

# BROMETO DE AMÔNIO E CLORETO DE NÍQUEL ALTERAM O METABOLISMO SECUNDÁRIO DE *Penicillium oxalicum*

*Data de aceite: 02/06/2024*

### **Anne Karoline Maiorana Santos**

Instituto Federal do Maranhão,  
Departamento de Química  
São Luís – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/6356548165575851>

### **Alberto Jorge Oliveira Lopes**

Instituto Federal do Maranhão, Programa  
de Pós Graduação em Química  
São Luís – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/4359744599227882>

### **Lourivaldo da Silva Santos**

Universidade Federal do Pará, Instituto de  
Ciências Exatas e Naturais  
Belém – Pará  
<http://lattes.cnpq.br/3232898465948962>

### **Edson Rodrigues-Filho**

Universidade Federal de São Carlos,  
Departamento de Química  
São Carlos – São Paulo  
<http://lattes.cnpq.br/3667941735597178>

### **Antônio José Cantanhede Filho**

Instituto Federal do Maranhão,  
Departamento de Química  
São Luís – Maranhão  
0000-0002-2009-2817

## 1. INTRODUÇÃO

Os fungos endofíticos ganham destaque por serem micro-organismos que colonizam os tecidos internos ou superficiais das plantas sem lhes causarem quaisquer danos, possuindo assim uma relação endossimbiótica benéfica para ambas as partes (RIBEIRO et al., 2018). Também são conhecidos por muitas vezes biossintetizarem as mesmas substâncias da planta, favorecendo a sanidade vegetal com a inibição de patógenos e pragas, o crescimento e desenvolvimento vegetal, a produção de enzimas, hormônios, antibióticos, alcaloides e entre outros.

Os metabólitos secundários produzidos por fungos endofíticos vêm sendo pesquisados nas últimas décadas, pois são excelentes fontes de substâncias com interesse químico para uma diversidade de indústrias existentes no mercado, com isso produtos obtidos através desses micro-organismo e por seus metabólitos que demonstram potencial atividade tornam-se alvo de diversos pesquisas (Gupta, et al., 2023).

Além disso, estudos modernos que envolvem indução metabólica através de alterações no cultivo durante crescimento de micro-organismo tais como temperatura, pH, suplementação do meio de cultura, exposição de luz UV e entre outros vêm sendo desenvolvidos com resultados animadores (Funari et al., 2013). Estas modificações vêm sendo exploradas por possibilitar a ativação de novas rotas biossintéticas e assim resultar na produção de substâncias de interesse para a indústria, farmácia, tecnologia de alimentos e assim por diante (LI et al., 2019) .

Visto isso, o capítulo deste e-book destina-se a relatar sobre o experimento realizado com o fungo endofítico *Penicillium oxalicum*, isolado a partir da espécie vegetal *Dizygostemon riparius* e cultivado em meio Czapek suplementado com  $\text{NH}_4\text{Br}$  e  $\text{NiCl}_2$  na busca de modificações no perfil químico de cada micro-organismos e sobretudo, na indução de metabólitos secundários de interesse.

## 2. *Penicillium oxalicum*

Currie e Thom em 1915, a partir de seus estudos com fungos do gênero *Penicillium*, descobriram um novo micro-organismo que tinha como característica um grande percentual de excreção do ácido oxálico. Assim, os pesquisadores nomearam a inédita espécie como *Penicillium oxalicum* (Currie e Thom, 1915). A sua taxonomia clássica baseia-se na observação de características tanto macroscópicas quanto microscópicas das espécies estudadas desde então.

O *Penicillium oxalicum* se reproduz através da produção de esporos denominados de conídios - originados a partir de estruturas caracterizadas como conidióforos ou esporóforos. Suas colônias são comumente constituídas por micélio produzido em abundância e podem ser encontradas com mais frequência na cor verde. Já a superfície dessas colônias, podem apresentar uma textura do tipo fofa e aveludada (Pitt, 1991; Kubatová et al., 2019).

De acordo com Nicoletti e Trincone (2016), os fungos do gênero *Penicillium* são tradicionalmente estudados pois estão entre o grupo de produtores de metabólitos secundários bioativos. A maioria das espécies deste gênero podem agir como saprófitas, endófitos ou parasitas, além de se adaptarem aos mais variados tipos de habitat, sendo pouco exigentes nutricionalmente e ainda capazes de suportar diversas variações físico-químicas.

O estudo químico do *P. oxalicum* envolve uma análise de compostos produzidos pelo fungo, bem como a compreensão de suas propriedades químicas e bioquímicas. Entre as classes de metabólitos secundários já isolados a partir da espécie, podemos encontrar alcalóides (Nagel; Patchler; Steyn, 1976), ácidos secalônicos (Steyn, 1970) e isocumarinas, sesquiterpenos (Lin-Chuan et al., 2021), por exemplo. entre outras. Também são produzidas enzimas com potencial aplicação para biodegradação de poluentes (Patel; Kothari, 1992), e compostos bioativos relacionadas a atividade larvicida contra o vetor

*Culex quinquefasciatus* (Seetharaman et al., 2017), anticâncer no tratamento do câncer cervical humano (Chen et al., 2019), antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* e contra espécies nocivas causadoras da proliferação de algas *Nitzschia closterium* (Li et al., 2015), e citotóxica contra as linhas celulares HepG2 e CaSki (Xu; Zou; Cheng, 2014).

