

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE LIPOPEPTÍDEOS MICROBIANOS CONTRA INFECÇÕES BACTERIANAS MULTIRRESISTENTES

Data de aceite: 03/06/2024

Edna Suzana Antônio Jinga

Departamento de Bioquímica e
Biotecnologia
Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR
<http://lattes.cnpq.br/9921798754730508>

Giovana Elika Silveira Bertoncini

Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR
<http://lattes.cnpq.br/4514648894619227>

Daniele Sartori

Departamento de Bioquímica e
Biotecnologia
Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR
<http://lattes.cnpq.br/3263025693086597>

Maria Antonia Pedrine Colabone Celligoi

Departamento de Bioquímica e
Biotecnologia, Centro de Ciências Exatas,
Universidade Estadual de Londrina.
Londrina, PR – Brasil
<http://lattes.cnpq.br/8103146519423861>

Cristiani Baldo da Rocha

Departamento de Bioquímica e
Biotecnologia
Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR
<http://lattes.cnpq.br/7405984333346151>

RESUMO: As doenças infecciosas bacterianas representam uma ameaça global, contribuindo significativamente para aumentos nas taxas de morbidade e mortalidade. Anualmente, essas doenças são responsáveis por mais de 700.000 mortes em todo o mundo, devido principalmente à resistência microbiana aos antibióticos disponíveis no mercado. Diante desse desafio, pesquisa de novas moléculas antimicrobianas, como os lipopeptídeos, tem se destacado. Produzidos por bactérias do gênero *Bacillus*, os lipopeptídeos são biossurfactantes com propriedades diversas atuando como potentes agentes antimicrobianos contra diversos patógenos de importância na área da saúde. Apesar do baixo rendimento na produção, esforços estão sendo direcionados para identificar novas linhagens produtoras e otimizar o processo de produção, visando o desenvolvimento de novos produtos para combater infecções bacterianas multirresistentes. Assim, este capítulo tem como foco descrever as principais classes de lipopeptídeos com ênfase em sua ação antimicrobiana contra bactérias de importância médica.

PALAVRAS-CHAVE: Fermentação, biossurfactantes, surfactina, infecções bacterianas.

THERAPEUTIC POTENTIAL OF MICROBIAL LIPOPEPTIDES AGAINST MULTI-RESISTANT BACTERIAL INFECTIONS

ABSTRACT: Bacterial infectious diseases represent a global threat, contributing significantly to morbidity and mortality. Annually, these diseases are responsible for more than 700,000 deaths worldwide, mainly due to microbial resistance to the available antibiotics on the market. Faced with this challenge, the research of new antimicrobial molecules, such as lipopeptides, has stood out. Produced by bacteria of the *Bacillus* genus, lipopeptides are biosurfactants with diverse properties and act as potent antimicrobial agents against various pathogens of importance in the healthcare field. Despite the low yield in production, efforts are being directed towards identifying new producing strains and optimizing the production process, aiming at the development of new products to combat multi-drug resistant bacterial infections. This chapter focuses on the main classes of lipopeptides with an emphasis on their antimicrobial action against medical important bacteria.

KEYWORDS: Fermentation, biosurfactants, surfactin, bacterial infections.

INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas impõem uma ameaça constante à segurança da saúde global, seja pela ampla distribuição, facilidade de transmissão ou pela dificuldade em implementar estratégias eficientes de controle. Alia-se a esses fatores, o surgimento crescente de cepas resistentes aos medicamentos disponíveis, além da emergência e reemergência de alguns agentes, aumentando os riscos para a saúde pública mundial. A resistência é um mecanismo natural de adaptação das bactérias. No entanto, o desenvolvimento de novas drogas não tem acompanhado a velocidade da adaptação dos microrganismos. Além disso, o uso indiscriminado e incorreto de antibióticos, contribuem para o surgimento de cepas bacterianas resistentes aos antimicrobianos disponíveis no mercado. Dessa forma, pesquisas que visam a descoberta de novas moléculas antimicrobianas são extremamente relevantes. Os lipopeptídeos são biossurfactantes produzidos por bactérias do gênero *Bacillus* e exibem propriedades únicas tais como biodegradabilidade, baixa toxicidade, além de potente atividade antimicrobiana contra diferentes patógenos de importância na área da saúde. Consequentemente, os lipopeptídeos podem ser usados como princípio ativo em diferentes formulações farmacêuticas.

