

Novos Produtos Naturais Isolados de Fungos Endofíticos Associados a Plantas: uma Mini Revisão

New Natural Products Isolated from Plant-Associated Endophytic Fungi: a Mini Review

Douglas Martins de Oliveira Bessa,^a Luana Fernandes Ferraz,^b Gleys Kellen Aquino de Moraes,^b Talita Pereira de Souza Ferreira,^b Vanessa Mara Chapla^{a,*}

^a Universidade Federal do Tocantins, Campus de Gurupi, Programa de Pós-Graduação em Química, CEP 77410-530, Gurupi-TO, Brasil

^b Universidade Federal do Tocantins, Campus de Gurupi, Departamento de Biotecnologia, CEP 77410-530, Gurupi-TO, Brasil

*E-mail: vmchapla@mail.uft.edu.br

Submissão: 20 de Junho de 2024

Aceite: 21 de Janeiro de 2025

Publicado online: 28 de Janeiro de 2025

Endophytic fungi are microorganisms that reside within plant tissues for at least part of their life cycle without causing any apparent harm to the host. They live in a symbiotic relationship with the plant and colonize all available tissues. Endophytes synthesize chemical compounds inside the plants, enhancing the production of secondary metabolites with novel biological properties. The natural products produced by endophytes exhibit unique structures and bioactivities, covering a broad bioactive spectrum. These compounds can be grouped into different chemical classes, such as terpenoids, polyketides, alkaloids and cytochalasins, among others. Their potential applications are vast, including the development of new drugs for cancer treatment and agricultural usages, such as improving crop yields or combating phytopathogenic microorganisms. This work presents a mini review on the significance of bioprospecting endophytic fungi, primarily isolated from plants, and their capacity to produce new and previously unknown metabolites.

Keywords: Endophytic fungi; bioprospecting; new metabolites; bioactive compounds.

1. Introdução

Os microrganismos que habitam o interior dos tecidos vegetais por pelo menos uma parte de seu ciclo de vida, sem causar sintomas de doenças ou danos aparentes ao hospedeiro, são chamados de endofíticos. Estes microrganismos vivem em uma relação de simbiose e colonizam diversos tecidos do hospedeiro, como folhas, caules, flores, frutos e sementes.¹ É comum o isolamento de centenas de espécies de endófitos de uma única planta e dentre elas, pelo menos uma apresenta especificidade ao hospedeiro. Dentre os endófitos isolados, bactérias, leveduras e fungos filamentosos são os mais frequentes.²

Os endófitos são componentes importantes da biodiversidade e uma fonte notável de novos metabólitos e potenciais bioativos.²⁻⁴ Fungos filamentosos estão frequentemente associados às plantas e são capazes de biossintetizar uma infinidade de metabólitos secundários bioativos. Em condições especiais, podem produzir até 73% mais metabólitos do que outros grupos microbianos,^{5,6} sendo capazes de produzir compostos idênticos ou similares aos produzidos pela planta hospedeira.³ Os produtos naturais derivados de fungos endofíticos apresentam um amplo espectro de atividades biológicas, como atividade antifúngica, antiparasitária, antibacteriana, anticancerígena, fitorreguladora, entre outras. Esses compostos são agrupados a diversas classes químicas, como terpenoides, policetídeos, alcaloides, citocalasinas, flavonoides, dentre outras.²

Os produtos naturais vem sendo os maiores contribuintes para as áreas farmacêutica e medicinal. Entre 1983 e 1994, foram aprovados 520 novos medicamentos, dos quais 39% eram produtos naturais ou seus derivados. Além disso, entre 60 e 80% dos medicamentos antibacterianos e anticancerígenos foram derivados de produtos naturais.⁷

Newman e Cragg⁸ analisaram a distribuição dos produtos naturais nos medicamentos aprovados pelo FDA (*Food and Drug Administration*) entre 1981 e 2019. Nesse período, o FDA aprovou 1.881 medicamentos, dentre os quais 71 (3,8%) eram produtos naturais sem alterações, 14 (0,8%) eram substâncias botânicas (mistura), 356 (18,9%) eram derivados de produtos naturais e 65 (3,2%) eram compostos sintéticos inspirados em produtos naturais. Esses dados destacam o potencial da área de produtos naturais na obtenção de novos medicamentos.

Este trabalho apresenta uma mini revisão sobre a importância da bioprospecção de fungos endofíticos, principalmente isolados de plantas, e sua capacidade de produzir metabólitos secundários inéditos.

2. Metodologia

Para elaboração desta revisão, realizou-se um levantamento bibliográfico restrito a estudos que abordem esta área de conhecimento. Foram acessadas as seguintes bases de dados: Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), Science Direct e Research Gate. Utilizou-se como fonte linguística para a pesquisa as línguas portuguesa, inglesa e espanhola. As palavras-chaves empregadas no levantamento bibliográfico incluíram: “fungos endofíticos”, “novos metabólitos secundários”, “novos compostos bioativos”, “novos biocompostos”, “compostos inéditos”, “produtos naturais inéditos”. As publicações contendo o tema e período de interesse foram incluídas na elaboração deste artigo, com base em pesquisas que relataram a descoberta de novas moléculas químicas isoladas de fungos endofíticos proveniente de plantas, abrangendo o período de 2015 a 2023.

3. Metabólitos Produzidos por Fungos Endofíticos

Os fungos endófitos são microrganismos sintetizadores de compostos químicos dentro das plantas e outros organismos. As interações contínuas entre os metabólitos de fungos e plantas contribuem e podem aumentar a síntese de metabólitos secundários com novas propriedades biológicas.⁹

Os diferentes produtos naturais produzidos por endófitos possuem estruturas e bioatividades únicas, abrangendo um amplo espectro de atividades biológicas. Esses compostos podem ser agrupados em diferentes classes químicas, como alcaloides, esteroides, flavonoides, terpenos, glicosilados, xantonas, isocumarinas, quinonas, lignanas, lactonas, benzopironas, metabólitos alifáticos, citocalasinas, entre outras. Alguns destes compostos incluem novas classes, como benzopirranonas e palmarumicinas.^{9,10} Os metabólitos secundários são produzidos por diferentes vias metabólicas, como as vias dos policetídeos, isoprenoides, ácido chiquímico e derivados, ou por meio da síntese de proteínas não ribossomais.

Fatores ambientais, bióticos e abióticos, balanço nutricional, genótipo e ontogênese geralmente controlam e regulam a biossíntese dos metabólitos secundários em plantas.¹¹ Estudos recentes sugerem que as interações microbianas desempenham um papel crucial na produção de metabólitos secundários em bactérias e fungos.¹²

Estudos de sequenciamento genético, focados no metabolismo secundário fúngico, indicam que o número de produtos naturais esperado é significativamente maior do que o número atualmente conhecido. A produção de metabólitos secundários por endófitos pode ser influenciada pelos estágios de desenvolvimento e condições de cultura.

Além disso, o número de vias biossintéticas guiadas pela sinalização da proteína-G, incluíram crescimento vegetativo e desenvolvimento sexuado e assexuado. Foram encontrados ainda os reguladores que expressam os *clusters* (genes que formam um aglomerado com estreita proximidade física) de genes responsáveis pela produção de metabólitos secundários.¹³

Os seguintes subtópicos destacam as principais classes de compostos, incluídos apenas aqueles descritos como novos na literatura, produzidos por fungos endofíticos isolados de plantas.

3.1. Terpenos

Os terpenos (Figura 1) são constantemente isolados de culturas de endófitos originários de diversas plantas hospedeiras. Conforme o número de unidades de isopreno de um terpenoide, este pode ser classificado em: hemiterpenos (5 carbonos ou uma molécula de isopreno), monoterpenos (10 carbonos ou duas moléculas de isopreno), sesquiterpenos (15C), diterpenos (20C), triterpenos (30C), tetraterpenos (40C), e politerpenos [(C₅)_n, *n* pode estar entre 9–30.000].¹⁴ Os terpenoides, sesquiterpenos, diterpenos e triterpenos são regularmente produzidos por fungos.¹⁵ Os sesquiterpenos e diterpenos são grandes representantes do grupo dos terpenos, sendo encontrados parcialmente degradados em alguns casos.²

Os terpenos são biossintetizados pela via do ácido mevalônico. Atribui-se a diversidade estrutural deste grupo fúngico a variedade de modificações enzimáticas, as quais incluem reações redox, alquilação, descarboxilação, glicolisação, rearranjos e ciclização.¹⁶

Cinco novos terpenoides foram obtidos de *Penicillium ochrochloron* SWUKD4.1850, identificados como kadanguslactonas A-E (**1-5**). Este fungo foi isolado de ramos saudáveis da planta medicinal *Kadsura angustifolia* (Lem.) A. C. Smith. Estabeleceu-se a determinação estrutural dos compostos por técnicas de ressonância magnética nuclear (RMN) 1D e 2D, espectrometria de massas de alta resolução com ionização de *electrospray* (HRESI-MS) e cristalografia de raio-X. Os compostos foram categorizados como schitriterpenoides (A, C-E) e schinortriterpenoides (B). Ao se testar a capacidade citotóxica dos terpenoides *in vitro* contra células do carcinoma hepatocelular (HepG2), utilizando citoplasma como controle positivo, por meio do método MTT, notou-se que os compostos **2**, **4** e **5** apresentaram IC₅₀ de 38,7 ± 0,09 µmol L⁻¹, > 40 µmol L⁻¹ e > 40 µmol L⁻¹, respectivamente, apresentando os melhores resultados. A cisplatina (controle positivo) apresentou IC₅₀ de 8,8 ± 0,21 µmol L⁻¹.¹⁷

De *Aspergillus* sp., isolado das raízes de *Tripterygium wilfordii*, foi obtido um novo meroterpenoide a base de ácido 3,5-dimetillorselínico (**6**), sua determinação estrutural foi realizada por RMN, HRESI-MS, espectroscopia nas regiões do ultravioleta (UV) e infravermelho (IR), e cálculo de dicroísmo circular eletrônico (ECD).¹⁸