Este fungo também possui um papel significativo na indústria de forma ampla, principalmente devido à sua diversa capacidade de produção enzimática, incluindo celulases, xilanases e outras enzimas envolvidas na manipulação da biomassa vegetal, sendo essas essenciais em processos industriais relacionados à bioconversão de matéria-prima renovável, como a conversão de celulose em biocombustíveis (etanol celulósico) e produtos químicos (Vaid et al., 2022). Outro exemplo é a aplicação do potencial do *P. oxalicum* na biorremediação de solos e águas contaminadas com substâncias orgânicas, devido à sua capacidade de degradar materiais orgânicos complexos (Chatterjee et al., 2022).

O fungo *Penicillium oxalicum* demonstra elevado potencial biotecnológico devido às suas propriedades e versáteis aplicabilidades que vão desde a científica, industrial e ambiental. Dessa forma, o estudo deste fungo desempenha um papel promissor na busca por soluções mais sustentáveis e eficientes em vários setores.

### 3. Suplementação dos meios de cultivos em *Penicillium oxalicum*

O endófito já isolado foi obtido no banco de fungos do IFMA – *Campus* Monte Castelo, com o código de registro: MAO6. Em seguida, foi realizada uma inoculação do micro-organismo em meio BDA (batata, dextrose e ágar). A espécie identificada como *P. oxalicum* com base na análise do espaçador interno transcrito (ITS1), a partir do método DMD (Diagnóstico Microbiológico Digital), foi cultivada utilizando-se três caldos nutritivos diferentes. No segundo, este meio foi acrescido com o sal halogenado brometo de amônio ( $\text{NH}_4\text{Br}$ ) em sua composição, denominado “M1”. Já o terceiro, foi suplementado com cloreto de níquel ( $\text{NiCl}_2$ ) e identificado como “M2”. Os processos de cultivo, extração e fracionamento desenvolvidos estão representados de acordo com o Fluxograma 1.

Após o período de incubação de 15 dias, foi realizada uma partição líquido-líquido com acetato de etila (AcOEt) no caldo fermentativo que o fungo foi submetido e uma extração com metanol (MeOH) no micélio. Os extratos oriundos foram concentrados em evaporador rotativo seguido do fracionamento por cromatografia em coluna (CC) do tipo filtrante com progressão na polaridade dos eluentes (Hex/AcOEt (90:10), Hex/AcOEt (50:50), Hex/AcOEt (80:20), AcOEt/MeOH (90:10), AcOEt/MeOH (70:30) e MeOH 100%).

A partir das frações, foi realizado análises por cromatografia líquida de alta eficiência com detector de arranjo de diodos (HPLC-DAD). Nestas análises foram usados os solventes acetonitrila e água Milli-Q, com gradiente de eluição passo a passo de Milli-QH<sub>2</sub>O/Acetonitrila (80:20 → 0:100, v / v) ao longo de 30 min e mantida em Milli-QH<sub>2</sub>O/Acetonitrila (0: 100) a 15 min, aplicando 0,8 mL/min de taxa de fluxo.

