicas dos metabólitos fúngicos com potencial antimicrobiano. Apresentação dos dados analíticos (fórmula molecular, relação massa carga, RMN), enumerados de 36 a 44.



Fonte: Autores (2022)

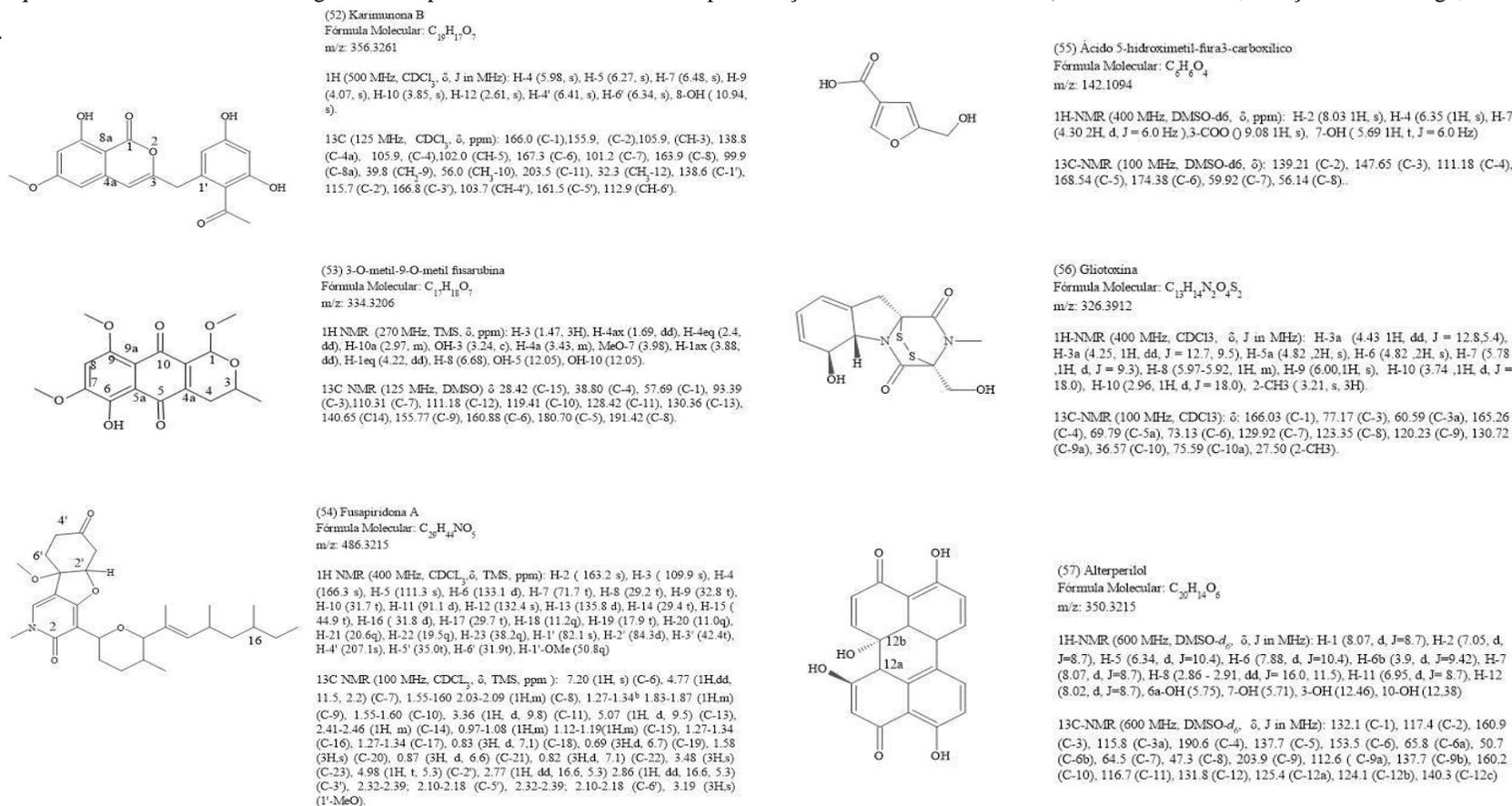
Figura 9 - Estruturas químicas dos metabólitos fúngicos com potencial antimicrobiano. Apresentação dos dados analíticos (fórmula molecular, relação massa carga, RMN), enumerados de 45 a 51.



Fonte: Autores (2022)

O Composto 48 exibe duas moléculas de ácido fusárico (16) ligadas a um composto de coordenação (16), é possível observar que a identificação foi realizada através de técnica infravermelho. A fração de ácido tetrâmico é encontra na estrutura de equisitina (49) semelhante ao do composto 35. Em seguida, a Figura 10 exibe outros diferentes metabólitos bioativos.

Figura 10 - Estruturas químicas dos metabólitos fúngicos com potencial antimicrobiano. Apresentação dos dados analíticos (fórmula molecular, relação massa carga, RMN), enumerados de 52 a 57.



Fonte: Autores (2022)

As estruturas 52 e 53 mostram núcleos similares classificadas como pirona. Contudo, o composto 53 é um composto derivado de fusarubina (29) que apresenta núcleo naftoquinona. Observa-se que as estruturas de 54 e 56 apresentam uma cadeia heterocíclica presente o nitrogênio, contudo o bioativo gliotoxina possui ligações com enxofre, diferentemente, das ligações duplas na cadeia do metabólito 54. Nota-se no composto 57 anéis aromáticos agrupados com configuração diferentes dos metabólitos identificados.

3.2 Metabólitos com potencial antifúngico

Conforme Evdokimenkova e Belen'kii (2014) em “*The literature of Heterocyclic Chemistry*”, descrevem que os metabólitos com estruturas de anéis aromáticos heterocíclicos são os representantes das classes dos compostos orgânicos que definem os fármacos modernos. Segundo Bath et al. (2017), as moléculas 2-pirona (α -pirona) possuem propriedades biológicas ao se ligar a domínios de proteínas em microrganismo. Altomare et al. (2004) avaliaram os compostos fusapirona (1) e desoxifusapirona (2) e seus derivados contra fungo *Botrytis cinerea*, mostraram que a mínima concentração de inibição variou de 0,78 a 6,25 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ e classificaram como forte as atuações das substâncias. Todas as substâncias foram sintetizadas de *Fusarium* sp. A espécie fúngica *Botrytis* está associada a patógenos em plantas e para eliminá-las de cultivos são utilizados os fungicidas diclorano e benomil. De acordo com Evidente et al. (1994), os mesmos compostos apresentaram bioatividade contra *Geotrichum candidum*. Em suas avaliações, os autores concluíram que fusapirona (1) obteve o maior potencial de inibição e classificaram desoxifusapirona (2) como um novo antifúngico encontrado. Hiramatsu et al. (2006) identificaram uma nova estrutura, similar a fusapirona a qual denominaram neofusapirona (3). Esses avaliaram o potencial antimicrobiano da nova estrutura e observaram ação forte de inibição contra fungo *Aspergillus clavatus*.

De acordo com Ebrahim et al., (2020) o composto fusaisocoumarina A (4) sintetizado por *Fusarium verticillioides* possui a estrutura de anel aromático heterocíclico e foi responsável pela inibição de espécie *Candida albicans*. Esse mesmo composto também apresentou potencial antimicrobiano contra espécies de *Aspergillus*. Os compostos isocoumarinas mostram amplo espectro biológico; Segundo Jain e Joshi (2012), as propriedades bioquímicas dessas substâncias podem ser colocadas em uso na medicina clínica. Derivados de coumarinas são usados em estudos farmacológicos contra fungos. Conforme Sharifirad et al. (2021), os compostos “*psoralen, imperatorin, ostruthin*” são reportados na literatura como os mais efetivos nos experimentos antifúngicos.