Outros terpenoides foram isolados do fungo endolítico *Ulocladium* sp. através do método OSMAC (*One Strain Many Compounds* – Uma Cepa Diversos Compostos). O fungo foi coletado do líquen *Everniastrum* sp., encontrado na Zixi Mountain, China. As novas moléculas foram chamadas de tricicloalternarenos (TCAs) F–H (**7–9**), suas fórmulas químicas foram elucidadas como $C_{21}H_{30}O_3$, $C_{21}H_{30}O_4$, e $C_{21}H_{28}O_5$, respectivamente, através de técnicas como ESI-MS, e a caracterização estrutural foi feita por RMN.¹⁹

Um esteroide, obtido do fungo endofítico *Chaetomium globosum* associado a planta *Coptis chinensis*, foi identificado por RMN 1D e 2D, e HRESI-MS, de fórmula molecular $C_{28}H_{42}O_6$, nomeado como chaetglotona (**10**).²⁰

3.1.1. Sesquiterpenos

Três sesquiterpenoides do tipo eudesmano foram obtidos do fungo *Penicillium* sp. J-54, isolado das folhas saudáveis de *Ceriops tagal*. As estruturas dos novos compostos foram elucidadas por meio de técnicas de RMN 1D e 2D e HRESI-MS, além de comparação com dados da literatura. Os sesquiterpenos foram nomeados como penicieudesmol E–G (**11–13**). Apenas penicieudesmol F demonstrou inibição contra a enzima α -glucosidase, com valor de IC_{50} de $2,27 \pm 0,058 \text{ mmol L}^{-1}$ (acarbose foi utilizado como controle positivo, com o valor de IC_{50} de $1,67 \text{ mmol L}^{-1}$).²¹

Um sesquiterpenoide raro do tipo 14-nordrimano foi identificado em *Phoma* sp., isolado de raízes da planta *Aconitum vilmorinianum*, nomeado como fomanolida (**14**). Simultaneamente, cinco compostos conhecidos foram isolados: (–)-6-metoximelina, 7-hidroxi-3,5-dimetilisocromen-1-ona, norlichexantona, ácido 6-metilsalicílico e álcool gentisílico. Todos os compostos foram testados quanto à atividade antiviral contra o

vírus da influenza H1N1, mas somente fomanolida e (–)-6-metoximelina exibiram resultados positivos, com valores de IC_{50} de $2,96 \pm 0,64$ e $20,98 \pm 2,66 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente.²²

As leptosfinas A (**15**) e B (**16**) foram isoladas a partir de cultivos sólidos de fermentação do fungo *Leptosphaeria* sp. XL026, obtido das folhas de *Panax notoginseng*. A leptosfina B exibiu atividade antimicrobiana moderada contra as cepas bacterianas (*Bacillus cereus*) e fúngicas (*Pseudomonas aeruginosa*), com valores de concentração inibitória mínima (MIC) de $12,5$ a $6,25 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$ e $12,5 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente. De acordo com os autores, leptosfina A representa o primeiro sesquiterpeno eremofilano contendo enxofre.²³

Análises do *Trichoderma koningiopsis* A729, presente em ramos de *Morinda officinalis*,²⁴ permitiram o isolamento dos sesquiterpenoides ácido 11-hidroxi-15-drimenóico (**17**) e coninginol D (**18**). De outra espécie deste gênero, *Trichoderma asperellum* A-YMD-9-2, isolado da alga marinha vermelha *Gracilaria verrucosa*, encontrada em Yangma Island, China, foram identificadas novas moléculas da mesma classe, denominadas 4-cadinen-11,12-diol (**19**) e 4-cadinen-11,13-diol (**20**), cujas estruturas e configurações foram estabelecidas pelas técnicas de RMN 1D/2D, IR e MS.²⁵

Do fungo *Colletotrichum gloeosporioides*, isolado de folhas de *Sabicea cinerea*, foram descobertos quatro novos sesquiterpenos do tipo alcorano. A determinação estrutural desses compostos foi realizada com base em espectrometria de massa e RMN, juntamente com dicroísmo circular (DC). As fórmulas moleculares dos compostos **21** e **23** foram determinadas como $C_{15}H_{24}O_3$, enquanto os compostos **22** e **24** como $C_{15}H_{24}O_2$. Os compostos foram nomeados como (3S,10R)-1,4-epi-3,10-dihidroxiacorenona (**21**),

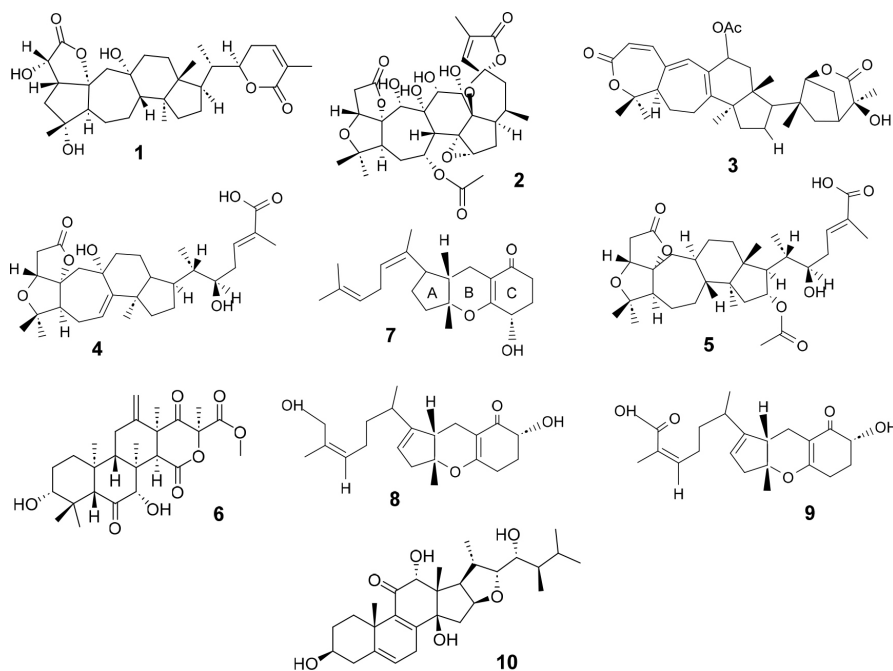


Figura 1. Estruturas químicas dos terpenos isolados de fungos endofíticos

(3*S*)-1,4-epi-3-hidroxiacorenona (**22**), (3*S*,7*R*)-1,4-epi-3,7-dihidroxiacoren-10-ona (**23**) e (7*R*)-1,4-epi-7-hidroxiacoren-10-ona (**24**). A análise do espectro de ROESY indicou que o composto **23** é um isômero de **21**, com uma carbonila em C-10 e uma hidroxila em C-7.²⁶

Sesquiterpenos tremulanos, que apresentam um esqueleto carbonado peridroazuleno substituído, foram isolados do fungo do manguezal *Coriopsis* sp. J5, extraído dos ramos saudáveis de *Ceriops tagal*. Entre eles, dois compostos inéditos, coriopsina A (**25**) e coriopsina B (**26**) foram identificados, além dos sesquiterpenos tremulanos conhecidos, conocenol C e ceriponol E. Durante os ensaios, nenhum dos compostos isolados demonstrou atividade citotóxica ou antibacteriana.²⁷

Metabólitos secundários foram isolados do fungo endofítico *Pestalotiopsis theae*, proveniente de ramos da planta do chá *Camellia sinensis*, entre eles três estruturas inéditas, pestaloteninas A, B e C (**27-29**). Os compostos **27** e **28** são sesquiterpenoides derivados de humulano, enquanto o composto **29** é um sesquiterpenoide derivado de cariofileno. As estruturas foram elucidadas por meio de análises espectroscópicas e espectrométricas (HRESI-MS e RMN). Nenhuma atividade biológica foi atribuída aos compostos.²⁸

A investigação do *Pleosporales* sp. SK7, um endófito que habita as folhas da *Kandelia candel*, coletado no mangue, levou à descoberta de um novo sesquiterpeno do tipo ácido abscísico, nomeado como ácido (1'*S*,2*Z*)-3-metil-5-(2, 6, 6-trimetil-4-oxociclohex-2-enil) pent-2-enóico (**30**). No entanto, nenhuma atividade biológica foi atribuída ao composto.²⁹ A Figura 2 apresenta as estruturas químicas dos sesquiterpenos obtidos dos fungos endofíticos.