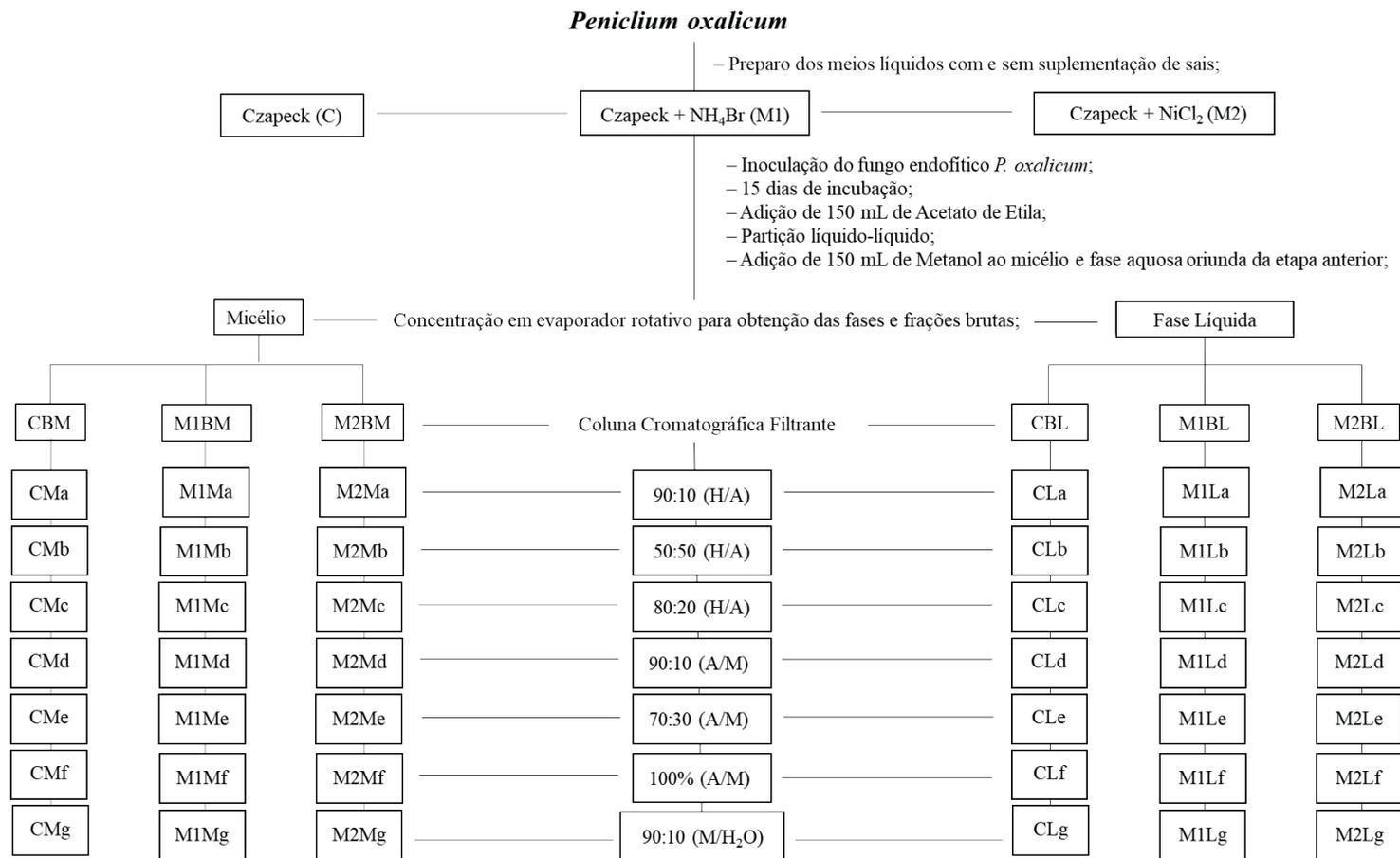
Além de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS). O preparo para este procedimento foi realizado com 3 mg de cada amostra, solubilizados em 1,0 mL de MeOH (HPLC). O método cromatográfico utilizado, é descrito conforme a Tabela 1.

**Tabela 1:** Gradiente utilizado para a análise por HRMS dos extratos brutos, fases, frações, subfrações e compostos isolados durante a pesquisa.

Tempo	Fluxo	%A	%B	%C
Início	0.4	90	0	10
1.50	0.4	80	0	20
11.00	0.4	0	0	100
11.20	0.5	0	100	0
12.50	0.5	0	100	0
13.00	0.4	92	0	8
15.00	0.4	92	0	8

\*A = Água; \*B = Metanol; \*C = Acetonitrila

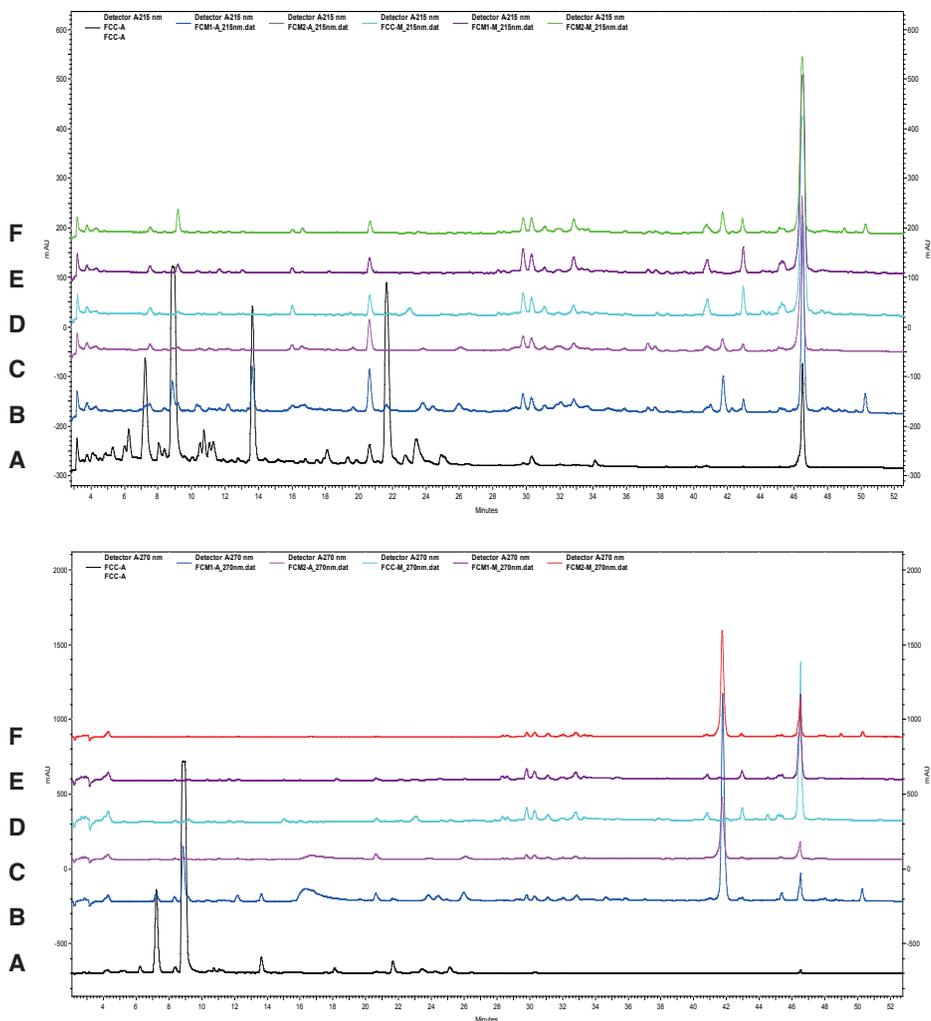
Fluxograma 1: Fluxograma representativo da primeira etapa de cultivo, extração e fracionamento dos extratos brutos obtidos por meio do cultivo com *P. oxalicum* em meio líquido Czapeck e suplementados.