Outros metabólitos com estruturas pironas apresentam atividade contra cepas de *Candida albicans*. O metabólito javanicina (11) biosintetizado por *Fusarium* endófito de folhas de bambu foi o único que mostrou atividade antifúngica comparado aos outros metabólitos sintetizados na avaliação de Kornsakulkarn et al. (2011). Nas observações de Niu et al. (2019), o mesmo composto apresentou potencial bioativo contra o patógeno de planta *Pestalotiopsis thea* o qual atuou na regulação negativa da expressão do gene fúngico. A substância 3-O-metil-8-O-metil-fusarubina (12) extraída de *F. oxysporum* apresentou ação moderada de inibição contra o fitopatógeno *Sclerotinia sclerotiorum* na avaliação do potencial antimicrobiano realizado por Kundu et al. (2020). Em outra avaliação antifúngica realizada por Son et al. (2008), isolaram uma naftoquinona nomeado bicaverina (15) também de *F. oxysporum*. Os resultados da pesquisa mostraram que o metabólito reduziu em 71% o crescimento de *Phytophthora infestans*, causador da doença do tomate. Tanto Wellington, Nyoka e McGaw (2019) quanto Shah et al. (2017) afirmam que os compostos análogos a javanicina (11) e fusarubina com núcleos naftoquinonas, provavelmente, possuem altas propriedades antifúngicas.

O fitopatógeno *S. sclerotiorum* também foi inibido pelo metabólito ciclosporina A (14) na avaliação de Rodrigues, Cabrera e Godeas (2005). Os autores inocularam a espécie *F. oxysporum* em mesma cultura presente o fitopatógeno e concluíram que o metabólito atuou na inibição da cepa. Ainda, relacionaram a ação antimicrobiana a proteína intracelular ciclofilina A, uma vez que essa age na regulação do dobramento de proteínas. Amber e Tabassum (2020) reportam que a substância ciclosporina A (14) possui efeitos imunossupressores e com isso podem ser observadas na literatura estudos *in vitro* que combinam essa substância a fármacos contra fungos invasivos.

Schwarz e Dannaoui (2020) observaram a interação de isavuconazol e ciclosporina A contra *Aspergillus niger* e inferiram que a combinação aumentou o potencial de inibição feito pelo fármaco. Em outro estudo realizado pelos mesmos autores em 2019, avaliaram a mesma associação para combater a mucormicose e perceberam que o metabólito também aumentou a ação da droga contra fungo da ordem *Mucorales*. A combinação de fluconazol e ciclosporina feita por Onyewu et

al. (2007) através do modelo *ex-vivo* proporcionou a eliminação dos conídios e com as concentrações baixas do medicamento, os autores observaram que a pele não foi danificada.

Fungos patógenos invasivos são combatidos também por substâncias da classe dos antifúngicos equinocadinas. De acordo com Masaphy (2014), a espécie *F. brachygibbosum* extraído do solo sintetizou um novo metabólito definido equinocadina MIG0310 (13). O autor relata que esse composto foi caracterizado pela segunda vez de extrato do gênero *Fusarium* e apresentou estrutura semelhante ao de compostos antibióticos papulacandina caracterizado de extrato de *F. sambucinum*. O composto também mostrou atividade antifúngica contra cepas clínicas de espécies de *Candida*. Na avaliação antifúngica de Souza et al. (2015), os metabólitos análogos a estrutura encontrada por Masaphy (2014) também apresentaram inibição contra cepas de *Candida*. Segundo Martins et al. (2011) e confirmado por Yague et al. (2021), o metabólito é um dos principais inibidores de 1,3- β -glucano sintetase e apresenta forte inibição sobre essa enzima. Em geral, a classe das equinocadinas é importante para os estudos clínicos que envolvem a infecção fúngica causada por espécies de *Candida* em ambiente hospitalar (Caballero et al., 2020).

Os metabólitos com estruturas de aminobenzamida biossintetizados por *Fusarium* apresentam também potencial antimicrobiano. O composto fusaritiaamida B (6) foi extraído de cultura sólida de *F. chlamydosporium* e avaliado por Ibrahim et al. (2018) frente a cepas de *Candida albicans*. Os autores mostraram que o metabólito apresentou zona de inibição (ZI) de 14,5 mm através do método de difusão por ágar. Esse valor foi comparado ao antifúngico clotrimazol, com ZI = 17,9 mm. Em outra avaliação do potencial antimicrobiano, Ibrahim et al. (2019) caracterizaram um novo derivado de aminobenzamida nomeado fusabenzamida A (9). Nessa avaliação, as mínimas concentrações chegaram ao valor de 11,9 $\mu\text{g}/\text{disco}$ para *Candida albicans*. Os pesquisadores dos dois estudos consideraram que os metabólitos realizaram ação moderada contra a espécie fúngica avaliada.

Segundo Mabkot et al. (2014) que avaliaram a atividade biológica de 10 derivados de 2-aminobenzamida, relataram que o grupo amida pode ser o responsável pela ação antifúngica. Ainda, essas estruturas apresentam regiões de farmacóforos que explica o potencial antimicrobiano. Kamal et al. (2021) consideraram que os derivados de amida possuem ampla atividade farmacológica.

A avaliação realizada por Ibrahim et al. (2018b) a partir da caracterização de fusaripeptídeo A (7) de *Fusarium* sp. apresentou efeitos contra espécies de *Candida*. O metabólito inibiu *C. albicans* com o valor de inibição de 50% de microrganismos igual a 0,11 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$, para *C. glabrata* o valor chegou a 0,24 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ e para *C. krusei* igual a 0,14 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$. Segundo Wang et al. (2018), o metabólito é classificado como um ciclopeptídeo o qual substituiu o grupo amida por ligações de lactona. Outros compostos ciclopeptídeo biossintetizado por *Fusarium* endofítico de mangue foram nomeados fusarixexinas A (25) e B (26). Zhu et al. (2018) isolaram os dois compostos e relataram que os experimentos *in vitro* com fusarixexina B agiu fortemente contra cepas de *Colletotrichum gloeosporioides* e *C. musae*. Compostos bioativos com estruturas químicas semelhantes apresentaram ação antifúngica moderada (Urbaniak et al. 2020).

Fungos das espécies *Candida* são recorrentemente utilizados em experimentos para observar os efeitos inibitórios exercidos por metabólitos fúngicos bioativos. Nessa mesma linha, Ibrahim et al. (2018c) em suas análises de extrato de *Fusarium* encontrados em raízes de *Mentha longifolia*, purificaram e explicaram que o metabólito fusaristerol A (8) é um novo antifúngico da classe ergosterol. Apesar dessa classe apresentar alto potencial anti-inflamatório, conforme Rai et al. (2021), experimentos efetuados por Zhan, Ma e Li (2012) caracterizaram um composto ergosterol nomeado por esses como ácido helovílico (23) que mostrou potencial antifúngico contra *Candida* sp. Esse bioativo possui estrutura similar ao encontrado por Ibrahim et al. (2018c). Ainda, Zhan, Ma e Li (2012) isolaram fumitremorgina B (21), C (22) de *Fusarium solani* endofítico de *Ficus carica* que também foram ativos contra fungos.

Compostos bioativos identificados em extratos de *Fusarium* evidenciam atividade contra fungos oportunistas. Os estudos apresentam a caracterização e purificação de substâncias encontradas em meio de cultura para indicar as substâncias com ação bioativa. Nisa et al. (2019) identificaram cerca de 21 compostos de extratos de *F. fujikuroi* e avaliaram o potencial antimicrobiano. O resultado da avaliação do extrato contra as espécies *Aspergillus flavus* e *Aspergillus niger* mostrou redução de 60 a 75% do crescimento fúngico, respectivamente. Os estudiosos identificaram a composição e indicaram as possíveis substâncias que foram responsáveis pela atividade. Nas análises de Mohamed et al. (2018), 11 metabólitos bioativos foram identificados em extrato metanólico de *F. chlamydosporum*. O extrato mostrou alta bioatividade contra a espécie *Aspergillus terreus* com a zona de inibição no valor de 6,09 mm e comparado ao antifúngico anfotericina B.