3.1.2. Diterpenos

Um novo diterpeno (Figura 3) ciclopiano, denominado leptosfina C (**31**), foi isolado de *Leptosphaeria* sp. XL026, proveniente das folhas da planta *Panax notoginseng*, juntamente com quatro diterpenos coningínios (D-H) com estruturas já conhecidas.²⁹

Da cultura de *Trichoderma asperellum*, derivado da alga vermelha *G. verrucosa*, foi isolado o composto (3*S*)-hidroxiharzianona (**32**). Sua estrutura e configuração foram determinadas por meio de técnicas de RMN 1D e 2D, IR e MS.²⁵ Acredita-se que este novo diterpenoide seja um intermediário na biossíntese de harzianona a partir de harziandiona.³⁰ Em *Trichoderma* sp. Xy24, obtido das folhas, caules e cascas de *Xylocarpus granatum*, uma planta encontrada em mangues, também foram isolados diterpenoides harziana com esqueletos inéditos, denominados (9*R*, 10*R*)-dihidrohartzianona (**33**) e harzianelactona (**34**). Os diterpenos do tipo harziana integram uma família limitada de compostos que contém uma estrutura tetracíclica única, composta por anéis de carbono de quatro, cinco, seis e sete membros. Até o momento, esses compostos foram relatados apenas em espécies de *Trichoderma*.³¹

Um diterpeno fusicoccano foi isolado de *Talaromyces pinophilus*, presente em partes da planta *Salvia miltiorrhiza*. O novo metabólito secundário, com fórmula molecular C₂₀H₂₈O₄, foi nomeado como pinoficina A (**35**). Nenhuma atividade biológica foi relatada para este composto.³²

3.2. Policetídeos

Os policetídeos fúngicos (Figura 4) integram uma classe vasta de metabólitos secundários produzidos por

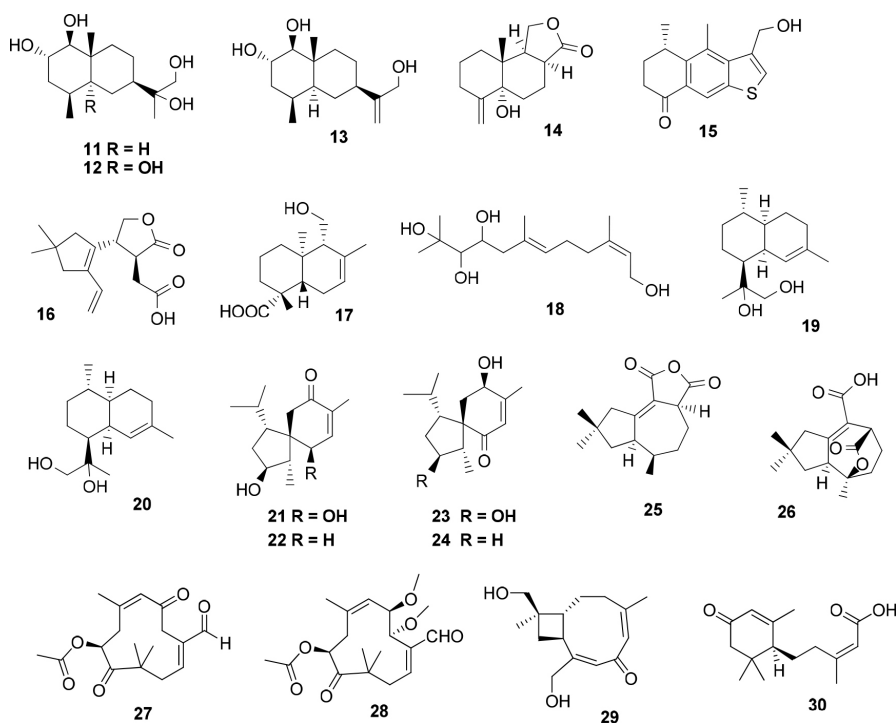


Figura 2. Estruturas químicas dos sesquiterpenos isolados de fungos endofíticos

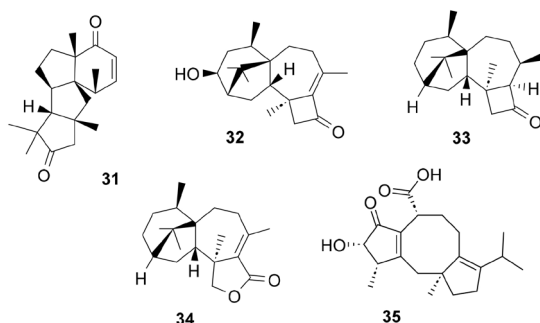


Figura 3. Estruturas químicas dos diterpenos isolados de fungos endofíticos

fungos que constituem uma imensa diversidade estrutural entre os produtos naturais, sendo que grande parte desses compostos são biologicamente ativos.^{21,33} Os policetídeos são formados pela via biossintética policetídica, mediada pela enzima policetídeo-sintase tipo I (PKSs), através da condensação da acetil-coenzima A e do malonil-CoA.¹⁶ A procura de policetídeos em microrganismos tem sido apontada como uma estratégia notável para estudos de substâncias bioativas.³⁴

A investigação química do fungo *Phomopsis* sp., obtido da planta *Alternanthera bettzickiana*, levou a identificação de novos policetídeos. As estruturas foram elucidadas por meio das técnicas de RMN (1D e 2D) e HRESI-MS, sendo nomeadas como fomopones A-C (**36-38**). A fórmula estrutural dos compostos foi definida como $C_{10}H_{14}O_3$ para fomopones A, e $C_{11}H_{16}O_4$ para os fomopones B e C.³⁵

A prospecção química da espécie *Alternaria alternata* MT-47, estirpe fúngica isolada da planta medicinal *Huperzia serrata*, levou à identificação de diversos compostos. Os experimentos espectroscópicos e espectrométrico (RMN 1D e 2D, IR e HRESI-MS) permitiram elucidar as estruturas de quatro policetídeos inéditos, as alternatinas A-D (**39-42**), além da identificação de dezessete compostos conhecidos. O composto alternatina D (**42**), juntamente com os compostos alternariol, (-)-alternarlactama e stemfioerilenol, exibiram atividades inibitórias na liberação de ATP de plaquetas ativadas por trombina, com valores de IC_{50} na faixa de 18,2 a 68,8 $\mu\text{mol L}^{-1}$.³⁶

Dois novos policetídeos, pestalotiotonas A (**43**) e B (**44**), foram identificados no caldo fermentado de *Pestalotiopsis* sp. FT172. Ambos foram testados com linhagens celulares de câncer A2780 e A2780CisR, porém não demonstraram atividade positiva. Ademais, testou-se os compostos quanto as suas propriedades bactericidas e fungicidas, contra quatro cepas bacterianas: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis*, e contra quatro cepas de fungos: *Penicillium chrysogenum*, *Aspergillus niger*, *Paecilomyces lilacinus* e *Fusarium graminearum*, mas nenhum composto apresentou atividade.³⁷

Das raízes de *Duguetia stelechantha*, cascas das raízes de *Rollinia mucosa* e da estrutura trabecular de *Victoria amazônica*, todas plantas encontradas na floresta

da Amazônia, isolou-se cepas do gênero *Talaromyces*. Da espécie *Talaromyces stipitatus* pôde-se identificar através de técnicas de RMN de ^1H e RMN ^{13}C , treze compostos fúngicos, dentre esses, um composto inédito pertencente a classe de policetídeos, a paecilina D (**45**).³⁸

Dois novos policetídeos nomeados Koninginina T (**46**) e U (**47**) foram produzidos por *Phomopsis stipata*, isolado de *Styrax camporum* Pohl. Determinou-se as estruturas dos policetídeos por técnicas espectroscópicas, e foi realizada a avaliação das atividades antifúngica e inibitória da acetilcolinesterase por ensaios bioautográficos em cromatografia de camada delgada (CCD). O composto **46** apresentou atividade moderada contra *Cladosporium cladosporioides* e alta atividade inibitória da enzima acetilcolinesterase a 10,0 μg (controle galantamina a 1,0 μg). O composto **47** inibiu o crescimento total a 100,0 μg dos fungos *C. sphaerospermum* e *C. cladosporioides*, tendo como limite de detecção 25 μg (controle nistatina 1,0 μg), porém não apresentou atividade inibitória da enzima acetilcolinesterase.³⁹

3.3. Alcaloides

Alcaloides (Figura 5) são substâncias de caráter básico, derivadas principalmente de plantas, mas podem também ser produzidas por fungos, bactérias e animais. Esses compostos contêm um átomo de nitrogênio, geralmente derivado da descarboxilação de aminoácidos, e são classificados conforme seu aminoácido de origem biossintética. Por exemplo, os alcaloides tropânicos, pirrolidínicos e pirrolizidínicos derivam da ornitina, os benzilisoquinolínicos têm origem da tirosina, e os alcaloides quinolizidínicos e piperidínicos da lisina etc. Os fungos endofíticos são capazes de sintetizar uma variedade de alcaloides, como os quinolínicos, isoquinolínicos, aminas, amidas, derivados de indol, piridinas e quinazolínicos. A maioria desses compostos apresentam atividades biológicas, incluindo antimicrobiana e citotóxica.^{40,41}

Seis novos alcaloides foram produzidos por *Diaporthe phaseolorum*, isolado da planta *Acanthus ilicifolius*. Quatro diaporfasinas A-D (**48-51**) e duas novas isoindolinonas meieroguillinas C e D (**52-53**) tiveram suas estruturas determinadas por RMN 1D e 2D, e dados espectrométricos. Os compostos foram avaliados quanto à citotoxicidade *in vitro* em cinco linhagens celulares humanas (MDA-MB-435, HepG2, MCF10A, HCT116 e NCI-H460), porém não apresentaram atividade.⁴⁰

Do fungo *Penicillium brefeldianum*, presente em *Pinellia ternata*, foram obtidos um novo indoloditerpeno, 6,7-desidropaxilina (**54**), um novo indol-dicetopiperazina, espirotriptostatina F (**55**), e um novo macrolídeo de 13 membros, *N*-dimetilmelearoreto A (**56**). As estruturas foram elucidadas por análise espectroscópica e a configuração absoluta determinada por cálculos de DC. Avaliou-se os compostos quanto sua atividade citotóxica contra três linhagens de células tumorais humanas. O composto **55**