### 3.1 Diferenciação dos cultivos por HPLC

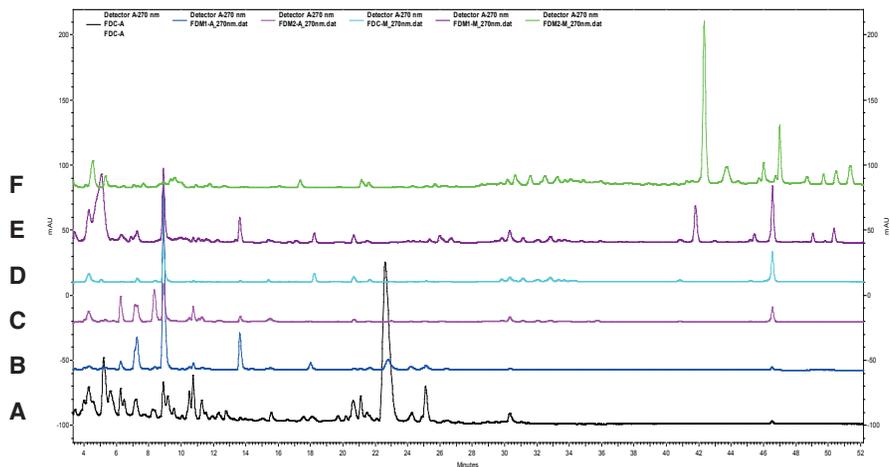
Em relação às análises, foram reunidas em um mesmo cromatograma todas as frações obtidas com o meio líquido e o micélio, respectivamente conforme a seguinte ordem: cultivo do controle,  $\text{NH}_4\text{Br}$  e  $\text{NiCl}_2$  (A - F). Assim, foi observado na Figura 1, o cromatograma das frações “C’s” - Hex/AcOEt (80:20, onde a linha cromatográfica de (A), correspondente ao controle do meio líquido, em comparação com as demais, possui uma maior abundância de picos, ou seja, de compostos suprimidos. Além desta, uma substância induzida com tempo de retenção (tr) em aproximadamente ( $\cong 42$  min), pode ser observada em (E) e (F) – meios suplementados com  $\text{NH}_4\text{Br}$  e  $\text{NiCl}_2$ , respectivamente e oriundos do micélio, pois na linha cromatográfica do controle (D) esse pico não existe.

**Figura 1:** Cromatogramas obtidos do HPLC-DAD a 215 e 270 nm com CLc (A), M1Lc (B), M2Lc (C) correspondente as frações oriundas da partição do meio líquido e CMc (D), M1Mc (E) e M2Mc (F) do micélio, respectivamente.



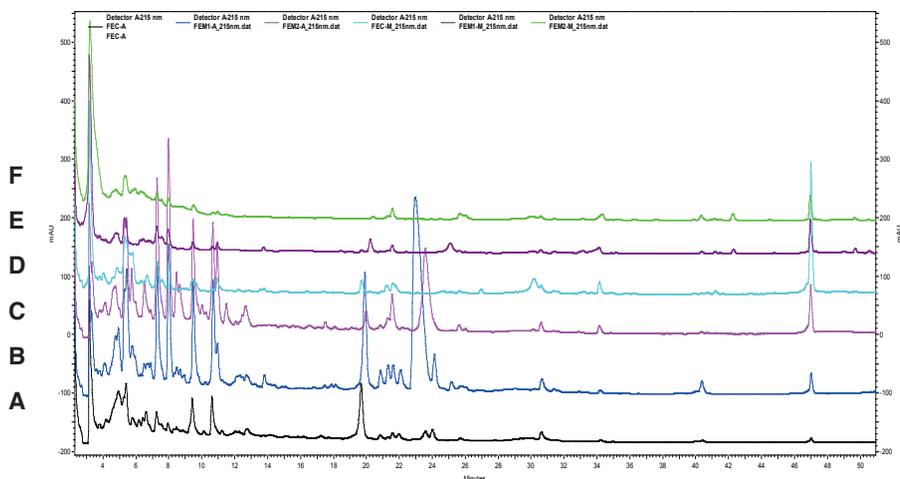
Nas frações “D’s” - AcOEt/MeOH (90:10), foi possível notar que um composto suprimido ( $tr \cong 23$  min) em (A), não aparece nos mesmos tempos de retenção dos demais meios suplementados. Em contra partida, tanto em (C) e (D) ( $tr \cong 9$  min), quanto em (E) e (F) ( $tr \cong 41$  min), também há a indução de substâncias não observadas nos respectivos controles (Figura 2).