Em outra avaliação proposta por Venkateswarulu et al. (2017), identificaram o composto ácido acrílico (E)-3-(2-3-dihidroxifenil) (17) em extrato de acetato de etila de *F. equiseti*. Os pesquisadores reportaram que pela primeira vez o metabólito foi biossintetizado em meio fúngico e apresentou potencial contra *Candida albicans* e *Candida tropicalis*. Hussain et al. (2015) purificaram 6 compostos de extratos de *Fusarium* sp., dentre esses encontrou-se coletorina B (5) que apresentou estrutura similar ao ácido sintetizado anteriormente. Nas observações de Zhang et al. (2011), identificaram os três principais metabólitos presente na composição química do óleo volátil obtida através da hidrodestilação de extrato de *F. tricinctum*. Na composição foram encontradas 15 substâncias e todas foram caracterizadas (18-20). O óleo mostrou bioatividade contra *C. albicans* com MIC= 100 µg.ml⁻¹, e *Magnaporthe oryzae* com MIC= 225 µg.ml⁻¹, a partir dessas análises a inibição foi classificada como moderada. Outro extrato fúngico de *Fusarium* endofítico de uma planta medicinal exibiu intensidade de moderada a alta ação antifúngica. A avaliação verificada por Jin et al. (2017) caracterizaram triterpenóides saponinas (10) na composição desse meio, e mostraram que nesse estudo a melhor inibição de leveduras foi contra cepas de *Candida albicans*. Apesar das saponinas triterpenóides formarem espumas estáveis e emulsões, pesquisadores farmacêuticos utilizam esses compostos para melhorar a solubilidade de fármaco (Liao et al. 2021).

Outra substância da classe dos terpenos foi biossintetizada por *F. tricinctum* nas análises de Zang et al. (2015). O composto nomeado fusartricina A (24) é classificado como éter sesquiterpenóide e exibiu potencial antifúngico contra *Candida albicans* com valor de MCI= 19 µg.ml⁻¹. Os autores qualificaram a bioatividade potente e informaram que o metabólito possui esqueleto único de composição química. Por outro lado, estruturas químicas de sesquiterpenos mostram evidências na ação contra fungos. Chen et al. (2016) caracterizaram metabólitos fúngicos sesquiterpenos e avaliaram contra *Rhizoctonia cerealis*; Ma e col. (2020) isolaram metabólitos dessa classe e observação potencial antifúngico contra *Candida albicans*.

3.3 Metabólitos com potencial antibacteriano

Muitas classes químicas reportadas na literatura apresentam além do potencial antifúngica, também potencial antibiótico. Conforme Ravichandiran et al. (2021), estruturas químicas de naftoquinonas agem de modo específico na célula bacteriana. O mecanismo envolve o efeito molecular sobre o transporte de elétrons na cadeia respiratória e ocasiona a inibição de síntese de macromoléculas realizada pelo microrganismo. Kan et al. (2018) identificaram em extrato bruto de *F. solani* as substâncias anidrofusarubina (37), fusarubina (29). Os compostos foram ativos contra quatro bactérias e a zona de inibição *in vitro* variou de 10-17mm para anidrofusarubina (37), 21-32mm ao avaliar fusarubina (29). O maior efeito de inibição foi observado ao analisar o composto fusarubina (29). Na avaliação de Baker, Tatum e Nemeč (1990), os derivados isolados de *F. oxysporum* apenas 12 dos 23 metabólitos exibiram fraca ação de inibição contra *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus*. Dentre essas substâncias foram caracterizados derivados de cadeia longas de fusarubina. Para Suzuki et al. (2013) que também encontraram derivados de fusarubina, identificaram que possivelmente o tamanho da molécula alocadas na região de O-alquil afetou a atuação antimicrobiana da molécula. Os pesquisadores relataram fraca ação frente a *Bacillus subtilis*, *S. aureus* e *Escherichia coli* com CMI (Concentração Mínima de Inibição) entre os valores de 100 a 300 µg.ml⁻¹.

Entretanto, Shah et al. (2017) analisaram o potencial antibacteriano de compostos fusarubina (29) e outros derivados contra *Mycobacterium tuberculosis*, concluíram que a substância fusarubina (29) mostrou bom potencial antibacteriano com CMI = 8 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. O novo metabólito e o composto javanicina (11) apresentaram CMI entre os valores 32 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ e 64 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, ação bioativa considerada moderada. Nas observações de Suprataman et al. (2019) mostraram a atividade de inibição de um novo composto definido 3-O-metil-9-O-fusarubina (53) e outros derivados com estruturas naftoquinonas. Os valores de CMI chegaram a 6,3 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ tanto para *S. aureus* quanto para *Pseudomonas aeruginosa*. Ainda, nesta mesma avaliação, os metabólitos da classe naftoquinonas extraídos de *F. napiforme* também apresentaram potencial antibacteriano com os mesmos valores de CMI, conseqüentemente, os autores consideraram a ação moderada frente aos microrganismos antagonistas. Em outra avaliação realizada por Alvin et al. (2016), investigaram o potencial bioativo de javanicina (11) contra *M. tuberculosis* e *M. phlei* e encontraram os valores de CMI = 25 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ e 50 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, respectivamente. Para esses pesquisadores, o metabólito exibiu forte ação antiproliferativa contra *M. Tuberculosis*.

A ação de composto naftoquinonas evidenciam potencial forte contra bactérias gram-negativas e gram-positivas. Como observado por El-Fouly et al. (2016), naftoquinonas caracterizadas de extratos de espécies *Fusarium* apresentaram alta atividade de inibição contra *Salmonella typhi* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Li et al. (2014) analisaram o extrato de *F. proliferatum* ZS07 e identificaram seis compostos naftoquinonas. Ainda, definiram o metabólito SMA O-metilado 93 (40) como um novo metabólito fúngico encontrado. As substâncias bioativas – SMA93 (39), SMA O-metilado 93 (40) – apresentaram forte potencial antibiótico contra *Bacillus subtilis* com CMI entre 3,13 a 12,50 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. Sibero et al. (2019) isolaram derivados dos compostos observados por Li et al. (2014), entre esses encontra-se o composto Karimunona B (52). Entretanto, nas considerações dos primeiros autores, o metabólito mostrou baixa bioatividade contra *Salmonella enterica* ser. Typhi MDR. A ação bioativa de quinonas também foi observada por Liu et al. (2019) ao caracterizar nove metabólitos fúngicos de *F. equiseti*. Os pesquisadores relataram forte inibição de *B. subtilis*, *B. megaterium*, *S. aureus* e *E. coli* pelos compostos esterigmatocistina (42), oxisterigmatocistina B (41), arversina antraquinona e outros derivados. O potencial bioativo contra as células bacterianas foi observado através de CIM de 3,125 a 50 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. Outro composto fúngico bioativo caracterizado por Shiono et al. (2013) encontrado em cultura de *F. equiseti* nomeado fusaequisina A (51) mostrou inibição moderada contra *P. aeruginosa* e *S. aureus*, pois a zona de inibição variou de 12 a 13 mm. Conforme os autores, o metabólito é derivado de neofusapirona encontrado por Hiramatsu et al. (2006).

Nas avaliações de Nenkep et al. (2010) identificaram novos metabólitos fúngicos de *F. tricinctum* e definiram como bromometilclamidosporol A e B (46). As substâncias possuem estruturas naftoquinonas e exibiram potencial de inibição contra *S. aureus* e *S. aureus* multi-resistente a droga, esses metabólitos apresentaram CMI= 15,6 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. Além desses compostos, os pesquisadores isolaram fusarielina A (47) com ação moderada contra as mesmas espécies bacterianas. Os metabólitos derivados de fusarielina encontrados por Tchoukoua et al. (2018) mostraram também ação moderada contra espécies de *S. aureus*. Diferentes estruturas químicas das classes das quinonas também foram encontradas por Zhao et al. (2018). Em suas avaliações, o composto alterperilenol (57) mostrou bioatividade contra *Clavibacter michiganensis* duas vezes maior ao comparar o controle positivo sulfato de estreptomicina, o metabólito apresentou CMI = 1,95 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. Além disso, alterperilenol (57) evidenciou hiperpolarização da membrana bacteriana sem causar danos integral. O mecanismo de ação ocorreu diferentemente do citado por Ravichandiran et al. (2021). Conforme Mone et al. (2021) e apontado por Moreira et al. (2016), os derivados de naftoquinonas estudados em inúmeras pesquisas indicam ampla aplicações na farmacologia. Como no caso do composto bicaverina que apresenta propriedade antibiótica e pode ser melhor estudado para auxiliar no desenvolvimento de medicamentos (Deshmukh, Mathew & Purohit, 2013; Santos, Mendonça & Bica, 2020). Ainda, Sánchez-Calvo et al. (2016) expressam a importância dos estudos de comparação da estrutura química de naftoquinonas e potencial antibacteriano para encontrar novos compostos fúngicos.