No entanto, a disponibilidade em escala industrial de lipopeptídios é atualmente limitada pelos baixos rendimentos no processo fermentativo. Assim, pesquisas que visam a identificação de novas linhagens produtoras de lipopeptídeos, bem como a otimização de seu processo de produção, podem resultar na descoberta de novas moléculas antimicrobianas naturais e com melhor rendimento de produção, proporcionando o desenvolvimento de novos produtos antimicrobianos, principalmente, para as bactérias multirresistentes

INFECÇÕES BACTERIANAS DE IMPORTÂNCIA EM SAÚDE

As doenças infecciosas causadas por bactérias contribuem para efeitos adversos na saúde, tais como morbidade e mortalidade. As doenças infecciosas emergentes caracterizam-se pelo aumento rápido de incidência e distribuição geográfica (HERNÁNDEZ-RUIZ *et al.*, 2022; MCARTHUR., 2019). Essas infecções associadas a agentes patogênicos resistentes aos antibióticos representam um grave risco para a saúde e segurança dos pacientes e das instalações de saúde, resultando no aumento da morbidade, internações hospitalares prolongadas, o que conseqüentemente leva ao surgimento e disseminação de patógenos multirresistentes (HELMY, 2023). Desta forma, estima-se que as doenças infecciosas causem mais de 700.000 mortes a cada ano em todo o mundo, e prevê-se que esse número ultrapasse 10 milhões de mortes por ano até 2050 (ASLAM *et al.*, 2018).

Um estudo epidemiológico realizado em 2022 estimou o número de mortes causadas por doenças infecciosas. Estimou-se que em 2019 ocorreram cerca de 13,7 milhões de mortes por infecções, sendo que 7,7 milhões foram causadas por agentes bacterianos resistentes à antibióticos. Esses dados representam uma taxa de 13,6% de mortes globais, sendo que 56,2% estão relacionadas à sepse. Os principais microrganismos responsáveis por essas mortes foram *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, que representam uma taxa de 54,9% das mortes investigadas. Infecções por *Staphylococcus aureus* foram responsáveis por mais de 1 milhão de mortes, enquanto infecções por *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* somam mais de 500 mil mortes (GBD., 2022).

No Brasil, *Streptococcus pneumoniae* é responsável por 60% das infecções, resultando na morte de 2,5 milhões de pessoas anualmente. Além disso, 417.924 pacientes foram hospitalizados devido a essa infecção, resultando em um custo de 378 milhões em serviços hospitalares (BVSMS, 2021).

Doenças infecciosas, como a tuberculose causada por *Mycobacterium tuberculosis*, provocaram cerca de 1,6 milhões de mortes em 2021, sendo a doença mais fatal causada por um único microrganismo (BUTHELEZI *et al.*, 2023). Além disso, as doenças bacterianas entéricas resistentes a antibióticos causam cerca de 1,7 milhões de mortes por ano, principalmente em países em desenvolvimento, resultando em custos significativos para a saúde (ZUMLA; HUI, 2019). Devido a esses números alarmantes, a busca por novas intervenções eficazes e seguras contra os microrganismos resistentes aos antibióticos é crucial (BUTHELEZI *et al.*, 2023).