**Figura 2:** Cromatograma obtido por HPLC-DAD a 270 nm com CLd (A), M1Ld (B), M2Ld (C), correspondente as frações oriundas da partição do meio líquido e Cmd (D), M1Md (E) e M2Md (F) do micélio.



Já nas análises cromatográficas feitas com as frações ‘E’s’ - AcOEt/MeOH (70:30), foi observado uma substância induzida tanto em (B) quanto (C), com praticamente o mesmo tempo de retenção ( $tr \cong 23,60$  min). Já nesse mesmo intervalo, (A) que é o controle, esse pico não existe (Figura 3).

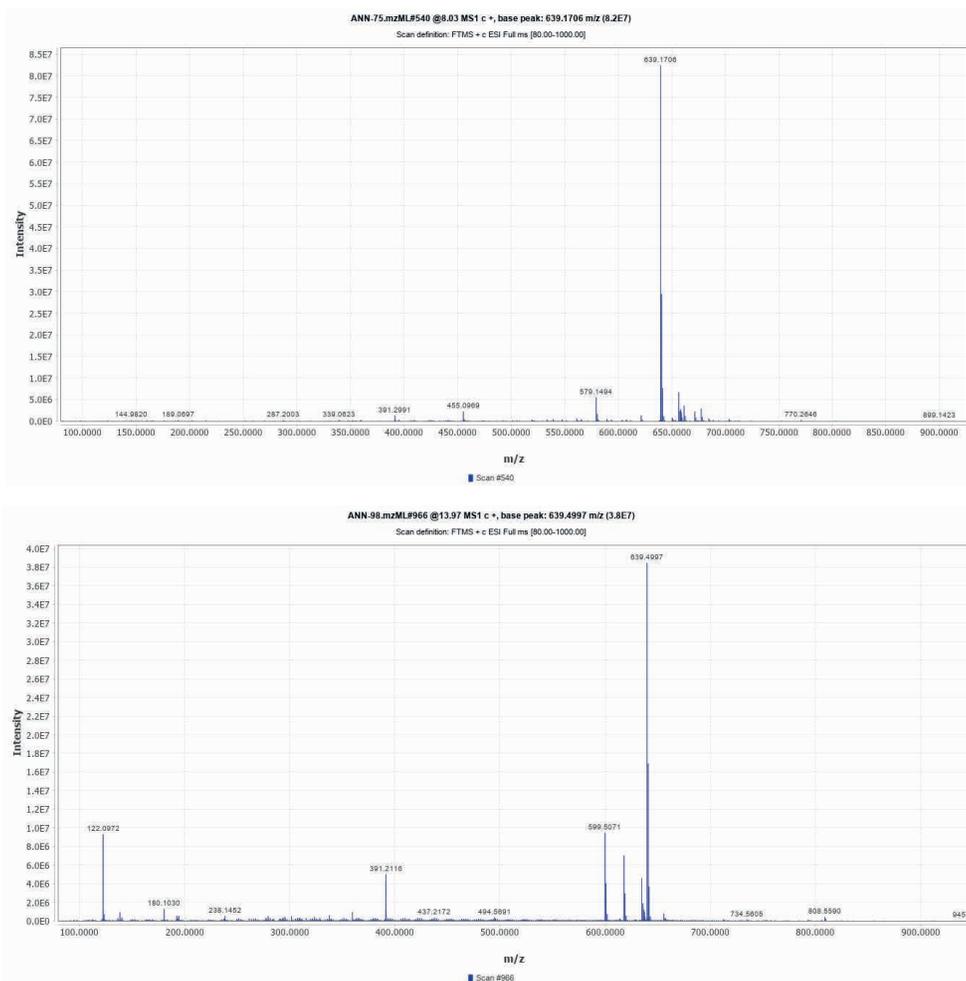
**Figura 3:** Cromatograma obtido do HPLC-DAD a 215 nm com CLe (A), M1Le (B), M2Le (C) correspondente as frações oriundas da partição do meio líquido e, CMe (D), M1Me (E) e M2Me (F) do micélio.



### 3.2 Anotação de substâncias por HRMS

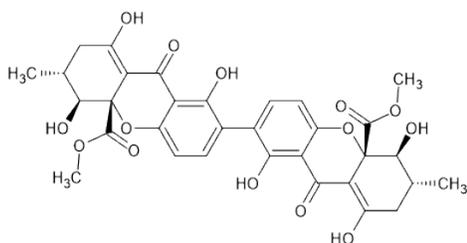
Os ácidos secalônicos foram identificados através de HRMS. O pico dessa substância foi observado no íon ( $m/z$  639.1706 [M + H]<sup>+</sup>), e em três compostos isolados de diferentes frações oriundas do micélio nos meios modificados com NH<sub>4</sub>Br e NiCl<sub>2</sub>, entre eles: M2Md, M2Mf e M1Md. Os respectivos espectros são mostrados de acordo com a Figura 4.