Entre os diversos metabólitos biossintetizados por espécies de *Fusarium* encontram-se peptídeos não ribossomais (NPR). A literatura relata que os compostos NPR originam ou fazem parte da constituição de importantes medicamentos, por exemplo, a antibacteriana penicilina e vacomicina (Little & Hertweck, 2021; Sussmuth & Mainz, 2017). Segundo Bechinger e Gorr (2016), o mecanismo de ação ocorre, primeiramente, pela interação da parte positiva e hidrofóbica do peptídeo com a parte negativa da membrana celular. Com isso, os potenciais antimicrobianos de NPR's são avaliados para identificar possíveis novas moléculas bioativas. Wang et al. (2011) isolaram o composto conhecido por beauvericina (28) de *F. oxysporum*, além de outros metabólitos com as estruturas quinonas, alcaloides e ergosterol. O potencial antibacteriano de beauvericina foi avaliado em frente a espécie *B. subtilis* e *S. aureus* após observarem a CMI igual 3,15 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. O metabólito fúngico foi caracterizado também por Zhang et al. (2016) e apresentou bioatividade contra *S. aureus* e *E. coli*. Apesar dos efeitos de inibição contra as duas espécies bacterianas, o composto inibiu fortemente a espécie *S. aureus* após os autores analisarem a CMI = 3,91 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. Resultado similar verificado por Bai et al. (2019) mostrou também forte inibição contra a mesma célula bacteriana.

Os compostos eniatinas (33) caracterizada de *F. tricinctum* mostraram atividade antimicrobiana moderada frente a *S. aureus* na busca de Zaher et al. (2015) por novos antibióticos sintetizados naturalmente. No extrato metanólico da espécie fúngica caracterizou-se outros diferentes metabólitos com estruturas ciclodepsipetideo, dentre esses eniatina B2 foi reportado pela primeira vez. Nas observações de Firakova et al. (2008), os metabólitos eniatina B, B1 e G mostram efeitos antibióticos frente a *B. subtilis*. Essas substâncias foram isoladas de *F. dimerum* endofítico de planta da família *Magnoliaceae*. Eniatina A1 identificado por Roig et al. (2014) exibiu ação moderada de inibição contra cepas de *Lactobacillus* na avaliação de micotoxina de espécie de *Fusarium* em microorganismo probiótico, os pesquisadores relataram que essa foi a melhor performance porque a zona de inibição variou de 8 a 12 mm. Por outro lado, Shi et al. (2018) em suas análises de atividade biológica de metabólitos fúngicos de *Fusarium* endófito de *Dendrobium officinale*, o composto definido eniatina (33) I apresentou ação forte de inibição contra *S. aureus* com CMI = 8 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. O potencial antibacteriano desse metabólito também foi observado em frente a cepas de *S. aureus* MRSA com a concentração mínima a 4 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. As avaliações de potencial antibiótico são observadas também por peptídeo fusariotiamida A (34) isolado de *F. chlamydosporium*. No ano de 2016, Ibrahim e col. verificaram a redução de cepas *B. cereus*, *S. aureus* e *E. coli* por esse metabólito e chegaram a valores de diâmetro de inibição 19,0, 14,1 e 22,47 mm, respectivamente. Os pesquisadores reafirmaram a notável ação antibacteriana das estruturas 2-aminobenzamida ao analisar o derivado fusariotiamida B (6) em 2018 (Ibrahim et al., 2018 a) na busca por novos compostos com atividade antimicrobiana.

A ação bioativa em células bacterianas podem ser realizadas por estruturas presente os derivados de ácido tetrâmico, por exemplo, o metabólito equisetina (49) isolada por Ratnaweera et al. (2015) de espécie *Fusarium* endofítico de *Opuntia dillenii*. Nessa avaliação do potencial antibiótico, o composto bioativo inibiu cepas de *B. subtilis* (CMI= 8 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) e *S. aureus* MRSA (CMI = 16 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$). Inokoshi et al. (2013) isolaram derivado de ácido tetrâmico denominado tricisetina (35) de *F. oxysporum*. Os metabólitos fúngicos apresentaram zona de inibição para *B. subtilis* de 18 e 16 mm e para *S. aureus*, 18 e 15 mm, respectivamente. Neste estudo, os pesquisadores observaram a inibição da enzima responsável pela formação da membrana celular e mencionaram que esses compostos bioativos podem ser capazes de se ligar a outras diferentes enzimas. Outros derivados encontrados por Kyekyeku et al. (2017) exibiram atividade contra *E. coli*, esses foram isolados de extratos de *F. solani* JK10. Nomeados 7-dimetil fusarina C (38), os bioativos inibiram a cepa bacteriana com CMI = 5 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. Em 2007, Tsuchinari et al. identificaram estruturas que possuíam ácido tetrâmico e denominaram fusapiridona A (54), o metabólito fúngico apresentou forte inibição contra *P. aeruginosa* colocado em mínima concentração de 6,25 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. Para Cherian et al. (2018), as substâncias químicas com estruturas tetrâmicas, frequentemente, fazem parte de antibióticos e podem ser utilizados para descobrir novas estruturas com melhor ação antibacteriana. Conforme Dandawate et al. (2019) relatam que produtos naturais com ligantes metálicos, dentre esses os ácidos tetrâmicos, possuem propriedades promissoras como agente antibiótico.

Ácido fusárico (16) possui estrutura de ligantes metálicos e foram relatados com potencial de inibição de *Bacillus mojavensis* nos experimentos de Bacon et al. (2004) para avaliar o biocontrole dessa bactéria em plantas. O teste *in vivo* estabeleceu a relação de 41% na redução do microrganismo patogênico devido à baixa concentração dessa substância – em torno de 22 $\mu\text{mol. l}^{-1}$ produzida por *F. verticillioides*. Em outra avaliação, Tan et al. (2008) isolaram um composto de coordenação de espécie marinha de *Fusarium* e aplicou frente a bactérias *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* e *Salmonella enteritidis* com CMI iguais a 12,5 $\mu\text{g.ml}^{-1}$, 25,0 $\mu\text{g.ml}^{-1}$, 12,5 $\mu\text{g.ml}^{-1}$ e 50 $\mu\text{g.ml}^{-1}$, o composto tinha sido nomeado bis (5-butil-2-piridionocarboxilato-N1,O2) cobre (48). Pan et al. (2011) também isolaram compostos coordenadas de Cádmio e Cobre de espécie *Fusarium* de mangue. Os metabólitos fúngicos inibiram cepas de *M. bovis* BCG com valor de CMI = 4 $\mu\text{g.ml}^{-1}$ e *M. tuberculosis* H37Rv com CMI = 10 $\mu\text{g.ml}^{-1}$. Nos dois trabalhos percebeu-se a forte intensidade das moléculas contra bactérias. Por outro lado, Hilário et al. (2017) não obtiveram resultados similares, pois, o ácido fusárico encontrado em maior quantidade no extrato de *F. fujikuroi* apresentou CMI = 250 $\mu\text{g.ml}^{-1}$. Com isso, os autores classificaram baixa bioatividade em frente *E. coli*, *S. setubal* e *S. aureus*.