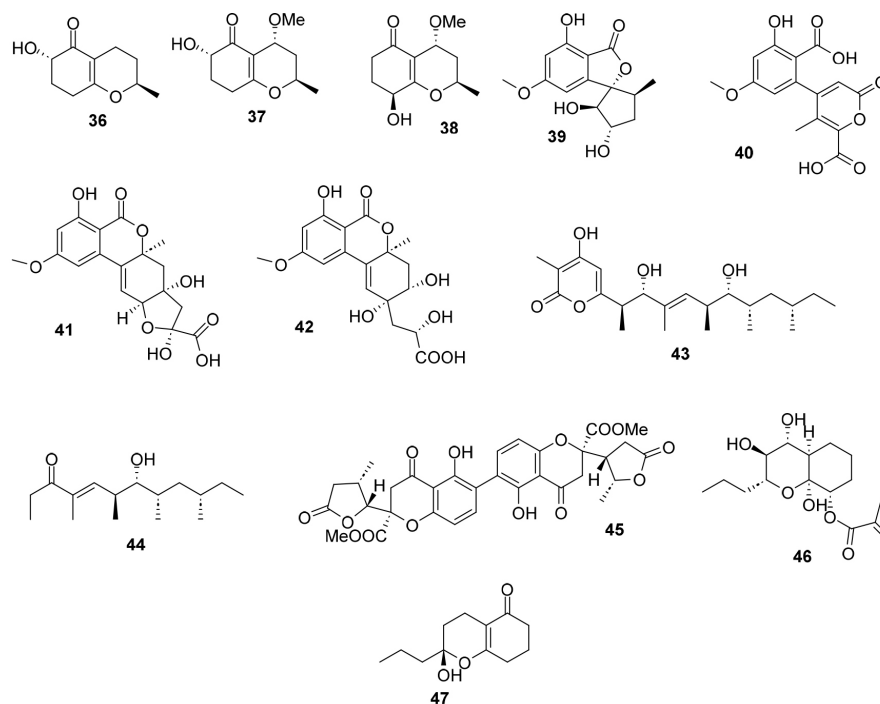


Figura 4. Estrutura química dos policetídeos isolados dos fungos endofíticos

exibiu citotoxicidade contra células HepG2 e MDA-MB-231 com IC_{50} de 14,1 e 35,5 $\mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente. Já o composto **56** apresentou atividade moderada contra células HepG2 com IC_{50} de 36,6 $\mu\text{mol L}^{-1}$.⁴²

Dois pares de epímeros campiridonas A-D (**57-60**) foram isoladas do endófito de manguezal *Campylocarpon* sp. HDN13-307, cujas estruturas foram elucidadas por análises espectroscópicas e cálculos de DC. Uma nova família de alcaloides 4-hidroxi-2-piridona foi descrita, com um raro sistema de epirofuranona ou γ -pirona. Apenas o composto **60** exibiu citotoxicidade contra células HeLa com IC_{50} de 8,8 $\mu\text{mol L}^{-1}$.⁴³

De *Penicillium oxalicum*, isolado da alga marinha de manguezal *Rhizophora stylosa*, foram obtidos dois alcaloides inéditos: um derivado indólico prenilado, que possui uma metade de piperidina, penioxamida A (**61**) e um análogo da decaturina, 18-hidroxi-decatetulina B (**62**). Suas estruturas químicas e configurações foram elucidadas com base nos dados espectrais e na análise de DC. Os metabólitos apresentaram letalidade potente contra *Artemia salina*, com valores de DL_{50} de 5,6 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para o composto **61** e 2,3 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para **62**.⁴⁴

Dois alcaloides desconhecidos, stagonoculiepina (**63**) e stagonoculiazina (**64**), foram isolados de *Stagonosporopsis oculihominis*, endófito de *Dendrobium huoshanense*. As estruturas foram determinadas por métodos espectroscópicos, incluindo RMN 2D e espectrometria de massas de alta resolução (HRMS). Esses compostos apresentaram valores de CI_{50} > 40 μmol contra cinco linhagens celulares de câncer humano.⁴⁵

Um novo alcaloide, 1,2-dihidrofenopirrozina (**65**), foi produzido por *Bionectria* sp., isolado de sementes de

Raphia taedigera. A estrutura foi elucidada por RMN e MS, embora nenhuma atividade biológica tenha sido relatada.⁴⁶

Um derivado de pirrolidina, nomeado como talaromidina (**66**), foi isolado de *Talaromyces assiutensis* JTY2, presente nas folhas de *Ceriops tagal*. Sua fórmula molecular ($C_{11}H_{13}NO_4$) foi determinada por HRESI-MS, e sua estrutura química elucidada utilizando técnicas de RMN 1D e 2D. Testou-se o composto em relação a sua atividade citotóxica contra HeLa, MCF-7 e células A549, sendo relatado efeitos inibitórios positivos, com IC_{50} variando entre 14,1 e 38,6 $\mu\text{mol L}^{-1}$.⁴⁷

O fungo *Aspergillus* sp., isolado das raízes de *Tripterygium wilfordii*, produziu dois novos alcaloides: a pseurotina (**67**) e um derivado de triptofano prenilado (**68**). As estruturas químicas foram determinadas por MS, NMR, IR, UV, ECD e difração de raios-X. O composto **67** apresentou potencial para inibir a proliferação de esplenócitos murinos estimulados por mAbs anti-CD3/anti-CD28, enquanto o composto **68** foi inativo.¹⁸

3.4. Citocalasinas

As citocalasinas (Figura 6) são policetídeos provenientes da policetídeo-sintase não ribossomal peptídeo sintase (PKS-NRPS), podem ser subdivididas em citocalasina, caetoglobosina, aspocalasina, piricalasina e alacalasina, de acordo com o aminoácido envolvido em sua biossíntese. As citocalasinas são metabólitos isolados de fungos, aproximadamente 400 foram isoladas e relatadas. Estas apresentam a propriedade de se ligarem aos filamentos de actina e bloquearem a sua polimerização e alongamento. São comumente encontradas em fungos endofíticos e

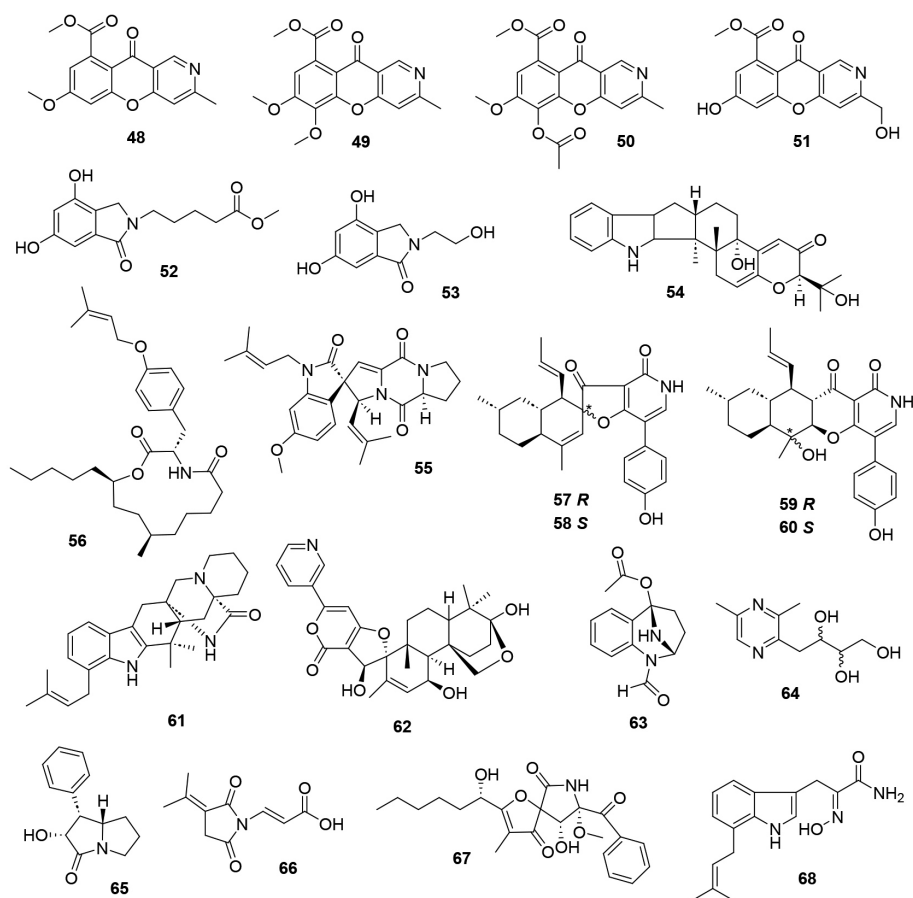


Figura 5. Estruturas químicas dos alcaloides isolados dos fungos endofíticos

apresentam atividade citotóxica contra várias linhagens cancerígenas.⁴⁸

Os compostos 18-desoxi-19,20-epoxicitocalasina C (**69**) e 18-desoxicitocalasina C (**70**) são novas citocalasinas obtidas do fungo codificado como KL-1.1, encontrado nas folhas de *Psidium guajava*. Fez-se a elucidação estrutural por técnicas de RMN 1D e 2D, além de espectrometria de massas. As citocalasinas isoladas deste endófito apresentam um anel macrocíclico do tipo carbocíclico, distinto dos tipos lactona ou carbonato cíclico, que também são comumente encontrados.⁴⁸

Seis novas seco-citocalasinas A-F (**71-76**) foram obtidas do endófito *Aspergillus* sp., associado a *Pinellia ternate*. A elucidação das estruturas foi realizada por análise espectral, e a configuração absoluta determinada por espectros de DC. Os compostos **75** e **76** são raros seco-citocalasinas, possuindo uma estrutura de furanona α,β -insaturada em suas cadeias laterais. A citotoxicidade de todas as seco-citocalasinas foi avaliada contra células cancerígenas A-549 e células de câncer de mama humano resistente à doxorrubicina (MCF-7/DOX). Todos os compostos exibiram citotoxicidade contra células A-549, com valores de IC_{50} variando de 55 a 70 $\mu\text{mol L}^{-1}$, contudo apresentaram-se inativos contra células de MCF-7/DOX.⁴⁹

Dois fungos, *Phomopsis* spp. xy21 e xy22, isolados de *Xylocarpus granatum*, resultaram na obtenção de quatro

novas citocalasinas, denominadas fomopsicalasinas D-G (**77-80**), juntamente com seis citocalasinas conhecidas. As estruturas foram elucidadas com base em HRESI-MS e RMN. As fomopsicalasinas D (**77**) e E (**78**) representam os dois primeiros exemplares de 10-fenil [11]-citocalasinas que contém uma função carboxila na posição 12. Avaliou-se os isolados quanto a atividade citotóxica contra oito linhagens celulares de câncer humano, o composto **80** exibiu potente atividade contra as células HCT-8, HCT-8/T, A549, MDAMB-231, e A2780, com valores de IC_{50} de 7,5; 8,6; 6,4; 3,4, e 7,1 $\mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente.⁵⁰