A resistência microbiana está relacionada a vários eventos, incluindo a aplicação incorreta de antibióticos em humanos e animais domésticos, o que leva ao surgimento de cepas multirresistentes a antibióticos e causa problemas de saúde pública em todo o mundo (KUMAR *et al.*, 2021, CASTRO *et al.*, 2021). A resistência microbiana em bactérias

está associada a uma variedade de mecanismos para inativar os antibióticos, tais como o transporte de efluxo para fora da bactéria ou a modificação do alvo do antibiótico. A resistência intrínseca (transporte de efluxo) é a capacidade inata de diminuir a eficácia de um antibiótico específico devido às características estruturais ou funcionais inerentes da bactéria, como a presença da membrana externa observada em *Pseudomonas aeruginosa*. A membrana externa contém porinas, que são canais proteicos presentes na bicamada assimétrica de fosfolípido e lipopolissacarídeo de bactérias Gram-negativas. Essas porinas atuam como uma barreira seletiva, impedindo a entrada do antibiótico. Além disso, elas são responsáveis por um sistema chamado de sistema de efluxo, que expulsa compostos tóxicos, inclusive múltiplas drogas, para fora da célula bacteriana PANG *et al.*, 2019 ; CASTRO *et al.*,2021).

A resistência adquirida ocorre por meio de mutações em genes de resistência, o que reduz a captação de antibióticos, promove modificações nos alvos dos antibióticos, superexpressão de bombas de efluxo e enzimas inativadoras de antibióticos. Todos esses mecanismos têm como objetivo principal garantir a sobrevivência da bactéria na presença de antibióticos (KUMAR *et al.*, 2021; PANG *et al.*, 2019).

LIPOPEPTÍDEOS: ESTRUTURA E BIOSÍNTESE

Os lipopeptídeos constituem-se um grupo altamente heterogêneo de biosurfactantes. O termo lipopeptídeo foi cunhado em 1909 (BONDI, 1909), e desde então muitas moléculas foram estudadas e caracterizadas. Os lipopeptídeos pertencem à classe de peptídeos não ribossomais. São moléculas anfífilas compostas por uma cadeia de ácidos graxos ligada a um anel peptídico cíclico e possuem grande diversidade estrutural e múltiplas atividades biológicas (PILZ *et al.*,2023). O comprimento, composição e estrutura da cadeia peptídica e da porção lipídica, variam extensivamente, ditando as propriedades físico-químicas e atividades biológicas (GÖTZE; STALLFORTH, 2020). Os principais produtores de lipopeptídeos pertencem ao gênero *Bacillus*, mas outros gêneros, como *Pseudomonas* e *Streptomyces*, são capazes de produzir essas moléculas ZAMBRY *et al.*, 2021).

As surfactinas, iturinas e fengicinas são as principais famílias de lipopeptídeos, e subdividem-se em diferentes isoformas que acordo com a composição dos aminoácidos. Os lipopeptídeos possuem diferentes propriedades biológicas tais como atividade antibacteriana, antiviral, antifúngica, antioxidantes, anti-inflamatória, imunomodulatória e antitumoral, resultando em diferentes possibilidades de aplicação na área da saúde (ZHAO *et al.*, 2017).

Os lipopeptídeos cíclicos não são sintetizadas nos ribossomos, mas sim por sistemas especializados por peptídeos sintetases não ribossomais (NRPSs). Os NRPS são megaenzimas multimodulares, constituídas por módulos repetidos. A módulo é definido como uma parte das NRPS que incorpora um aminoácido específico em uma estrutura

peptídica. Essa organização modular confere alta flexibilidade à via de biossíntese dos lipopeptídeos, resultando em uma ampla gama de lipopeptídeos produzidos, com grande heterogeneidade (ALLELUYA *et al.*, 2023; RABBEE *et al.*, 2019; SUN *et al.*, 2019).

A síntese da cadeia de ácidos graxos ocorre em dois estágios: iniciação e alongamento da cadeia. O complexo enzimático acetil-CoA carboxilase (ACC) realiza a primeira etapa para a síntese malonil-CoA através da carboxilação de acetil-CoA (MARINI *et al.*, 1995; TONG, 2013). O alongamento da cadeia de ácido graxo é catalisado pelo complexo enzimático da ácido graxo sintase usando malonil CoA e acetil CoA como substrato (SERRE *et al.*, 1994, 1995; MORBIDONI *et al.*, 1996). A ligação da porção ácido graxo com o peptídeo cíclico ocorre por meio de uma ligação do tipo éster ou amida (MADEIRO., 2017). Essa ciclização é importante para a estabilização da molécula *in vivo*, para aplicações como antimicrobianos e/ou compostos terapêuticos (EDWARDS-GAYLE; HAMLEY., 2017).