O potencial antibacteriano foi observado também por estruturas das classes dos terpenos. Em 1998, Renner e colaboradores isolaram três estruturas sesquiterpenóides de espécie marinha de *Fusarium*. Os metabólitos nomeados neomangicol A e B apresentaram *in vitro* ação citotóxica e antibiótica, respectivamente. Neomangicol A (50) inibiu cepas de *B. subtilis* com o mesmo potencial antibacteriano observado em análises de gentamicina. Dong et al. (2016) caracterizaram o metabólito sambacide (32) que apresenta estrutura similar ao encontrado por Renner e col. (1998). Sambacide foi extraído de extrato de *F. sambucinum*, exibiu forte potencial de inibição contra *S. aureus* e *E. coli* e apresentou concentração mínima de 16 $\mu\text{g.ml}^{-1}$. Estrutura similar também foi encontrado em extrato orgânico de espécie entomopatogênica de *Fusarium*. Marcinkevicius et al. (2019) isolaram compostos voláteis orgânicos e avaliaram a ação inseticida e antibacteriana. Os compostos fúngicos colesterol, ácido palmítico (43), ácido esteárico (44) e ácido cis-oléico (45) conseguiram inibir espécie de *P. aeruginosa* com valores de CMI entre 10 a 50 $\mu\text{g.ml}^{-1}$.

Por outro lado, Piska, Teruna & Saryono (2020) identificaram um terpeno (36) em meio de cultura líquida de *Fusarium oxysporum* endofítico de *Dahlia variabilis*. Após observarem a ação antimicrobiana que chegou a 2,1 mm de inibição contra *S. aureus*, os autores reportaram a fraca atuação do metabólito fúngico contra *E. coli* e *S. aureus*. Jiang et al. (2019) encontraram um composto com estrutura similar ao de Piska, Teruna & Saryono (2020), entretanto o metabólito apresentou forte atuação contra *Bacillus megaterium* (CMI = 12,5 $\mu\text{g.ml}^{-1}$).

Os metabólitos terpenos fusariumina C (30) e D (31) extraídos de *F. oxysporum* endófito de *Rumex madaio* por Chen et al. (2019) exibiram alto e médio potencial bioativo contra *S. aureus*, respectivamente. A concentração mínima de inibição do composto C chegou ao valor de 6,25 $\mu\text{g.ml}^{-1}$, contudo, o composto D apresentou CMI = 25 $\mu\text{g.ml}^{-1}$. Segundo os pesquisadores, o composto pode ajudar na busca de novas formulações de antibióticos. Entretanto, outro composto terpenóide zearalenona (27) caracterizado por Arunpanichlert et al. (2011) apresentou atividade fraca em frente a *S. aureus* e *E. coli*.

Entretanto, outro composto terpenóide zearalenona (27) caracterizado por Arunpanichlert e col. (2011) apresentou atividade fraca em frente a *S. aureus* e *E. coli*. Para Saetang e col. (2016) o mesmo composto extraído de cultura de espécie de *Fusarium* mostrou bioatividade moderada contra *S. aureus*. Possivelmente, os autores relatam que o grupo funcional hidroxil foi o responsável pela atividade bioativa.

Mahizan et al. (2019) relatam em sua revisão sobre derivado de terpenos que muitos desses compostos foram implementados para avaliar a combinação terapêutica de terpenos de fonte natural com drogas antimicrobianas. Os autores explicam que a alta atuação na inibição do crescimento de microorganismo estar relacionado com a presença de compostos fenólicos e álcoois nos metabólitos bioativos. Zachinno et al. (2017) reuniram os principais testes para evidenciar essa

combinação contra variadas espécies de fungos e bactérias. Sieniawska et al. (2016) testaram compostos de terpenos junto a antibióticos contra *M. tuberculosis* e observaram o aumento do potencial de inibição

4. Conclusão

Esse trabalho se baseou no levantamento de metabólitos fúngicos bioativos isolados e caracterizados de cultivos espécies de *Fusarium* e incluiu a descoberta de diferentes classes químicas que apresentaram atividade antifúngica e antibacteriana. Observou-se o isolamento predominantes de substâncias das classes dos policetídeos, precisamente, os compostos com estruturas quinonas e naftoquinonas, seguidos pelos compostos de estruturas peptídeos não ribossomais e terpenos. Em geral, todos esses compostos fúngicos apresentaram biotividade na escala de moderada a alta. Assim, mostram evidências científicas de seu uso no futuro tratamento terapêutico.

Nota-se que espécies de fungos *Fusarium* são encontrados recorrentemente associados a planta. Esse fator é interessante para os estudos de extração de metabolitos não somente de plantas, mas retirar produtos dos metabolismos de fungos também. Apesar da problemática indicada nesse trabalho, foi possível observar a elevada quantidade de composto antimicrobianos. Com isso, o objetivo foi alcançado uma vez que foi possível organizar e deixar registrado as principais referências encontradas nas bases de dados para mostrar os compostos isolados e caracterizados entre as publicações realizadas nos de 1991 a 2020.

Desse modo, sugere-se para pesquisas futuras, averiguar quais metabólitos fúngicos apresentam diferentes atividades biológicas, investigar outros fungos viventes em plantas na região amazônica e avaliar a ação antimicrobiana, identificar e caracterizar outros metabólitos bioativos utilizados em estudos clínicos, abordar novas técnicas de cultivo de espécies fúngicas e, se possível, realizar estudos clínicos com os compostos encontrados.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao suporte financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM), por meio da resolução n. 006/2020- PROSGRAD UFAM- edição 2020 e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia para Recursos Amazônicos – PPGCTRA pelo suporte acadêmico.

Referências

- Alberti, F., Foster, G. & Bailey, A. (2016) Natural products from filamentous fungi and production by heterologous expression. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 101 (1) 493-500. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-8034-2>.
- Altomare, C., Pengue, R., Favilla, M., Evidente, A., & Visconti, A. (2004). Structure–activity relationships of derivatives of fusapyrone, an antifungal metabolite of *Fusarium semitectum*. *Journal Agricultural and Food Chemistry*, 52(1), 2997-3001. <https://doi.org/10.1021/jf035233z>.
- Altomare, C. et al. (2000). Biological characterization of fusapyrone and deoxyfusapyrone, two bioactive secondary metabolites of *Fusarium semitectum*. *Journal Nature Product*, 63(8), 1131-1135. <https://doi.org/10.1021/np000023r>.
- Alvin, A., Kalaitzis, J.A., Sasia, B. & Neilan, B.A. Combined genetic and bioactivity-based prioritization leads to the isolation of an endophyte-derived antimycobacterial compound. (2016). *Journal of Applied Microbiology*, 120 (5), 1229-1239. <https://doi.org/10.1111/jam.13062>.
- Amber, T. & Tabassum, S. (2020). Cyclosporin in dermatology: A practical compendium. *Dermatologic Therapy*, 33(6), 1-15. <https://doi.org/10.1111/dth.13934>.
- Arunpanichlert, J. et al. (2011). A β -Resorcylic macrolide from the seagrass-derived fungus *Fusarium* sp. PSU-ES73. *Archive of Pharmacal Research*, 34 (10), 1633-1637. <https://doi.org/10.1007/s12272-011-1007-1>.
- Atanasov, A.; Zotchev, S., & Dirsch, V. (2021) Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20 (1), 200-216. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>.
- Azevedo, E. & Barata, M. (2018). Diversidade no reino *Fungi* e aplicações à Indústria. *Revista Ciência Elementar*, 6 (4), 1-7. <https://doi.org/10.24927/rce2018.077>.