Uma nova citocalasina, chamada scoparasina C (**81**) foi isolada a partir de *Eutypella scoparia* PSU-H267, proveniente das folhas de *Hevea brasiliensis*. A estrutura química foi determinada por dados espectroscópicos e o composto apresentou atividade fortemente citotóxica para as linhagens celulares Vero, com um valor de IC_{50} de 1,19 $\mu\text{mol L}^{-1}$.⁵¹

De *Xylaria* cf. *curta*, originado dos tecidos-tronco de batata, foram obtidos nove novas citocalasinas, denominadas 19,20-epoxicitocalasanos A-I (**82-90**). As estruturas e configurações absolutas foram determinadas por RMN 1D e 2D, HRESI-MS, difração de raios-X e DC. A citotoxicidade dos compostos foi avaliada contra as linhagens celulares de câncer humano HL-60, A549, SMMC-7721, MCF-7 e SW480, no entanto, apenas o composto **82** apresentou

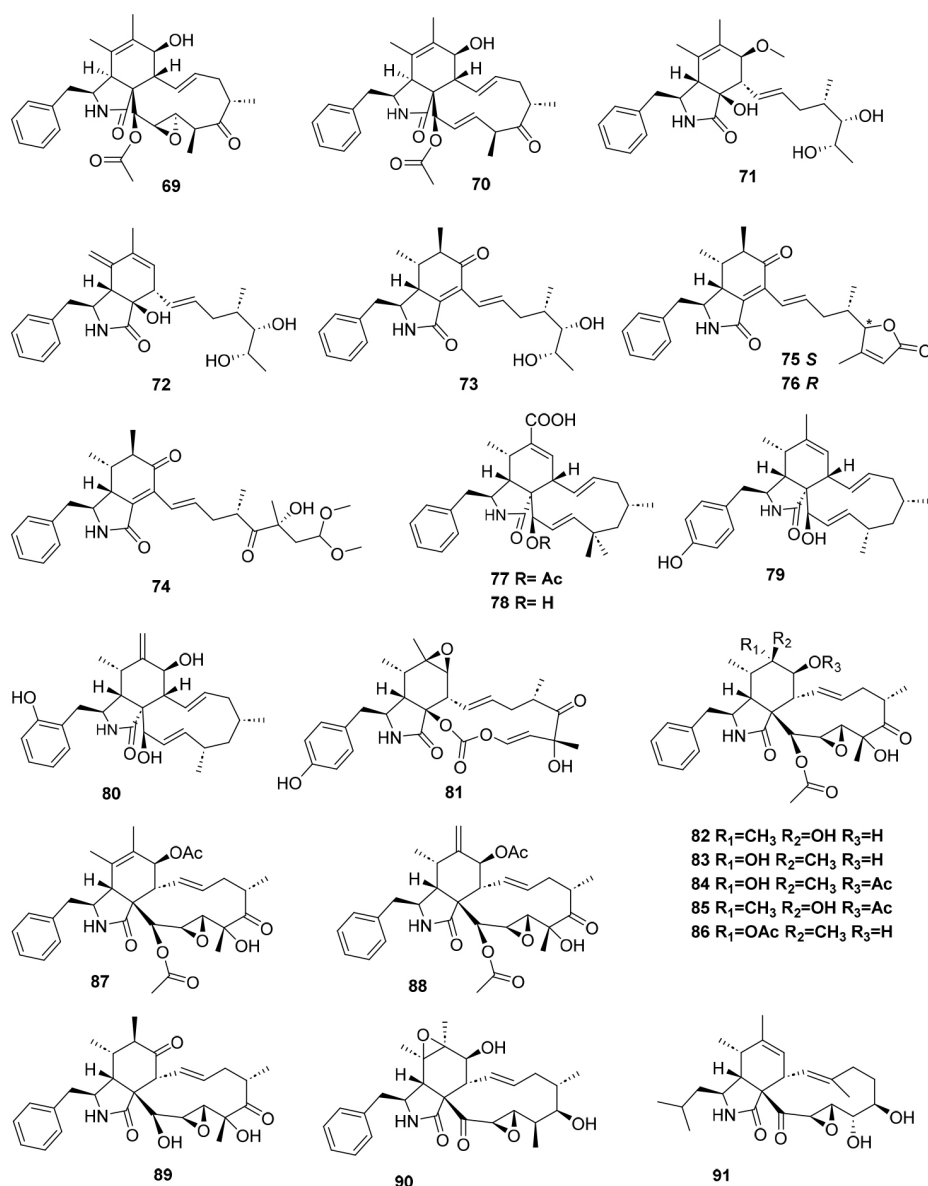


Figura 6. Estrutura química das citrocalasinas produzidas por fungos endofíticos

moderada citotoxicidade contra HL-60 com IC₅₀ de 13,31 $\mu\text{mol L}^{-1}$.⁵²

Por fim, do endófito *Aspergillus* sp. FT1307, presente nas folhas de *Heliotropium* sp., foi isolado um composto inédito denominado aspocalasina H1 (**91**). A elucidação estrutural foi realizada por técnicas de RMN e HRESI-MS, com a configuração absoluta estabelecida por DCE em combinação com cálculos de RMN. Apesar de a atividade antibacteriana e citotóxica terem sido avaliadas, este composto mostrou-se inativo.⁵³

3.5. Outras classes

Por meio de regulação epigenética e comparação de dados de RMN de ¹H do extrato bruto produzido por *Monosporascus eutypoides*, proveniente da raiz de *Agriophyllum squarrosum*, foi possível isolar dois novos

compostos, monosporasóis A (**92**) e B (**93**) (Figura 7). Ambos possuindo a mesma estrutura planar, obtidas por meio de HRESI-MS, dados de RMN e DC. A citotoxicidade dos compostos foi avaliada contra células HeLa, HCT-8, A549 e MCF-7, contudo não foram ativos.⁵⁴ A Figura 7 apresenta as estruturas químicas dos produtos naturais produzidos por fungos endofíticos que integram outras classes de metabólitos secundários.

Um novo polieno, denominado finofol A (**94**), foi isolado de *Talaromyces pinophilus*, endófito de *Salvia miltiorrhiza*. A elucidação estrutural foi realizada por meio de análises espectroscópicas de RMN e comparação com compostos já conhecidos. O composto apresentou atividade antibacteriana moderada contra *Bacterium paratyphosum* B.³²

Três novos ciclohexanoides oxigenados, chamados especiosina U-W (**95-97**), foram isolados de *Saccharicola* sp., obtido da planta *Eugenia jambolana*. A elucidação

estrutural foi baseada em dados espectroscópicos, incluindo RMN 1D e 2D, sendo a configuração absoluta de **97** determinada pelo método de Mosher. Especiosina U exibiu potente atividade inibitória da acetilcolinesterase (AChE) com IC_{50} de $0,037 \mu\text{g mL}^{-1}$, comparável ao inibidor de referência galantamina (IC_{50} $0,076 \mu\text{g mL}^{-1}$). Além disso, o composto mostrou atividade antifúngica *in vitro* contra o fitopatogênico *Cladosporium cladosporioides*.⁵⁵ Desta mesma linhagem, Borges e colaboradores (2019)⁵⁶ isolaram um novo tetracetídeo (6*S*,7*S*,2*E*,4*E*)-6,7-dihidroxi-4,6-dimetil octanoato (**98**). A estrutura desta nova substância foi estabelecida com base em dados espectroscópicos, incluindo RMN de ^1H e ^{13}C , e HRESI-MS.

Um tetrapeptídeo cíclico desconhecido, 18-hidroxi-di-hidrotentoxina (**99**) e uma nova amida, 6-hidroxi-aminoamidina (**100**), foram isoladas de *Phomopsis* sp. D15a2a, associado a planta *Alternanthera bettzickiana*. As

estruturas químicas foram elucidadas com base em dados de RMN 1D e 2D, e HRMS e as configurações absolutas foram determinadas pelo método de Marfey ou por conversão dos compostos em ésteres de Mosher.³⁵

De *Daldinia* sp. Tj403-LS1, fungo isolado da planta medicinal *Anoectochilus roxburghii*, foram identificados cinco novos derivados fenólicos acetilênicos (**101-105**), um derivado de benzofurano (**106**) e um derivado de naftol (**107**), as estruturas dos compostos foram determinadas por dados espectroscópicos. O composto **101** apresentou atividade imunossupressora contra LPS e proliferação de esplenócitos murinos ativados por anticorpos anti-CD3/anti-CD28, com valores de IC_{50} de $0,06 \mu\text{mol L}^{-1}$. Os compostos **106** e **107** demonstraram atividade inibitória contra butirilcolinesterase (BChE), com valores de IC_{50} de $20,33 \pm 0,55 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $15,53 \pm 0,39 \mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente.⁵⁷