A surfactina, descoberta em 1968, é o lipopeptídeo mais estudado e destaca-se por sua atividade biosurfactante excepcional, além de propriedades antibacterianas e antitumorais (ARIMA *et al.*, 1968). A surfactina é um surfactante aniônico, cujo nome deve-se a sua excepcional capacidade de reduzir tensão superficial (ARIMA *et al.*, 1968). A surfactina é produzida por *Bacillus subtilis*, mas sua produção já foi descrita por outras espécies desse gênero (WAN *et al.*, 2022). Sua estrutura foi elucidada primeiramente através de sua sequência de aminoácidos (KAKINUMA *et al.*, 1969a) e depois de sua cadeia de ácidos graxos (KAKINUMA *et al.*, 1969b).

A surfactina consiste em um heptapeptídeo unido por ligação lactônica a um β -hidróxi ácido graxo contendo de 13 a 15 carbonos (CHENG *et al.*, 2023). A estrutura química é formada por uma alça peptídica de sete aminoácidos (L-asparagina/L-aspartato, L-leucina, L-glutamato, L-leucina, L-valina e duas D-leucinas) ligados a um ácido graxo. Entretanto, ocorrem diferenças na sequência de aminoácidos e no número de átomos de carbono da cadeia dos ácidos graxos, o que permite haver uma variedade de análogos estruturais (LIU *et al.*, 2015).

A surfactina possui quatro isômeros: surfactina A, surfactina B, surfactina C e surfactina D, e apresenta uma ampla variedade de atividades biológicas (HARWOOD *et al.*, 2018). É capaz de que diminui a tensão superficial da água, sendo capaz de reduzi-la de 72 mN/m para 27 mN/m em concentrações adequadas (CAULIER *et al.*, 2019). A estrutura anfifílica da surfactina permite sua exploração em uma ampla gama de aplicações, desde de agentes antimicrobianos, antitumorais e em processos de biorremediação (CHEN *et al.*, 2022; KUBICKI *et al.*, 2019).

As iturinas também são lipopeptídeos com múltiplas atividades biológicas. São heptapeptídeos acilados de aminoácidos (asparagina-tirosina-asparagina-glutamina-prolina-asparagina-serina) ligados a uma cadeia de ácido graxo de 14 a 17 carbonos. Mudanças na composição de aminoácidos e comprimento da cadeia lipídica resultam em

isômeros da iturina, conhecidos como iturina A, C, D e E. As iturinas possuem diversas propriedades biológicas, como atividade antifúngica, antibacteriana e anticarcinogênica (ZHAO *et al.*, 2019; GAO *et al.*, 2022). A produção de iturina já foi descrita por *Bacillus subtilis*, *Bacillus amyloliquefaciens*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus thuringiensis* e *Bacillus metiltrophyus* (YARAGUPI *et al.*, 2023).

As fengicinas são lipopeptídeos potentes com amplo espectro de ação antifúngica contra fungos fitopatogênicos (KASPAR *et al.*, 2019). São decapeptídeos compostos por aminoácidos ligados a uma cadeia de ácido graxo β -hidroxi, com comprimento de cadeia lateral variando de 14 a 21 átomos de carbono. Além disso, exibem propriedades antitumorais, efeitos antivirais e são capazes de formar biofilmes. São produzidas principalmente por *Bacillus subtilis* e *Bacillus amyloliquefaciens* (GAO *et al.*, 2022).

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE LIPOPEPTÍDEOS

Atividade antimicrobiana refere-se ao processo capaz de inibir ou eliminar microrganismos, tais como bactérias, fungos e vírus. Essas propriedades são fundamentais para o desenvolvimento de substâncias farmacológicas ou compostos naturais que atuam contra uma ampla gama de agentes patogênicos, contribuindo significativamente para a prevenção e tratamento de doenças infecciosas.