- Bacon, C.W., Hinton, D.M., Porter, J.K., Glenn, A.E. & Kulda, G. (2004). Fusaric acid, a *Fusarium verticillioides* metabolite, antagonistic to the endophytic biocontrol bacterium *Bacillus mojavensis*. *Canadian Journal of Botany*, 82(7). <https://doi.org/10.1139/B04-067>.
- Bai, X., Yu, R., Li, M. & Zhang, H. (2019). Antimicrobial assay of endophytic fungi from *Rumex madaio* and chemical study of strain R1. *A Journal of the Bangladesh Pharmacological Society*, 14 (3),129-135. <https://doi.org/10.3329/bjp.v14i3.41598>.
- Baker, R.A., Tatum, J.H. & Nemeć, S. (1990) Antimicrobial activity of naphthoquinones from *Fusaria*. *Mycopathologia*, 111 (3), 9-15. <https://doi.org/10.1007/BF02277294>
- Bath, Z. et al. (2017). α -pyrones: small molecules with versatile structural diversity reflected in multiple pharmacological activities – an update. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 91(1), 365-277. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.04.012>.
- Bechinger, B., & Gorr, S-U. (2016). Antimicrobial peptides: mechanisms of action and resistance. *Journal of Dental Research*, 96 (3), 254-260. <https://doi.org/10.1177/0022034516679973>.
- Caballero, U. et al. (2021). In Vitro Synergistic Interactions of Isavuconazole and Echinocandins against *Candida aureus*. *Antibiotics*, 10 (355), 10-22. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040355>
- Cheek, M. et al. (2020). New scientific discoveries: Plants and *Fungi*. *Plants, People, Planet*, 2 (2), 371–388. <https://doi.org/10.1002/ppp3.10148>.
- Chen, J. et al. (2019). Fusariumins C and D, two novel antimicrobial agents from *Fusarium oxysporum* ZZP-R1 symbiotic on *Rumex madaio* Makino. *Fitoterapia*, 134 (1), 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.01.016>.
- Cherian, P.T. et al. (2018). New β -lactam – Tetramic acid hybrids show promising antibacterial activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18 (1), 3105-3112. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.07.018>.
- Crous, P.W. et al. (2021). *Fusarium*: more than a node or a foot-shaped basal cell. *Studies in Mycology*, 98 (1),1-184. <https://doi.org/10.1016/j.simyco.2021.100116>.
- Cui, Y. et al. (2012). Ginkgolide B produced endophytic fungus (*Fusarium oxysporum*) isolated from Ginkgo biloba. *Fitoterapia*, 5 (1), 913-920. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.04.009>.
- Damasceno, C., Higaki, N., Miguel, J. & Miguel, O. C. (2019). Chemical composition and biological activities of essential oils in the family *Lauraceae*: a systematic review of the literature. *Planta Med*, 85 (13), 1054-1072. <https://doi.org/10.1055/a-0943-1908>.
- Dandawate, P., Padhye, S., Schobert, R. & Biersack, B. (2019). Discovery of natural products with metal-binding properties as promising antibacterial agents. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 14 (6), 563-576. <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1593367>.
- Deshmukh, R., Mathew, A. & Purohit, H.J. Characterization of antibacterial activity of bikaverin from *Fusarium* sp. HKF15. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 114 (4), 443-448. <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2013.09.017>.
- Dong, J-W. et al. (2016). Production of a new tetracyclic triterpene sulfate metabolite sambacide by solid-state cultivated *Fusarium sambucinum* B10.2 using potato as substrate. *Bioresource Technology*, 218 (1), 1266-1270. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2016.07.014>.
- Ebrahim, W., Ozkaya, F.C. & Ebada, S.S. (2020). Antifungal metabolites from endophytic fungus *Fusarium verticillioides* strain WF18. *South African Journal of Botany*, 133 (1), 40-44. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.06.029>.
- El-fouly, M.Z. et al. (2017). A study on strategies applied for enhancing anthraquinones production by *Fusarium* spp. *Arab Journal of Nuclear Science and Applications*, 50 (1), 217-231. https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:48036684
- Evdokimenkova, Y. & Belen'kii, L. (2014) The Literature of heterocyclic chemistry. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 11(1), 147-274. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-420160-6.00004-5>.
- Evidente, A. et al. (1994) Fusapyrone and deoxyfusapyrone, two antifungal dyrones from *Fusarium semitectum*. *Natural Toxins*, 2 (1), 4-13. <https://doi.org/10.1002/nt.2620020103>.
- Firakova, S. et al. (2008). Enniatins produced by *Fusarium dimerum*, an endophytic fungal strain. *Pharmazie*, 63 (1),539-541. <https://doi.org/10.1691/ph.2008.7831>.
- Hilário, F. et al. (2017). Antimicrobial screening of endophytic *Fungi* isolated from the aerial parts of *Paepalanthus chiquitensis* (*Eriocaulaceae*) led to the isolation of secondary metabolites produced by *Fusarium fujikuroi*. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 28 (8), 1389-1395. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20160312>.
- Hiramatsu, F. et al. (2006). Isolation and structure elucidation of neofusapyrone from a marine-derived *Fusarium* species, and structural revision of fusapyrone and deoxyfusapyrone. *The Journal of Antibiotics*, 59 (11), 704-709. <https://doi.org/10.1038/ja.2006.94>.
- Hussain, H. et al. (2015) Antimicrobial constituents from endophytic fungus *Fusarium* sp. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 5 (3), 186-189. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(14\)60650-2](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(14)60650-2).
- Hüttner, S. et al. (2020). Recent advances in the intellectual property landscape of filamentous fungi. *Fungal Biol Biotechnol*, 7 (16),1-17. <https://doi.org/10.1186/s40694-020-00106-z>.
- Ibrahim, S.R.M. et al. (2018a). Fusarithioamide B, a new benzamide derivative from the endophytic fungus *Fusarium chlamydsporium* with potent cytotoxic and antimicrobial activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26 (3), 786-790. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.12.049>