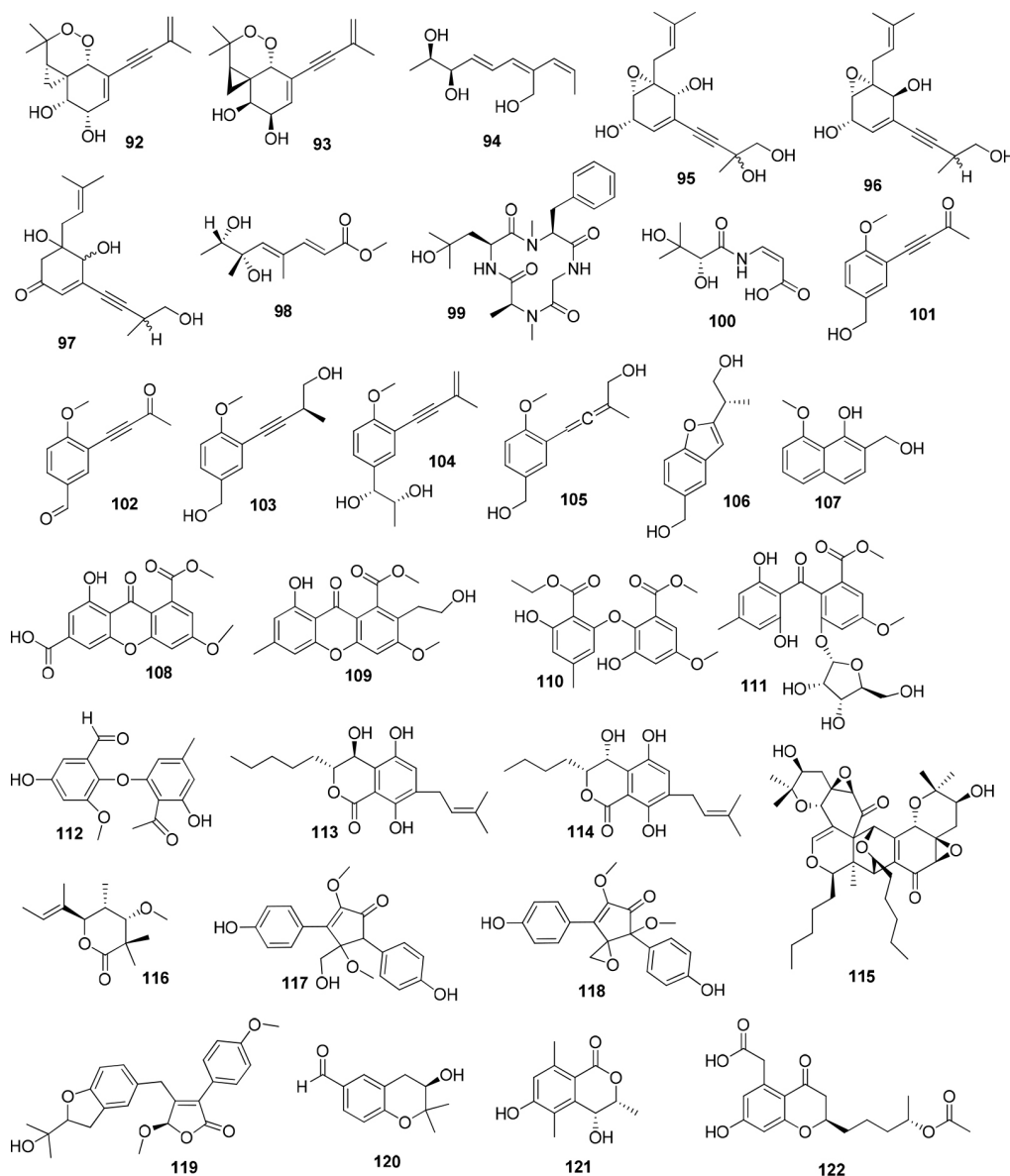


Figura 7. Estrutura química de compostos produzidos por fungos endofíticos

Quatro novos metabólitos secundários foram produzidos por *Pestalotiopsis theae*, obtido da planta *Camellia sinensis*. Dois desses compostos são derivados de xantona: pestalotiona A (**108**) e B (**109**), além de um derivado de cetona difenil ribose (pestalotiona C, **110**) e um difenil éter (pestalotiona D, **111**). Os compostos **108** e **109** mostraram diferentes atividades biológicas, incluindo atividade antiviral, antibacteriana, antifúngica, citotóxica, antitumoral e antimalárica.^{28,58}

De *Pleosporales* sp. SK7, fungo isolado a partir de folhas da *Kandelia candel*, foi identificado um novo derivado do ácido astérico, nomeado como 2-(2-carboxi-4-hidroxi-6-metoxilfenoxi)-6-hidroxi-4-metilbenzoato de metila (**112**).²⁹

Três compostos inéditos, eutiscoparóis H-J (**113-115**), foram isolados de *Eutypella scoparia* SCBG-8, fungo associado à planta *Leptospermum brachyandrum*. As estruturas foram determinadas por difração de raios X e interpretação de dados espectroscópicos de RMN. O composto **113** apresentou potencial inibitório do crescimento de *Staphylococcus aureus* e de cepas resistentes à metilina (MRSA).⁵⁹

De *Talaromyces assiutensis* JTY2, isolado das folhas de *Ceriops tagal*, foi identificado um novo derivado de lactona, helicascalídeo F (**116**). A elucidação estrutural foi realizada por RMN e HRESI-MS. O composto apresentou citotoxicidade contra células HeLa, MCF-7 e A549, com IC₅₀ variando de 14,1 a 38,6 $\mu\text{mol L}^{-1}$.⁴⁷

Seis novos metabólitos foram isolados de *Aspergillus* sp., endófito das raízes de *Tripterygium wilfordii*, incluindo dois derivados difenólicos (**117** e **118**), um derivado de butenolídeo (**119**), um benzopirano (**120**) e uma lactona isocromano (**121**). As estruturas foram identificadas por MS, RMN, IR, UV, ECD e difração de raios-X. Nenhum dos compostos apresentou atividade imunossupressora significativa.^{18,60}

Finalmente, um novo derivado de cromanona, altercromanona A (**122**), foi isolado de *Alternaria longipes*, endófito de *Kandelia candel* encontrada em manguezais. O composto apresentou atividade antioxidante moderada.⁶¹

Ao observar a variedade de gêneros fúngicos descritos responsáveis pela produção dos novos compostos, nota-se predominância do gênero *Aspergillus* como principal fonte de produtos naturais, seguido do gênero *Penicillium* (Figura 8), ambos sendo conhecidos como fungos que são predominantemente encontrados na forma de endófitos. As cepas endofíticas de *Aspergillus* são predominantes e capazes de colonizar uma ampla variedade de plantas, incluindo musgos, samambaias, hepáticas e antóceros, desde regiões tropicais até a tundra ártica. Essas cepas são bem conhecidas e amplamente estudadas por seu extenso repertório químico e biológico, que continua a desempenhar um papel importante tanto na saúde humana quanto na indústria.⁶²

A busca por compostos produzidos por esses microrganismos é incentivada por suas diversas aplicações, considerando a ampla gama de atividades biológicas já investigadas, como anticancerígena, antiviral, antimicrobiana, entre outras. Dos metabólitos descritos na revisão, 35 apresentaram algum tipo de bioatividade, sendo

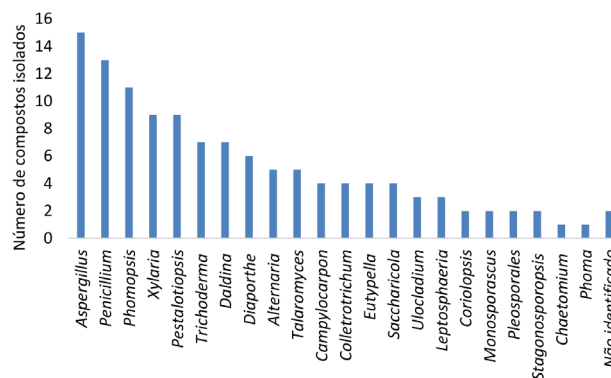


Figura 8. Gráfico com os gêneros dos fungos endofíticos descritos na produção de compostos inéditos

a atividade anticancerígena a mais citada. Entre as classes de compostos mencionadas, as citocalasinas se destacaram com 23 metabólitos secundários inéditos identificados. Além disso, foram descritos 21 alcaloides, 12 policetídeos, 35 terpenos (sendo 10 descritos como terpenos, 5 diterpenos, e 20 sesquiterpenos), e 31 metabólitos foram classificados em outras classes (Figura 9).

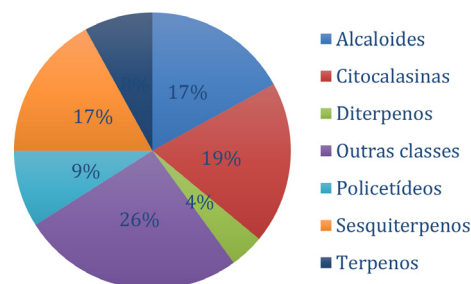


Figura 9. Gráfico com o demonstrativo das classes dos novos compostos isolados de fungos endofíticos

É importante salientar que os metabólitos secundários sintetizados pelos endófitos podem variar conforme o nicho ecológico e as interações metabólicas contínuas entre o fungo e a planta, o que pode aumentar a síntese de compostos. No entanto, há desafios relacionados à produção de metabólitos secundários em laboratório, pois muitos genes, incluindo genes silenciosos, não são expressos sobre condições laboratoriais. Em alguns casos, observa-se uma redução na produção metabólica com o aumento de repicagens em condições de monocultura. As condições clássicas de laboratório têm resultado no re-isolamento de diversos produtos naturais já conhecidos. Portanto, é essencial revisar as metodologias de crescimento *in vitro*, visto que este é o principal desafio para estabelecer, restaurar e sustentar o potencial biossintético de fungos endofíticos.

4. Considerações Finais

Diante do exposto, é evidente que os fungos endofíticos representam uma fonte significativa e promissora de novos

metabólitos bioativos, com potencial para aplicações importantes nas indústrias, especialmente farmacêutica, alimentícia e agrícola. A diversidade de metabólitos isolados, muitos dos quais exibem atividades biológicas, reforça o papel crucial desses microrganismos na descoberta de novas moléculas de interesse biotecnológico. No entanto, a produção de metabólitos secundários *in vitro* ainda enfrenta desafios, como a baixa expressão de genes em condições laboratoriais e a recorrência de compostos conhecidos. Para superar esses obstáculos e aumentar o potencial metabólico dos fungos endofíticos, tem-se investido em metodologias diversificadas de cultivo. Essas abordagens visam ativar genes silenciados, permitindo assim a descoberta de novos compostos com relevância biotecnológica, ampliando o horizonte para inovações química e industrial.

Agradecimentos

À UFT e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelas bolsas de mestrado concedidas.