A tabela 1 descreve o efeito antimicrobiano de lipopeptídeos contra bactérias de importância médica. A surfactina é um biosurfactante com poderosa ação antibacteriana, e seu mecanismo de ação está relacionado ao ataque à membrana celular bacteriana, inibição da síntese de proteínas e inibição da atividade enzimática das bactérias (CHEN *et al.*, 2022). Acredita-se que o principal mecanismo de ação antibacteriana é o aumento da permeabilidade da parede celular, provocando o extravasamento de fluido para o meio extracelular (ZHAO *et al.*, 2017; CHEN *et al.*, 2022). Segundo Baldo *et al.* (2023), um dos mecanismos de ação da surfactina é induzir a formação de canais iônicos na dupla camada lipídica, inibindo assim a produção de biofilme e a adesão dessas bactérias patogênicas. As surfactinas também apresentam atividade antiviral contra vírus envelopados, como o herpes simplex e o vírus da diarreia epidêmica suína (MILJAKOVIC *et al.*, 2020; CAULIER *et al.*, 2019).

LIPOPEPTÍDEOS	LINHAGENS	PATÓGENOS	REFERÊNCIAS
Surfactina	<i>Bacillus velezensis</i> SK	<i>Bacillus cereus</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	BARALE <i>et al.</i> , 2022
Surfactina	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas proteofaciens</i> <i>Pseudomonas fluorescens</i>	YAKIMOV <i>et al.</i> ,1995
		<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Bacillus cereus</i> <i>Vibrio parahaemolyticus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella typhimurium</i>	GIRI <i>et al.</i> , 2019
		<i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	MEENA <i>et al.</i> ,2020
		<i>Salmonella enterica</i> Serovar <i>Typhimurium</i>	MIRELES <i>et al.</i> ,2001
Surfactina	<i>Bacillus subtilis</i> DSM 3256	<i>Streptococcus aureus</i> , <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Rhodococcus globerulus</i> , <i>Enterobacter sp.</i> , <i>Pseudomonas fluorescens</i>	YAMASAKI <i>et al.</i> ,2020
Liquesina	<i>Bacillus subtilis</i> DSM DSM 3258	<i>Streptococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas proteofaciens</i> , <i>Enterobacter sp.</i> , <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> <i>Alcaligenes eutrophus</i>	YAMASAKI <i>et al.</i> ,2020
Surfactina	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	YAMASAKI <i>et al.</i> ,2020
Surfactina	<i>Bacillus safensis</i> F4	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ABDELLI <i>et al.</i> ,2019
Surfactina	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	SHAN <i>et al.</i> ,2021
Surfactina	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	LIU <i>et al.</i> ,2019
Surfactina	<i>Bacillus subtilis</i> LB5a	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Enterobacter sakazakii</i> e <i>Salmonella Enteritidis</i>	NITSCHKE <i>et al.</i> , 2009
Mistura de lipopeptídeos	<i>Bacillus licheniformis</i> B6	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella sp</i>	DÍAZ <i>et al.</i> , 2022
Mistura de lipopeptídeos	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>	<i>Clostridium difficile</i>	LV <i>et al.</i> , 2020
Mistura de lipopeptídeos	<i>Bacillus tequilensis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	GHOREISHI <i>et a.</i> , 2023

Tabela 1: Atividade antibacteriana de lipopeptídeos

CONCLUSÕES

As doenças infecciosas causadas por bactérias multirresistentes têm sido um dos principais problemas em países em desenvolvimento, resultando em um alto número de mortes anualmente. Apesar da produção reduzida de lipopeptídeos em meios fermentativos, essas moléculas são amplamente estudadas devido seu potencial biológico na descoberta de novos agentes antimicrobianos. Os lipopeptídeos possuem diversas atividades biológicas, destacando-se a atividade antimicrobiana contra bactérias de importância médica. Dessa forma, as propriedades antimicrobianas se destacam como promissoras para o desenvolvimento de substâncias farmacológicas contra uma ampla gama de agentes patogênicos, contribuindo assim na prevenção de doenças infecciosas.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (Processo: 420487/2023-9) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