- Ibrahim, S.R.M. et al. (2018b). Fusaripeptide A: new antifungal and anti-malarial cyclodepsipeptide from the endophytic fungus *Fusarium* sp. *Journal of Asian Natural Products Research*, 20 (1),75-85. <https://doi.org/10.1080/10286020.2017.1320989>.
- Ibrahim, S.R.M. et al. (2018c). Fusaristerol A: A new cytotoxic and antifungal ergosterol fatty acid ester from the endophytic fungus *Fusarium* sp. associated with *Mentha longifolia* roots. *Pharmacognosy Magazine*, 14 (16), 308-311. https://doi.org/10.4103/pm.pm_113_18.
- Ibrahim, S.R.M. et al. (2016). Fusarithioamide A, a new antimicrobial and cytotoxic benzamide derivative from the endophytic fungus *Fusarium chlamydosporium*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 479 (2), 211-216. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.09.041>.
- Ibrahim, S.R.M. et al. (2019). New antifungal aminobenzamide derivative from the endophytic fungus *Fusarium* sp. *Phcog Mag*, 15 (1), 204-207. https://doi.org/10.4103/pm.pm_476_18.
- Inokosh, J. et al. (2013). Epi-trichosetin, a new undecaprenyl pyrophosphate synthase inhibitor, produced by *Fusarium oxysporum* FKI-4553. *The Journal of Antibiotics*, 66 (13), 549-554. <https://doi.org/10.1038/ja.2013.44>.
- Jain, P., & Joshi, H. (2012). Coumarin: chemical and pharmacological profile. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2 (6), 236-240. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2012.2643>.
- Jiang, C-X. et al. (2019). Isolation, identification, and activity evaluation of chemical constituents from soil fungus *Fusarium avenaceum* SF-1502 and endophytic fungus *Fusarium proliferatum* AF-04. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67 (19), 1839-1846. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05576>
- Jin, Z et al. (2017). Antimicrobial activity of saponins produced by two novel endophytic fungi from *Panax notoginseng*. *Natural Product Research*, 31 (22), 2700-2703. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1292265>.
- Khan, N et al. (2018). Endophytic *Fusarium solani*: A rich source of cytotoxic and antimicrobial naphthaquinone and aza-anthraquinone derivative. *Toxicology Reports*, 5 (1), 970-976. <https://doi.org/10.2174/1389450117666160719095517>.
- Kornsakulkarn, J. et al. (2011). Dihydronaphthalenones from endophytic fungus *Fusarium* sp. BCC14842. *Tetrahedron*, 67 (39), 7540-7547. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.07.078>.
- Kundu, A., Mandal, A., Saha, S., Pratibha, P. & Walia, S. (2020). Fungicidal activity and molecular modeling of fusarubin analogues from *Fusarium oxysporum*. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 102 (1-4), 78-91. <https://doi.org/10.1080/02772248.2020.1770253>.
- Kyeyekyu, J.O. et al. (2019). Antibacterial secondary metabolites from an endophytic fungus, *Fusarium solani* JK10. *Fitoterapia*, 119 (1), 108-114. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2017.04.007>.
- Li, M., Yu R., Bai, X. Wang H. & Zhang, H. (2020). *Fusarium*: a treasure trove of bioactive secondary metabolites. *Natural Product Reports*,10 (1), 1039-1060. <https://doi.org/10.1039/D0NP00038H>.
- Li, S.; et al. (2014). Phytotoxic and antibacterial metabolites from *Fusarium proliferatum* ZS07 isolated from the gut of long-horned grasshoppers. *Journal of Agricultural and Chemistry*, 62 (1), 8997-9001. <https://doi.org/10.1021/jf502484n>.
- Liao, Y. et al. (2021). Saponin surfactants used in drug delivery systems: A new application for natural medicine components. *International Journal of Pharmaceutics*, 603 (15), 1207-1209. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120709>.
- Little, R.F. & Hertweck, C. (2022) Chain release mechanisms in polyketide and non-ribosomal peptide biosynthesis. *Royal society of Chemistry*, 39 (1), 163-205. <https://doi.org/10.1039/D1NP00035G>.
- Liu, X-B et al. (2019). Secondary metabolites from the endophytics fungus *Fusarium equiseti* and their antibacterial activities. *Chemistry of Natural Compounds*, 55(6), 1141-1144. <https://doi.org/10.1007/s10600-019-02915-0>.
- Ma, X. et al. (2020). A comprehensive review of natural products to fight liver fibrosis: Alkaloids, terpenoids, glycosides, coumarins and other compounds. *European Journal of Pharmacology*, 88 (5), 1735-1738. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173578>.
- Mabkhot, Y.N. et al. (2014). Synthesis and biological evaluation of 2-aminobenzamide derivatives as antimicrobial agents: opening/closing pharmacophore Site. *International Journal of Molecular Sciences*, 15 (3), 5115-5127. <https://doi.org/10.3390/ijms15035115>
- Mahizan, N.A. et al. (2019). Terpene derivatives as a potential agent against antimicrobial resistance (AMR) pathogens. *Molecules*, 24 (14), 2631-2436. <https://doi.org/10.3390/molecules24142631>
- Marcinkevicius, K. et al. (2019). Phytochemical investigation and biological activities of *Fusarium* sp. An entomogenous fungus. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 18 (1), 1010-1018. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101084>.
- Martins, I.M.; et al. (2011). Differential activities of three families of specific β (1,3) glucan synthase inhibitors in wild-type and resistant strains of fission yeast. *The Journal of Biological Chemistry*, 289 (5), 3484-3496. <https://doi.org>
- Marín, C., Torre, D., Furci, G., Godoy, R. & Palfner, G. (2018) Estado del arte de la conservación del reino *Fungi* em Chile. *Conservación, gestión y manejo de áreas silvestres protegidas*, 7 (1), 98-115. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.174300>.
- Masaphy, S.A. (2014). A novel echinocandin MIG0310 with anticandida activity from newly isolated *Fusarium* sp. strain MS-R1. *Journal of Applied Microbiology*, 116 (6), 1458-1464. <https://doi.org/10.1111/jam.12493>.
- Mohammed, G.J.; Hameed, I.H. & Kamal, S.A. (2018). Analysis of methanolic extract of *Fusarium chlamydosporum* using GC-MS technique and evaluation of its antimicrobial activity. *Indian Journal of Public Health Research & Development*, 9 (3), 229-234. <https://doi.org/10.5958/0976-5506.2018.00214.0>.

- Mone, N. et al. (2021). Naphthoquinones and their derivatives: emerging trends in combating microbial pathogens. *Coatings*, 11 (4), 434-439. <https://doi.org/10.3390/coatings11040434>.
- Moonjely, S. (2022). *Fungi: Essential Elements in the Ecosystems*. *Fungal Biology*, 1 (1), 19-35, 2022. https://doi.org/10.1007/978-3-030-89664-5_2
- Moreira, C.S. et al. (2016) Searching for a potential antibacterial lead structure against bacterial biofilms among new naphthoquinone compounds. *Journal Applied Microbiology*, 122 (3), 651-662. <https://doi.org/10.1111/jam.13369>.
- Nenkep, V. et al. (2010). Induced production of bromomethylchlamydosporols A and B from the marine-merived Fungus *Fusarium tricinctum*. *Journal Natural Products*, 73 (12), 2061-2063. <https://doi.org/10.1021/np1005289>.
- Nisa, S.; et al. (2020). Identification and bioactivities of two endophytic *Fungi Fusarium fujikuroi* and *Aspergillus tubingensis* from foliar parts of *Debregeasia salicifolia*. *Arabian Journal for Science and Engineering*, 45 (1), 4477-4487. <https://doi.org/10.1007/s13369-020-04454-1>.
- Niu, S. et al. (2019). Fusarisolins A–E, polyketides from the marine-derived fungus *Fusarium solani* H918. *Marine Drugs*, 17 (2), 125-137. <https://doi.org/10.3390/md17020125>.
- Nowrousian, M. (2018). Genomics and transcriptomics to study fruiting body development: An update. *Fungal Biology Reviews*, 32 (4), 231-235. <https://doi.org/10.1016/j.fbr.2018.02.004>.
- Onyewu, C. et al. (2007). Targeting the calcineurin pathway enhances ergosterol biosynthesis inhibitors against trichophyton mentagrophytes in vitro and in a human skin infection model. *Antimicrob Agents Chemother*, 51 (10), 3743-3746. <https://doi.org/10.1128/AAC.00492-07>.
- Pan, J-H. et al. (2011). Antimycobacterial activity of fusaric acid from a mangrove endophyte and its metal complexes. *Archives of Pharmacal Research*, 34 (7), 1177-1181. <https://doi.org/10.1007/s12272-011-0716-9>.
- Pan, R., Bai, X., Chen, J., Zhang, H. & Wang, H. (2019). Exploring structural diversity of microbe secondary metabolites using OSMAC strategy: A literature review. *Frontiers in Microbiology*, 10 (294), 1-20. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00294>.
- Piska, F.; Teruna, H.Y. & Saryono, Y. (2020). Terpenoid as antibacterial produced by endophyte *Fusarium oxysporum* LBKURCC41 from *Dahlia variabilis* Tuber. *Journal of Physics*, 55 (16), 2034-2039. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1655/1/012034>.
- Ratnaweera, P.B., De Silva, E.D., Williams, D.E. & Andersen, R.J. (2015). Antimicrobial activities of endophytic fungi obtained from the arid zone invasive plant *Opuntia dillenii* and the isolation of equisetin, from endophytic *Fusarium* sp. *BMC Complementary & Alternative Medicine*, 220 (15), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0722-4>.
- Ravichandiran, P. et al. (2019). 1,4-Naphthoquinone analogues: potent antibacterial agents and mode of action evaluation. *Molecules*, 24 (7), 1437-1440. <https://doi.org/10.3390/molecules24071437>.
- Renner, M.K., Jensen, P.R. & Fenical, W. (1998). Neomangicols: structures and absolute stereochemistries of unprecedented halogenated sesterpenes from a marine fungus of the genus *Fusarium*. *Journal Organic Chemistry*, 63 (1), 8346-8354. <https://doi.org/10.1021/jo981226b>.
- Rodríguez, M., Cabrera, G. & Godeas, A. (2005). Cyclosporine A from a nonpathogenic *Fusarium oxysporum* suppressing *Sclerotinia sclerotiorum*. *Journal of Applied Microbiology*, 100(6), 575–586. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2005.02824.x>.
- Roig, M. et al. (2014). Antibacterial activity of the emerging *Fusarium* mycotoxins enniatins A, A1, A2, B, B1 and B4 on probiotic microorganisms. *Toxicon*, 85 (1),1-4. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.04.007>
- Romano, S., Stephen, J. Patry, S. & Dobson, A. (2018). Extending the “One Strain Many Compounds” (OSMAC) principle to marine microorganisms. *Marine Drugs*, 16 (7), 244-254. <https://doi.org/10.3390/md16070244>.
- Saetang, P. et al. (2016). β -Resorcylic macrolide and octahydronaphthalene derivatives from a seagrass-derived fungus *Fusarium* sp. PSU-ES123. *Tetrahedron*, 72 (41), 6421-6427. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.08.048>.
- Schwarz, P. & Dannaoui, E. (2020). *In vitro* Interaction between isavuconazole and tacrolimus, cyclosporin A, or sirolimus against *Aspergillus* Species. *Journal Fungi*, 6 (3), 103-113. <https://doi.org/10.3390/jof6030103>.
- Shah, A. et al. (2016). Discovery of anti-microbial and anti-tubercular molecules from *Fusarium solani*: an endophyte of *Glycyrrhiza glabra*. *Journal of Applied Microbiology I*, 122 (5), 1168-1176. <https://doi.org/10.1111/jam.13410>.
- Sharifi-rad, J. et al. (2021). Natural coumarins: exploring the pharmacological complexity and underlying molecular mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1 (1),20-39. <https://doi.org/10.1155/2021/6492346>.
- Shi, S. et al. (2018). Biological activity and chemical composition of the endophytic fungus *Fusarium* sp. TP-G1 obtained from the root of *Dendrobium officinale* Kimura et. migo. *Records of Natural products*, 12 (6), 549-556. <https://doi.org/10.25135/rnp.62.17.12.201>.
- Shiono, Y. et al. (2013). A polyketide metabolite from endophytic *Fusarium equiseti* in a medicinal plant. *Zeitschrift für Naturforschung B*, 68 (3), 289-292. <https://doi.org/10.5560/znb.2013-3014>.
- Sibero, M.T. et al. (2019). Two new aromatic polyketides from a sponge-derived *Fusarium*. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 15 (1), 2941-2947. <https://doi.org/10.3762/bjoc.15.289>.
- Sieniawska, E. et al. (2016). Natural terpenes influence the activity of antibiotics against isolated *Mycobacterium tuberculosis*. *Medical Principles and Practice*, 26 (1), 108-112. <https://doi.org/10.1159/000454680>.