Referências Bibliográficas

1. Sunitha, V. H.; Devi, D. N.; Srinivas, C.; Extracellular Enzymatic Activity of Endophytic Fungal Strains Isolated from Medicinal Plants. *World Journal of Agricultural Sciences* **2013**, 9, 01 [Crossref]
2. Tan, R. X.; Zou, W. X.; Endophytes: A Rich Source of Functional Metabolites. *Natural Products Reports* **2001**, 18, 448. [Crossref] [PubMed]
3. Rajamanikam, M.; Vadlapudi, V.; Amanchy, R.; Upadhyayula, S. M.; Endophytic Fungi as Novel Resources of Natural Therapeutics. *Brazilian Archives of biology and technology* **2017**, 60, e17160542. [Crossref]
4. Chapla, V. M.; Biasetto, C. R.; Araujo, A. R.; Endophytic Fungi: An Unexplored and Sustainable Source of New and Bioactive Natural Products. *Revista Virtual de Química* **2013**, 5, 421. [Crossref]
5. Dreyfuss, M. M.; Chapela, I. H.; Potential of Fungi in the Discovery of Novel, Low-Molecular Weight Pharmaceuticals. *Biotechnology* **1994**, 26, 49. [Crossref] [PubMed]
6. Cafêu, M. C.; Silva, G. H.; Teles, H. L.; Bolzani, V. da S.; Araújo, Â. R.; Young, M. C. M.; Pfenning, L. H.; Substâncias antifúngicas de *Xylaria* sp., um fungo endofítico isolado de *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae). *Química Nova* **2005**, 28, 991. [Crossref]
7. Harvey, A.; Strategies for Discovering Drugs from Previously Unexplored Natural Products. *Drug Discovery Today* **2000**, 5, 294. [Crossref] [PubMed]
8. Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products* **2020**, 83, 770. [Crossref] [PubMed]
9. Kaul, S.; Gupta, S.; Ahmed, M.; Dhar, M. K.; Endophytic Fungi from Medicinal Plants: A Treasure Hunt for Bioactive Metabolites. *Phytochemistry Reviews* **2012**, 11, 487. [Crossref]
10. Nisa, H.; Kamili, A. N.; Nawchoo, I. A.; Shafi, S.; Shameem, N.; Bandh, S. A.; Fungal Endophytes as Prolific Source of Phytochemicals and Other Bioactive Natural Products: A Review. *Microbial Pathogenesis* **2015**, 82, 50. [Crossref] [PubMed]
11. Kumar, S.; Aharwal, R. P.; Shukla, H.; Rajak, R. C.; Sandhu, S. S.; Endophytic Fungi: As a Source of Antimicrobials Bioactive Compounds. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **2014**, 3, 1179. [Link]
12. Kusari, S.; Hertweck, C.; Spiteller, M.; Chemical Ecology of Endophytic Fungi: Origins of Secondary Metabolites. *Chemistry & Biology* **2012**, 19, 792. [Crossref] [PubMed]
13. Aly, A. H.; Debbab, A.; Kjer, J.; Proksch, P.; Fungal Endophytes from Higher Plants: A Prolific Source of Phytochemicals and Other Bioactive Natural Products. *Fungal Diversity* **2010**, 41, 1. [Crossref]
14. Schmidt-Dannert, C.; Em Biosynthesis of Terpenoid Natural Products in Fungi; Schrader, J., Bohlmann, J., eds.; Springer International Publishing: Cham, 2015. [Crossref] [PubMed]
15. Xiao, H.; Zhong, J.-J.; Production of Useful Terpenoids by Higher-Fungus Cell Factory and Synthetic Biology Approaches. *Trends in Biotechnology* **2016**, 34, 242. [Crossref] [PubMed]
16. Daley, D. K.; Brown, K. J.; Badal, S.; Em Fungal Metabolites; Badal, S.; Delgoda, R., eds.; Academic Press: Jamaica, 2017, cap. 20. [Crossref]
17. Qin, D.; Shen, W.; Wang, J.; Han, M.; Chai, F.; Duan, X.; Yan, X.; Guo, J.; Gao, T.; Zuo, S.; Dong, J.; Enhanced Production of Unusual Triterpenoids from *Kadsura Angustifolia* Fermented by a Symbiont Endophytic Fungus, *Penicillium* sp. SWUKD4.1850. *Phytochemistry* **2019**, 158, 56. [Crossref] [PubMed]
18. Deng, M.; Tan, X.; Qiao, Y.; Sun, W.; Xie, S.; Shi, Z.; Lu, Y.; Chen, G.; Qi, C.; Zhang, Y.; New Secondary Metabolites from the Endophytic Fungus *Aspergillus* sp. from *Tripterygium Wilfordii*. *Natural Product Research* **2022**, 36, 3544. [Crossref] [PubMed]
19. Wang, Q.-X.; Bao, L.; Yang, X.-L.; Guo, H.; Ren, B.; Guo, L.-D.; Song, F.-H.; Wang, W.-Z.; Liu, H.-W.; Zhang, L.-X.; Tricycloalternarenes F–H: Three New Mixed Terpenoids Produced by an Endolichenic Fungus *Ulocladium* sp. Using OSMAC Method. *Fitoterapia* **2013**, 85, 8. [Crossref]
20. Ji, J.-C.; Wei, P.-P.; Han, X.-Y.; Li, Z.-H.; Ai, H.-L.; Lei, X.-X.; Secondary Metabolites of the Endophytic Fungus *Chaetomium globosum* Isolated From *Coptis Chinensis*. *Natural Product Communications* **2021**, 16, 1. [Crossref]
21. Chen, H.; Qiu, L.; Wang, P.; Cai, C.; Wang, H.; Dai, H.; Mei, W.; Three New Eudesmane-Type Sesquiterpenoids from the Mangrove-Derived Endophytic Fungus *Penicillium* sp. J-54. *Phytochemistry Letters* **2019**, 33, 36. [Crossref]
22. Liu, S.-S.; Jiang, J.-X.; Huang, R.; Wang, Y.-T.; Jiang, B.-G.; Zheng, K.-X.; Wu, S.-H.; A New Antiviral 14-Nordrimane Sesquiterpenoid from an Endophytic Fungus *Phoma* sp. *Phytochemistry Letters* **2019**, 29, 75. [Crossref]
23. Chen, H.-Y.; Liu, T.-K.; Shi, Q.; Yang, X.-L.; Sesquiterpenoids and Diterpenes with Antimicrobial Activity from *Leptosphaeria*