ABDELLI, F.; JARDAK, M.; ELLOUMI, J.; STIEN, D.; CHERIF, S.; MNIF, S.; AIFA, S. Antibacterial, anti-adherent and cytotoxic activities of surfactin(s) from a lipolytic strain *Bacillus safensis* F4. **Biodegradation**, v. 30, p. 287-300, 2019

ALLELUYA, K. V.; ARIAS, A. A.; BIANCA, R.; CONINCK, B.; HELMUS, C.; PIERRE, D.; MARC, O. *Bacillus* lipopeptide-mediated biocontrol of peanut stem rot caused by *Athelia rolfsii*. **Frontiers in Plant Science**, v.14, p.1069971, 2023

ASLAM, B.; WANG, W.; ARSHAD, M. I.; KHURSHID, M.; MUZAMMIL, S.; RASOOL, M. H. NISAR, M. A.; ALVI, R. F.; ASLAM, M. A.; QAMAR, M. U.; SALAMAT, M. K. F.; BALOCH, Z. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. **Infection and Drug Resistance**, v. 11, p. 1645 -1658, 2018

ASLAM, B.; WANG, W.; ARSHAD, M. I.; KHURSHID, M.; MUZAMMIL, S.; RASOOL, M. H. NISAR, M. A.; ALVI, R. F.; ASLAM, M. A.; QAMAR, M. U.; SALAMAT, M. K. F.; BALOCH, Z. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. **Infection and Drug Resistance**, v. 11, p. 1645 -1658, 2018

BARALE, S. S.; GHANE, S. G.; SONAWANE, K. D. Purification and characterization of antibacterial surfactin isoforms produced by *Bacillus velezensis* SK. **AMB Express**, v. 27:12(1):7, 2022

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAUDE. DIA MUNDIAL PNEUMÔNIA, Ministério da Saúde ,2021

BUTHELEZI, L. A.; PILLAY, S.; NTULI, N. N.; GCANGA, L.; GULER, R. Antisense Therapy for Infectious Diseases. **Cells**, v.12, p. 2119, 2023

CASTRO, Í. R. R. D.; CASTRO, L. R.; LIMA, A. C. S. Bactérias resistentes a antibióticos e o meio aquático: efeito na produção animal. **Ciência Animal**, v. 31, p.98-111, 2021

CAULIER, S.; NANNAN.; GILLIS, A.; LICCIARDI, F.; BRAGARD, C.; MAHILLON, J. Overview of the Antimicrobial Compounds Produced by Members of the *Bacillus subtilis* Group. **Frontiers in Microbiology**, v. 26, p.302, 2019

CHEN, X.; LU, Y.; SHAN, M.; ZHAO, H.; LU, Z.; LU, Y. A mini-review: mechanism of antimicrobial action and application of surfactin. **World Journal Microbiology and Biotechnology**, v. 38, p. 143, 2022

DÍAZ, P. R.; TORRES, M. J.; PETROSELLI, G.; ERRA-BALSELLS, R.; AUDISIO, M. C. Antibacterial activity of *Bacillus licheniformis* B6 against viability and biofilm formation of foodborne pathogens of health importance. **World Journal Microbiology Biotechnology**, v. 11, p. 181, 2022

EDWARDS-GAYLE, C. J. C.; HAMLEY, I. W. Self-assembly of bioactive peptides, peptide conjugates, and peptide mimetic materials. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 15, p. 5867-5876, 2017

GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, v. 17, p. 2221-2248, 2022

GHOREISHI, F.S.; ROGHANIAN, R.; EMTIAZI, G. Simultaneous Production of Antibacterial Protein and Lipopeptides in *Bacillus tequilensis*, Detected by MALDI-TOF and GC Mass Analyses. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v. 15, p. 749–760, 2023