**Figura 4:** HRMS em modo positivo para os ácidos secalônicos 1 e 2.

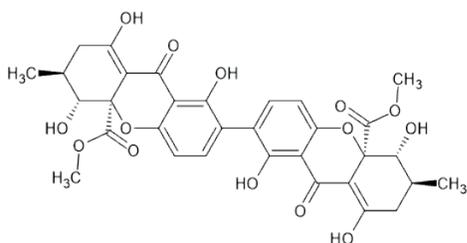


Segundo a literatura, os ácidos secalônicos A (Xu et al., 2014), D (Steyn, 1970) e J - M (Chen et al., 2019), já foram reportados nos estudos de *P. oxalicum* (Figura 5). Contudo, outros metabólitos da mesma classe (Ácidos Secalônicos B, C, E, F e G), também possuem a mesma massa por se tratarem de isômeros, além de já terem sido reportados em trabalhos de fungo do mesmo gênero.

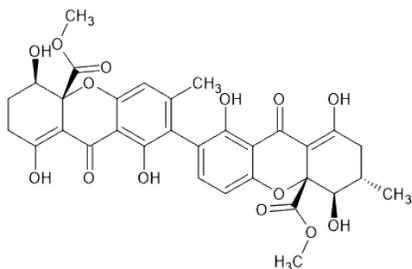
**Figura 5:** Estruturas químicas dos ácidos secalônicos anotados em *P. oxalicum*.



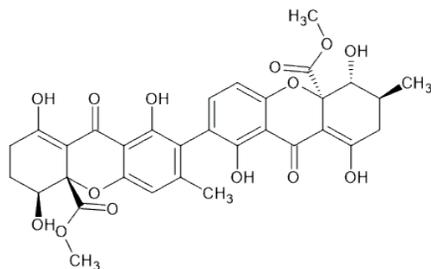
**Ácido Secalônico A**



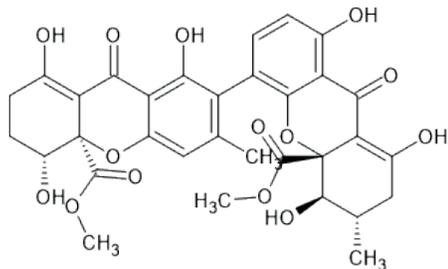
**Ácido Secalônico D**



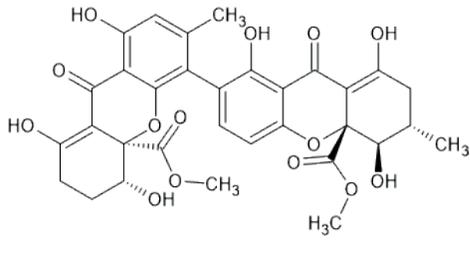
**Ácido Secalônico J**



**Ácido Secalônico K**



**Ácido Secalônico L**



**Ácido Secalônico M**

Os ácidos secalônicos estão envolvidos em estudos sobre citotoxicidade, como a sua utilização no tratamento do câncer cervical humano (Chen et al., 2019), além da atividade anti-incrustante e inibidora de enzimas (Sun et al., 2013). O ácido secalônico A, mostrou citotoxicidade significativa para várias linhas celulares de cancro humano, tais como HepG2, A549, Ca Ski, CNE2, MDA-MB-231 (Yu et al., 2014), já o ácido secalônico D apresentou propriedade inibitória contra células tumorais nas linhagens celulares de carcinoma hepatocelular humano PLC/PRF/5 e HuH-7 (Chen et al., 2012). Os ácidos secalônicos J, K, L e M estão em processo de patente, pois possuem inibição na proliferação de diversas células cancerígenas humanas.

## 4. INDUÇÃO AO METABOLISMO DE FUNGOS

Os micro-organismos, e em especial os fungos, têm a capacidade de produzir diferentes substâncias como resposta aos diversos estímulos, que podem ser caracterizados como bióticos e abióticos. Dentre essas substâncias, os metabólitos secundários bioativos possuem maior interesse de estudo, visto que podem ser caracterizados pelo baixo peso molecular e produzidos durante as fases estacionárias e de declínio (morte) do ciclo celular, além de muitos apresentarem atividade biológica promissora (Brakhage, 2013).

Em relação aos fatores que afetam a produção de metabólitos nos fungos, os bióticos estão associados às relações entre os micro-organismos no meio ambiente, como a disputa por espaço e nutrientes. Já os abióticos, são aqueles referentes a alterações químicas e/ou físicas do meio de cultivo dos fungos. Essas variações podem ocorrer, principalmente, na temperatura, aeração, luz, salinidade, pH, fontes de carbono e nitrogênio do meio de cultura e entre outros (Miao; Kwong; Qian, 2006; Gogoi et al., 2008).