- sp. XL026, an Endophytic Fungus in *Panax Notoginseng*. *Fitoterapia* **2019**, *137*, 104243. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Chen, S.; Li, H.; Chen, Y.; Li, S.; Xu, J.; Guo, H.; Liu, Z.; Zhu, S.; Liu, H.; Zhang, W.; Three New Diterpenes and Two New Sesquiterpenoids from the Endophytic Fungus *Trichoderma Koningiopsis* A729. *Bioorganic Chemistry* **2019**, *86*, 368. [[Crossref](#)]
25. Song, Y.-P.; Miao, F.-P.; Liang, X.-R.; Yin, X.-L.; Ji, N.-Y.; Harziane and Cadinane Terpenoids from the Alga-Endophytic Fungus *Trichoderma Asperellum* A-YMD-9-2. *Phytochemistry Letters* **2019**, *32*, 38. [[Crossref](#)]
26. André, A.; Wojtowicz, N.; Touré, K.; Stien, D.; Eparvier, V.; New Acorane Sesquiterpenes Isolated from the Endophytic Fungus *Colletotrichum gloeosporioides* SNB-GSS07. *Tetrahedron Letters* **2017**, *58*, 1269. [[Crossref](#)]
27. Chen, L.-L.; Kong, F.-D.; Wang, P.; Yuan, J.-Z.; Guo, Z.-K.; Wang, H.; Dai, H.-F.; Mei, W.-L.; Two New Tremulane Sesquiterpenes from a Mangrove Endophytic Fungus, *Corioliopsis* sp. J5. *Chinese Chemical Letters* **2017**, *28*, 222. [[Crossref](#)]
28. Liu, G.; Huo, R.; Zhai, Y.; Liu, L.; New Bioactive Sesquiterpenoids From the Plant Endophytic Fungus *Pestalotiopsis theae*. *Frontiers in Microbiology* **2021**, *12*, 641504. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Wen, S.; Fan, W.; Guo, H.; Huang, C.; Yan, Z.; Long, Y.; Two New Secondary Metabolites from the Mangrove Endophytic Fungus *Pleosporales* sp. SK7. *Natural Product Research* **2020**, *34*, 2919. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Barra, L.; Dickschat, J. S.; Harzianone Biosynthesis by the Biocontrol Fungus *Trichoderma*. *Chem Bio Chem* **2017**, *18*, 2358. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Zhang, M.; Liu, J.-M.; Zhao, J.-L.; Li, N.; Chen, R.-D.; Xie, K.-B.; Zhang, W.-J.; Feng, K.-P.; Yan, Z.; Wang, N.; Dai, J.-G.; Two New Diterpenoids from the Endophytic Fungus *Trichoderma* sp. Xy24 isolated from Mangrove Plant *Xylocarpus Granatum*. *Chinese Chemical Letters* **2016**, *27*, 957. [[Crossref](#)]
32. Zhao, W.-T.; Shi, X.; Xian, P.-J.; Feng, Z.; Yang, J.; Yang, X.-L.; A New Fusicoccane Diterpene and a New Polyene from the Plant Endophytic Fungus *Talaromyces pinophilus* and Their Antimicrobial Activities. *Natural Product Research* **2021**, *35*, 124. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. O'Hagan, D.; Biosynthesis of Polyketide Metabolites. *Natural Products Reports* **1992**, *9*, 447. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Pastre, R.; Marinho, A. M. R.; Rodrigues-Filho, E.; Souza, A. Q. L.; Pereira, J. O.; Diversity of polyketides produced by *Penicillium* species isolated from *Melia azedarach* and *Murraya paniculata*. *Química Nova* **2007**, *30*, 1867. [[Crossref](#)]
35. Yu, H.; Höfert, S.-P.; Moussa, M.; Janiak, C.; Müller, W. E. G.; Umeokoli, B. O.; Dai, H.; Liu, Z.; Proksch, P.; Polyketides and Nitrogenous Metabolites from the Endophytic Fungus *Phomopsis* sp. D15a2a. *Tetrahedron Letters* **2019**, *60*, 151325. [[Crossref](#)]
36. Yang, H.; Qi, B.; Ding, N.; Jiang, F.; Jia, F.; Luo, Y.; Xu, X.; Wang, L.; Zhu, Z.; Liu, X.; Tu, P.; Shi, S.; Polyketides from *Alternaria alternata* MT-47, an Endophytic Fungus Isolated from *Huperzia serrata*. *Fitoterapia* **2019**, *137*, 104282. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Li, C.; Sarotti, A. M.; Yoshida, W.; Cao, S.; Two New Polyketides from *Hawaiian Endophytic Fungus Pestalotiopsis* sp. FT172. *Tetrahedron Letters* **2018**, *59*, 42. [[Crossref](#)]
38. Silva, P. H. F.; Souza, M. P.; Bianco, E. A.; Silva, S. R. S.; Soares, L. N.; Costa, E. V.; Silva, F. M. A.; Barison, A.; Forim, M. R.; Cass, Q. B.; Souza, A. D. L. de; Koolen, H. H. F.; Souza, A. Q. L.; Antifungal Polyketides and Other Compounds from Amazonian Endophytic *Talaromyces fungi*. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2018**, *29*, 622. [[Crossref](#)]
39. Biasetto, C. R.; Somensi, A.; Sordi, R.; Chapla, V. M.; Ebrahimi, S. N.; Silva, G. H.; Teles, H. L.; Bolzani, V. S.; Young, M. C. M.; Pfenning, L. H.; Araujo, A. R.; The New Koninginins T-U from *Phomopsis stipata*, an Endophytic Fungus Isolated from *Styrax camporum* Pohl. *Phytochemistry Letters* **2020**, *36*, 106. [[Crossref](#)]
40. Cui, H.; Yu, J.; Chen, S.; Ding, M.; Huang, X.; Yuan, J.; She, Z.; Alkaloids from the Mangrove Endophytic Fungus *Diaporthe phaseolorum* SKS019. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2017**, *27*, 803. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Song, J.-H.; Zhang, L.; Song, Y.; Alkaloids from *Lycoris aurea* and Their Cytotoxicities against the Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Fitoterapia* **2014**, *95*, 121. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Gao, N.; Shang, Z.-C.; Yu, P.; Luo, J.; Jian, K.-L.; Kong, L.-Y.; Yang, M.-H.; Alkaloids from the Endophytic Fungus *Penicillium brefeldianum* and Their Cytotoxic Activities. *Chinese Chemical Letters* **2017**, *28*, 1194. [[Crossref](#)]
43. Zhu, M.; Zhang, X.; Feng, H.; Che, Q.; Zhu, T.; Gu, Q.; Li, D.; Campyridones A–D, Pyridone Alkaloids from a Mangrove Endophytic Fungus *Campylocarpon* sp. HDN13-307. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5679. [[Crossref](#)]
44. Zhang, P.; Li, X.-M.; Liu, H.; Li, X.; Wang, B.-G.; Two New Alkaloids from *Penicillium oxalicum* EN-201, an Endophytic Fungus Derived from the Marine Mangrove Plant *Rhizophora stylosa*. *Phytochemistry Letters* **2015**, *13*, 160. [[Crossref](#)]
45. Yu, Y.; Ma, B.; Liu, J.; Yue, J.; Chen, H.; Liang, Y.; Zhou, Z.; Wang, G.; Wang, G.; Two New Alkaloid Metabolites Produced by Endophytic Fungus *Stagonosporopsis oculihominis* Isolated from *Dendrobium huoshanense*. *Phytochemistry Letters* **2017**, *19*, 266. [[Crossref](#)]
46. Kamdem, R. S. T.; Wang, H.; Wafo, P.; Ebrahim, W.; Özkaya, F. C.; Makhoulouf, G.; Janiak, C.; Sureechatchaiyan, P.; Kassack, M. U.; Lin, W.; Liu, Z.; Proksch, P.; Induction of New Metabolites from the Endophytic Fungus *Bionectria* sp. through Bacterial Co-Culture. *Fitoterapia* **2018**, *124*, 132. [[Crossref](#)]
47. Li, Y.-L.; Yi, J.-L.; Cai, J.; Zhou, X.-M.; Chen, L.; Zhuo, X.; Lai, X.-Y.; Two New Bioactive Secondary Metabolites from the Endophytic Fungus *Talaromyces assiutensis* JTY2. *Natural Product Research* **2022**, *36*, 3695. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Okoye, F. B. C.; Nworu, C. S.; Debbab, A.; Esimone, C. O.; Proksch, P.; Two New Cytochalasins from an Endophytic Fungus, KL-1.1 Isolated from *Psidium guajava* Leaves. *Phytochemistry Letters* **2015**, *14*, 51. [[Crossref](#)]
49. Xin, X.-Q.; Chen, Y.; Zhang, H.; Li, Y.; Yang, M.-H.; Kong, L.-Y.; Cytotoxic Seco-Cytochalasins from an Endophytic *Aspergillus* sp. Harbored in *Pinellia ternata* Tubers. *Fitoterapia* **2019**, *132*, 53. [[Crossref](#)]

50. Luo, Y.-F.; Zhang, M.; Dai, J.-G.; Pedpradab, P.; Wang, W.-J.; Wu, J.; Cytochalasins from Mangrove Endophytic Fungi *Phomopsis* spp. Xy21 and Xy22. *Phytochemistry Letters* **2016**, *17*, 162. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Kongprapan, T.; Rukachaisirikul, V.; Saithong, S.; Phongpaichit, S.; Poonsuwan, W.; Sakayaroj, J.; Cytotoxic Cytochalasins from the Endophytic Fungus *Eutypella scoparia* PSU-H267. *Phytochemistry Letters* **2015**, *13*, 171. [[Crossref](#)]
52. Wang, W.-X.; Li, Z.-H.; Ai, H.-L.; Li, J.; He, J.; Zheng, Y.-S.; Feng, T.; Liu, J.-K.; Cytotoxic 19,20-Epoxyctochalasans from Endophytic Fungus *Xylaria* cf. *Curta*. *Fitoterapia* **2019**, *137*, 104253. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Qader, M.; Zaman, K. A. U.; Hu, Z.; Wang C.; Wu, X.; Cao, S.; Aspochalasin H1: A New Cyclic Aspochalasin from Hawaiian Plant-Associated Endophytic Fungus *Aspergillus* sp. FT1307. *Molecules* **2021**, *26*, 4239 [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Guo, Z.; Zou, Z. M.; Discovery of New Secondary Metabolites by Epigenetic Regulation and NMR Comparison from the Plant Endophytic Fungus *Monosporascus eutypoides*. *Molecules* **2020**, *25*, 4192. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Chapla, V. M.; Honório, A. E.; Gubiani, J. R.; Vilela, A. F. L.; Young, M. C. M.; Cardoso, C. L.; Pavan, F. R.; Cicarelli, R. M.; Ferreira, P. M. P.; Bolzani, V. S.; Araujo, A. R.; Acetylcholinesterase inhibition and antifungal activity of cyclohexanoids from the endophytic fungus *Saccharicola* sp. *Phytochemistry Letters* **2020**, *38*, 116. [[Crossref](#)]
56. Borges, M. S.; Biasetto, C. R.; Chapla, V. M.; Ebrahimi, S. N.; Costa, M. F.; Bolzani, V. S.; Araujo, A. R.; Assessment of Novel C-4 Methylated Tetraketide by HPLC-SPE-TT in *Saccharicola* sp., an Endophytic Fungus in *Eugenia jambolana* Lam. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2019**, *30*, 522. [[Crossref](#)]
57. Lin, S.; Yan, S.; Liu, Y.; Zhang, X.; Cao, F.; He, Y.; Li, F.; Liu, J.; Wang, J.; Hu, Z.; Zhang, Y.; New Secondary Metabolites with Immunosuppressive and BChE Inhibitory Activities from an Endophytic Fungus *Daldinia* sp. TJ403-LS1. *Bioorganic Chemistry* **2021**, *114*, 105091. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Guo, L.; Lin, J.; Niu, S.; Liu, S.; Liu, L.; Pestalotiones A–D: Four New Secondary Metabolites from the Plant Endophytic Fungus *Pestalotiopsis theae*. *Molecules* **2020**, *25*, 470. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Zhang, W.; Lu, X.; Wang, H.; Chen, Y.; Zhang, J.; Zou, Z.; Tan, H. Antibacterial Secondary Metabolites from the Endophytic Fungus *Eutypella scoparia* SCBG-8. *Tetrahedron Letters* **2021**, *79*, 153314. [[Crossref](#)]
60. Qi, C.; Gao, W.; Wang, J.; Liu, M.; Zhang, J.; Chen, C.; Hu, Z.; Xue, Y.; Li, D.; Zhang, Q.; Lai, Y.; Zhou, Q.; Zhu, H.; Zhang, Y.; Terrusnolides A–D, New Butenolides with Anti-Inflammatory Activities from an Endophytic *Aspergillus* from *Tripterygium wilfordii*. *Fitoterapia* **2018**, *130*, 134. [[Crossref](#)]
61. Liu, G.; Niu, S.; Liu, L.; Alterchromanone A, One New Chromanone Derivative from the Mangrove Endophytic Fungus *Alternaria longipes*. *The Journal of Antibiotics* **2021**, *74*, 152. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Hagag, A.; Abdelwahab, M. F.; El-kader, A. M. A.; Fouad, M. A. The endophytic *Aspergillus* strains: A bountiful source of natural products. *Journal of Applied Microbiology* **2022**, *132*, 4150. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]