GIRI, S. S.; RYU, E.; SUKUMARAN, V.; PARK, S. C. Atividades antioxidantes, antibacterianas e anti-adesivas de biosurfactantes isolados de cepas de *Bacillus*. **Microbial Pathogenesis**, v. 132, p. 66–72, 2019

HELMY, A. K.; SIDKEY, N. M.; EL-BADAWY, R. E.; HEGAZI, A. G. Emergence of microbial infections in some hospitals of Cairo, Egypt: studying their corresponding antimicrobial resistance profiles. **BMC Infectious Diseases**, v. 23, p. 424, 2023

HERNANDEZ-RUIZ, V.; LETENNEUR, L.; FÜLÖP, T.; HELMER, C.; ROUBAUD-BAUDRON, C.; AVILA-FUNES, J. A.; AMIEVA, H. Infectious diseases and cognition: do we have to worry? **Neurological Sciences**, v.43, p. 6215-6224, 2022

KAKINUMA, A.; SUGINO, H.; ISONO, M.; TAMURA, G.; ARIMA, K. Determination of fatty acid in surfactin and elucidation of the total structure of surfactin. **Agricultural and Biological Chemistry**, v. 33, p. 973–976, 1969b

KUBICKI, S.; BOLLINGER, A.; KATZKE, N.; JAEGER, K. E.; LOESCHCKE, A.; THIES, S. M. Biosurfactants: Biosynthesis, Structural Diversity and Biotechnological Applications. **Marine Drugs**, v. 7, p. 408. 2019

KUMARI, R.; SINGHA, L. P.; PRATYOOSH, S. Biotechnological potential of microbial bio-surfactants, their significance, and diverse applications, **FEMS Microbes**, v. 4, 2023

LIU, H.M.; SUN, L.J.; WANG, Y.L.; XU, D.F.; LIU, Y.; CHEN, H.; TANG, X.S. Antibacterial mechanism of lipopeptide from *Bacillus natto* against vibrio parahemolyticus. **Food Science**, v. 33(15), p. 201–205, 2012b

LIU, J.; LI, W.; ZHU, X.; ZHAO, H.; LU, Y.; ZHANG, C.; LU, Z. Surfactin effectively inhibits *Staphylococcus aureus* adhesion and biofilm formation on surfaces. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 103(11), p. 4565–4574, 2019

LV, J.; DA, R.; CHENG, Y.; TUO, X.; WEI, J.; JIANG, K.; MONISAYO, A. O.; HAN, B. Mechanism of Antibacterial Activity of *Bacillus amyloliquefaciens* C-1 Lipopeptide toward Anaerobic *Clostridium difficile*. **Biomed Research International**, v. 3, 2020

MARINI, P.; LI, S. J.; GARDIOL, D.; CRONAN, J. E.; MENDOZA, D. The genes encoding the biotin carboxyl carrier protein and biotin carboxylase subunits of *Bacillus subtilis* acetyl coenzyme a carboxylase the first enzyme of fatty acid synthesis. **Journal of Bacteriology**, v. 177, p. 7003–7006, 1995

MEENA, K. R.; SHARMA, A.; KANWAR, S. S. Antitumoral and antimicrobial activity of surfactin extracted from *Bacillus subtilis* KLP2015. **International Journal of Peptide Research and Therapeutics**, v. 26, p. 423–433, 2020

MILJAKOVIĆ, D.; MARINKOVIĆ, J.; BALEŠEVIĆ-TUBIĆ, S. The Significance of *Bacillus* spp. in Disease Suppression and Growth Promotion of Field and Vegetable Crops. **Microorganisms**, v8, p.1037, 2020

MIRELES, J. R.; TOGUCHI, A.; HARSHEY, R. M. *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* swarming mutants with altered biofilm-forming abilities: surfactin inhibits biofilm formation. *Journal of Bacteriology*, v. 20, p. 5848-54, 2001

Molecular Life Sciences, v. 70, p. 863–891, 2013

MORBIDONI, H. R.; MENDOZA, D.; CRONAN, J. E. *Bacillus subtilis* acyl carrier protein is encoded in a cluster of lipid biosynthesis genes. **Journal of Bacteriology**, v. 178, p. 4794-800, 1996