Tais variações abióticas das condições de crescimento dos micro-organismos, interferem na influência no rendimento de certos compostos devido a mudanças no perfil metabólito de uma cepa fúngica. A mudança nos parâmetros de cultura abordados pela indução ao metabolismo, podem afetar completamente o perfil metabólico de muitos fungos, podendo dessa forma ser uma ferramenta poderosa na ativação das vias metabólicas e explorar a diversidade química existente nos fungos (Zhao et. al, 2019).

As mudanças nas condições de cultura podem ser exploradas, a fim de se otimizar as várias vias biossintéticas que podem levar à produção de compostos ainda mais eficazes. Além disso, micro-organismos respondem favoravelmente a técnicas rotineiras de cultura, enquanto culturas de tecidos ou o crescimento das plantas requerem técnicas especializadas ou meses de crescimento antes da coleta.

## 5. CONCLUSÃO

A diversificação do meio de cultivo com sais halogenados mostraram alterações no metabolismo de *Penicillium oxalicum*. Essas evidências puderam ser observadas e analisadas através de técnicas cromatográficas como HPLC-DAD. A partir disso, algumas respostas puderam ser inferidas através das mudanças ocasionadas no meio suplementado (indução) ou no controle do experimento (supressão de metabólitos secundários) sobre a alteração do perfil químico do endófito submetido a estes sais, associado com o tempo de cultivo em que foi submetido. Notou-se que apesar de alguns compostos não sofrerem alteração com a presença do  $\text{NH}_4\text{Br}$  e  $\text{NiCl}_2$ , o fungo metabolizou uma maior quantidade de substâncias que não foram observadas no controle, revelando a evidência das modificações ocasionadas devido a sobrevivência, temperatura, forma de cultivo e saturação dos compostos inorgânicos no caldo fermentativo. Assim, podemos inferir que os fungos são sensíveis aos meios de fermentação e se adaptam a condições de estresse, podendo

assim, ativar um gene oculto e produzir metabólitos por uma nova rota biossintética. Além disso, ácidos secalônicos puderam ser identificados por HRMS através de *P. oxalicum*, contudo, trabalhos futuros de isolamento e elucidação estrutural poderão fornecer dados mais precisos sobre o tipo de composto obtido através deste experimento.

Esta pesquisa foi realizada com apoio da Capes por meio do Edital nº21/2018 (Programa de Cooperação Acadêmica na Amazônia – Procad-AM).

## REFERÊNCIAS

BRAKHAGE, A. A. Regulação do metabolismo secundário dos fungos. **Nature Reviews Microbiology**, v. 11, n. 1, pág. 21-32, 2013.

CHATTERJEE, S.; KUMARI, S.; RATH, S.; DAS, S. Prospects and scope of microbial bioremediation for the restoration of the contaminated sites. In: **Microbial Biodegradation and Bioremediation**. Elsevier, p. 3-31, 2022.

CHEN, LI; LI, YA-PING; LI, XIN-XIN; LU, ZHI-HAO; ZHENG, QIU-HONG; LIU, QIN-YING. Isolation of 4,4'-bond secalonic acid D from the marine-derived fungus *Penicillium oxalicum* with inhibitory property against hepatocellular carcinoma. **Journal of antibiotics**, V. 72 (1), p. 34-44, 2019.

CHEN, LI; LU, ZHI-HAO; LIU, QIN-YING; ZHENG, QIU-HONG; DU, LIN; ZHANG, QI-QING. Secalonic acids J-M, four new secondary metabolites from the marine-derived fungus *Penicillium oxalicum*. **Heterocycles**, 98(7), 955-965, 2019.

CURRIE, J.N.; THOM, C. An oxalic acid producing *Penicillium*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 22, n. 2, p. 287-293, 1915.

FUNARI, C.S.; CASTRO-GAMBOA, I.; CAVALHEIRO, A.J.; BOLZANI, V. da S. Metabolômica, uma abordagem otimizada para exploração da biodiversidade brasileira: estado da arte, perspectiva e desafios. **Química nova**, 36(10), 1605-1609, 2013.

GOGOI, D. K.; MAZUMDER, S.; SAIKIA, R.; BORA, T. C. Impact of submerged culture conditions on growth and bioactive metabolite produced by endophyte *Hypocrea spp.* NSF-08 isolated from *Dillenia indica* Linn. in North-East India. **Journal de mycologie médicale**, v. 18, n. 1, p. 1-9, 2008.

GUPTA, A.; MESHARAM, V.; GUPTA, M.; GOYAL, S.; QURESHI, K.A.; JAREMKO, M.; SHUKLA, K.K. Endófitos Fúngicos: Microfábricas de Novos Compostos Bioativos com Intervenções Terapêuticas; Uma revisão abrangente sobre os desenvolvimentos biotecnológicos no campo da biologia endofítica fúngica na última década. **Biomoléculas**, 13(7):1038, 2023.

KUBATOVÁ, A.; HUJSLOVÁ, M.; FRISVAD, J. C.; CHUDÍČKOVÁ, M.; KOLAŘÍK, M. Taxonomic revision of the biotechnologically important species *Penicillium oxalicum* with the description of two new species from acidic and saline soils. **Mycological Progress**, v. 18, n. 1, p. 215-228, 2019.