- Siqueira, A.C.O. et al. (2020). Multi-trait biochemical features of *Metarhizium* Species and their activities that stimulate the growth of tomato plants. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 4 (1), 20-35. <https://doi.org/10.3389/fsufs.2020.00137>.
- Son, S. et al. (2008). Bikaverin and fusaric acid from *Fusarium oxysporum* show antioomycete activity against *Phytophthora infestans*. *Journal of Applied Microbiology*, 104 (1), 692-698. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2007.03581.x>.
- Souza, T.B. et al. (2015). Synthesis and antifungal activity of palmitic acid-based neoglycolipids related to papulacandin D. *Química Nova*, v. 38, n. 10, p. 150-156. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150156>.
- Supratman, U. et al. (2019). New naphthoquinone derivatives from *Fusarium napiforme* of a mangrove plant. *Natural Product Research*, 35 (9), 1406-1412. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1650358>.
- Suzuki M., Nishida, N., Ishihara, A. & Nakajima, H. (2013). New 3-O-Alkyl-4a,10a-dihydrofusarubins produced by *Fusarium* sp. Mj-2. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 77 (2), 271-275. <https://doi.org/10.1271/bbb.120670>.
- Sánchez-calvo, J.M. et al. (2016) synthesis, antibacterial and antifungal activities of naphthoquinone derivatives: a structure–activity relationship study. *Medicinal Chemistry Research*, 25 (1), 1274-1285. <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1550-x>.
- Tan, N.; et al. (2008). A copper coordination compound produced by a marina fungus *Fusarium* sp. ZZF51 with biosorption of Cu (II) ions. *Chinese Journal of Chemistry*, 26 (8), 516-521. <https://doi.org/10.1002/cjoc.200890097>.
- Tchoukoua, A. et al. (2018). Structure elucidation of new fusarielins from *Fusarium* sp. and their antimicrobial activity. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 56 (1), 32-36. <https://doi.org/10.1002/mrc.4662>.
- Toghueo, R. (2019). Bioprospecting endophytic fungi from *Fusarium* genus as sources of bioactive metabolites. *Mycology*, 11 (1),1-21. <https://doi.org/10.1080/21501203.2019.1645053>.
- Tsuchinari, M. et al. (2007). Fusapyridons A and B, novel pyridone alkaloids from an endophytic fungus, *Fusarium* sp. YG-45. *Zeitschrift für Naturforschung B*, 62 (1),1203-1207. <https://doi.org/10932-0776/07/0900-1203>.
- Urbaniak, M. et al. (2020). Cyclodepsipeptide biosynthesis in *Hypocreales* Fungi and sequence divergence of the non-ribosomal peptide synthase genes. *Pathogens*, 9 (7), 552-557. <https://doi.org/10.3390/pathogens9070552>.
- Venkateswarulu, N., Chari, P.V., Basha, S.K.T. & Vijaya, T. (2017). Isolation and purification of (E) -3- (2, 3- dihydroxyphenyl) acrylic acid from endophytic fungi *Fusarium equiseti* EF-32 and its anti-candidal and anticancer activities. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 11 (1), 294-301. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2017.07.017>.
- Wang, Q-X. et al. (2011). Chemical constituents from endophytic fungus *Fusarium oxysporum*. *Fitoterapia*, 82 (5), 77-781. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.04.002>.
- Wang, X., Gong, X., Li, P., Lai, D. & Zhou, L. (2018). Structural diversity and biological activities of cyclic depsipeptides from Fungi. *Molecules*, 23 (1), 169-174. <https://doi.org/10.3390/molecules23010169>.
- Wang, Y-S. et al. (2016). Complete 1 H-NMR and 13C-NMR spectral assignment of five malonyl ginsenosides from the fresh flower buds of *Panax ginseng*. *Journal of Ginseng Research*, 40 (3), 245-250. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2015.08.003>.
- Wellington, K., Nyoka, N. & McGaw, L. (2019). Investigation of the antibacterial and antifungal activity of thiolated naphthoquinones. *Drug Development Research*, 80 (3). <https://doi.org/10.1002/ddr.21512>.
- Zhaer, A.M. et al. (2015). A new enniatin antibiotic from the endophyte *Fusarium tricinctum* Corda. *The Journal of Antibiotics*, 68 (1), 197-200. <https://doi.org/10.1038/ja.2014.129>.
- Zhang, et al. (2016). Isolation and identification of the antimicrobial agent beauvericin from the endophytic *Fusarium oxysporum* 5-19 with NMR and ESI-MS/MS. *BioMed Research International*, 2016 (1), 1-4. <https://doi.org/10.1155/2016/1084670>.
- Zhang, J. et al. (2015). Fusartricin, a sesquiterpenoid ether produced by an endophytic fungus *Fusarium tricinctum* Salicorn 19. *European Food Research and Technology*, 240(1), 805-814. <https://doi.org/10.1007/s00217-014-2386-6>
- Zhang, et al. (2011). Chemical composition and antimicrobial activity of the volatile oil from *Fusarium tricinctum*, the endophytic fungus in *Paris polyphylla* var. *yunnanensis*. *Natural Product Communications*, 6, (11), 1759-1762. <https://doi.org/10.1177/1934578X1100601146>.
- Zhang, H., Ma, Y., & Liu, R. (2012a). Antimicrobial additives from endophytic fungus *Fusarium solani* of *Ficus carica*. *Applied Mechanics and Materials*, 178 (1), 783-786. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMM.178-181.783>.
- Zhang, H., Ma, Y., Liu, R. (2012b) Antimicrobial materials derived from the endophytic fungus *Fusarium* sp. of *Eucommia ulmoides*. *Advanced Materials Research*, 531 (1), 346-349. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.531.346>.
- Zhao, D-L. et al. (2018). Anti-phytopathogenic and cytotoxic activities of crude extracts and secondary metabolites of marine-derived Fungi. *Marine Drugs*, 16 (36), 2-15. <https://doi.org/10.3390/md16010036>.
- Zhu, X. et al. (2018). Fusarihexins A and B: novel cyclic hexadepsipeptides from the mangrove endophytic fungus *Fusarium* sp. R5 with antifungal activities. *Planta Medica*, 84 (18),1355-1362. <https://doi.org/10.1055/a-0647-7048>.