NITSCHKE, M.; ARAÚJO, L. V.; COSTA, S. G.; PIRES, R. C.; ZERAIK, A. E.; FERNANDES, A. C.; FREIRE, D. M.; CONTIERO, J. Surfactin reduces the adhesion of food-borne pathogenic bacteria to solid surfaces. **Letters in Applied Microbiology**, v.49, p. 241-7, 2009

NITSCHKE, M.; ARAUJO, L.V.; COSTA, S. G. V. A. O.; PIRES, R. C.; ZERAIK, A. E.; FERNANDES, A. C. L. B.; FREIRE, D. M. G.; CONTIERO, J. Surfactin reduces the adhesion of food-borne pathogenic bacteria to solid surfaces. **Letters Applied Microbiology**, v. 49(2), p. 241–247, 20219

PANG, Z.; RAUDONIS, R.; GLICK, B. R.; LIN, T. J.; CHENG, Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. **Biotechnology Advances**, v. 37, p. 177-192, 2019

PILZ, S.; HELLWEG, T.; HARTEIS, C.; RÜCKERT, U.; SCHNEIDER, M. Who Will Own Our Global Digital Twin: The Power of Genetic and Biographic Information to Shape Our Lives. In: Gräßler I, Maier GW, Steffen E, Roesmann D, eds. *The Digital Twin of Humans. An Interdisciplinary Concept of Digital Working Environments in Industry 4.0*. Cham. Springer International Publishing, p. 11-35, 2023

RABBE, M. F.; SARAFAT, M. D. A.; JINHEE, C.; BUYNG, S. H.; SANG, C. J.; KWANG-HYUN, B. *Bacillus velezensis*: A Valuable Member of Bioactive Molecules within Plant Microbiomes. **Molecules**, v. 24, p. 1046, 2019

SERRE, L.; SWENSON, L.; GREEN, R.; WEI, Y.; VERWOERT, IRA, I. G. S. 1994

SHAN, M.Y.; MENG, F.Q.; ZHOU, L.B.; LU, F.X.; BIE, X.M.; ZHAO, H.Z.; LU, Z.X. Surfactin inhibits the growth of *Propionibacterium acnes* by destroying the cell wall and membrane, **Letters in Applied Microbiology**, V. 73, P. 684–693, 2021

SUN, D.; LIAO, J.; SUN, L.; WANG, Y.; LIU, Y.; DENG, Q.; ZHANG, N.; XU, D.; FANG, Z.; WANG, W.; GOONERATNE, R. Effect of media and fermentation conditions on surfactin and iturin homologues produced by *Bacillus natto* NT-6: LC-MS analysis. **AMB Express**, v.9, p.120, 2019

TONG, L. Structure and function of biotin-dependent carboxylases. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 70, p. 863-91, 2013

YAKIMOV, M. M.; TIMMIS, K. N.; WRAY, V.; FREDRICKSON, H. L. Characterization of a new lipopeptide surfactant produced by thermotolerant and halotolerant subsurface *Bacillus licheniformis* BAS50. **Applications Environmental Microbiology**, v. 61, p.1706–1713, 1995

YAMASAKI, R.; KAWANO, A.; YOSHIOKA, Y.; ARIYOSHI, W. Rhamnolipids and surfactin inhibit the growth or formation of oral bacterial biofilm. **BMC Microbiology**, v. 20, p. 358, 2020

ZAMBRY, N. S.; RUSLY, N. S.; AWANG, M. S. M. D.; NOH, N. A.; YAHYA, A. R. M. Production of lipopeptide biosurfactant in batch and fed-batch *Streptomyces* sp. PBD-410L cultures growing on palm oil. **Bioprocess and Biosystems Engineering**, v. 44, p. 1577-1592, 2021

ZUMLA, A.; DAVID, S. C. H. Emerging and Reemerging Infectious Diseases: Global Overview. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 33, p.13-19, 2019