LI, F. Y.; WANG, Y. H.; LIU, J. B.; LI, Y. X.; LI, Z. M. Synthesis, insecticidal evaluation and mode of action of novel anthranilic diamide derivatives containing sulfur moiety as potential ryanodine receptor activators. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**. 27(5), 769–776, 2019.

LI, X.; LI, XIAO-MING; ZHANG, P.; WANG, BIN-GUI. Uma nova enamida fenólica e um novo meroterpenóide de fungo endofítico derivado de algas marinhas *Penicillium oxalicum* EN-290. **Jornal de pesquisa de produtos naturais asiáticos**, Vol.. 17, n. 12, 1204–1212, 2015.

- LIN-CHUAN, J.I.A. A new coumarone compound from the endophytic fungus *Penicillium oxalicum* in Pseudostellariae. **Chinese Herbal Medicine**, v. 51, n. 22, p. 5681-5686, 2021.
- MIAO, L.I.; KWONG, T.F.N.; QIAN, P.Y. Effect of culture conditions on mycelial growth, antibacterial activity, and metabolite profiles of the marine-derived fungus *Arthrinium cf saccharicola*. **App. Microb. and biot.**, v. 72(5),1063-1073, 2006.
- NAGEL, D.W.; PACHLER, K.G.; STEYN, P.S.; VLEGGAAR, R.; WESSELS, P.L. A química e atribuições de <sup>13</sup>C NMR de oxalina, um novo alcalóide de *Penicillium oxalicum*. **Tetrahedron**, 32 (21), 2625-2631, 1976.
- NICOLETTI, R.; TRINCONI, A. Bioactive compounds produced by strains of *Penicillium* and *Talaromyces* of marine origin. **Marine drugs**, v. 14(2), 37, 2016.
- PATEL, H.B.; KOTHARI, I. Biodegradação de pentaclorofenol (sal de sódio) por *Penicillium oxalicum*. **Downstream Process. Biotechnol.**, p. 358-65, 1992.
- PITT, J.I. A laboratory Guide to Common *Penicillium* Species. **Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization** – Division of Food Processing, North Wales, 1991.
- RIBEIRO, S.F.L.; GARCIA, A. da C.; SANTOS, H.E.D.; MONTOYA, Q.V.; RODRIGUE, A.; OLIVEIRA, J.M.; OLIVEIRA, C.M. Antimicrobial activity of crude extracts of endophytic fungi from *Oryctanthus alveolatus* (Kunth) Kujit (Mistletoe). **African Journal of Microbiology Research** Vol. 12(11), p. 263-268, 21, 2018.
- SEETHARAMAN, P.; GNANASEKAR, S.; CHANDRASEKARAN, R.; CHANDRASEKARAN, G.; SYED, A.; HODHOD, M.S.; AMEEN, F. Isolamento do composto limonóide (Hamisonina) do fungo endofítico *Penicillium oxalicum* LA-1 (KX622790) de *Limonia acidissima* L. por sua eficácia larvicida contra o vetor LF, *Culex quinquefasciatus* (Diptera: *Culicidae* ). **Environ Sci Pollut Res** 24, 21272–21282, 2017.
- STEYN, P. S. The isolation, structure and absolute configuration of secalonic acid D, the toxic metabolite of *P. oxalicum*. **Tetrahedron**, v. 26 (1), 51-57, 1970.
- SUN, YU-LIN; CHEN, YIN; XU, XIN-YA; ZHANG, XIAO-YONG; ZHENG, ZHI-HUI; NONG, XU-HUA; BAO, JIE; QI, SHU-HUA. Secondary metabolites of marine-derived fungus *Penicillium oxalicum* SCSGAF 0023 and their antifouling and enzyme-inhibitory activities. **Tianran Chanwu Yanjiu Yu Kaifa**, 25(1), 1-6, 59, 2013.
- VAID, S.; SHARMA, S.; DUTT, HC; MAHAJAN, R.; BAJAJ, B.K. An eco-friendly novel approach for bioconversion of *Saccharum spontaneum* biomass to biofuel-ethanol under consolidated bioprocess. **Bioresource Technology**, v. 363, p. 127784, 2022.
- XU, B.; ZOU, K.; CHENG, F. Alcalóides de *Penicillium oxalicum*, um fungo residente em *Acrida cinérea*. **Pesquisa Avançada de Materiais**. 881–883, pp. 442–445, 2014.
- YU, MENG-LAN; XU, BANG; CHENG, FAN; ZOU, KUN; CHEN, JIAN-FENG. The study of antitumor secondary metabolites from *Penicillium oxalicum*, a fungus residing in *Acrida cinerea*. **Tianran Chanwu Yanjiu Yu Kaifa**, 26(8), 1165-1169, 2014.
- ZHAO, M.; GUO, D. L.; LIU, G. H.; FU, X.; GU, Y. C.; DING, L. S.; ZHOU, Y. Antifungal Halogenated Cyclopentenones from the Endophytic Fungus *Saccharicola bicolor* of *Bergenia purpurascens* by the One Strain-Many Compounds Strategy. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 68, n. 1, p. 185-192, 2019.