

Produtos Naturais Bioativos a partir da Associação Simbiótica de Abelhas e Bactérias

Bioactive Natural Products from the Symbiotic Association of Bees and Bacteria

Carolina A. de Oliveira,^a Gabriela T. de Paula,^a  Mônica T. Pupo^{a,*} 

^a Universidade de São Paulo,
Departamento de Ciências
Farmacêuticas, Faculdade de Ciências
Farmacêuticas de Ribeirão Preto,
CEP 14040-903, Ribeirão Preto-SP, Brasil

*E-mail: mtpupo@fcfrp.usp.br

Recebido em: 06 de Outubro de 2022

Aceito em: 21 de Janeiro de 2023

Publicado online: 8 de Fevereiro de 2023

The advancement of technology is increasingly contributing to the understanding of how organisms interact with each other. The study of the symbiotic relationship between bacteria and insects has become a source of discovery of bioactive compounds that can be used from agriculture to pharmaceuticals. In this perspective, the present work is specifically focused on the relationship between bees and bacteria and brings a review of all identified compounds obtained from this relationship, covering the literature until June 2022.

Keywords: Bees; bacteria; symbiosis; bioactive compounds.

1. Introdução

O desenvolvimento de novas tecnologias, como a reação em cadeia da polimerase, tem revelado não só a grande diversidade microbiana como também o relacionamento complexo entre a vida microscópica e macroscópica.¹ Com estes avanços, o estudo da biologia é direcionado do conceito de “individual” para o de simbiose (relação interespecífica, a longo prazo, entre dois ou mais organismos), o que traz novos questionamentos sobre as relações existentes entre as diferentes entidades vivas na Terra.^{1,2}

Uma relação simbiótica que tem sido evidenciada é a entre insetos e microrganismos. Um exemplo bem elucidado é o caso das formigas cultivadoras de fungos pertencentes a tribo Attini (subtribo Attina).³ Essas formigas são conhecidas por cultivarem jardins de fungos basidiomicetos em seus ninhos. Nessa relação, as formigas são responsáveis por proteger e destinar substratos nutritivos aos fungos.³ Em contrapartida, os fungos degradam moléculas complexas que fazem parte da dieta das formigas. Entretanto, os jardins fúngicos de formigas Attine não consistem em apenas uma monocultura. O gênero *Escovopsis* corresponde ao segundo grupo de fungos mais abundantes nos ninhos, sendo considerado um patógeno específico destas formigas, com altas taxas de mortalidade contra os jardins de fungo-alimento das Attine.⁴ Neste contexto, estudos mostram que actinobactérias, como as dos gêneros *Streptomyces* e *Pseudonocardia*, muitas vezes presentes no exoesqueleto ou cutículas das formigas, produzem compostos bioativos que inibem o fungo patogênico, sem comprometer o fungo alimento.^{5,6} Relações simbióticas similares a esta foram identificadas em outros insetos sociais, como cupins e abelhas.⁷

As abelhas são insetos pertencentes à ordem Hymenoptera, da superfamília Apoidea, e são conhecidas pelo seu importante papel ecológico, pela polinização e, em algumas espécies, pela produção de mel. A maioria das abelhas vive em uma organização solitária ou primitivamente social,⁸ porém a organização social pode variar dentro das espécies, visto que algumas abelhas expressam facultativamente comportamento solitário ou social em diferentes ambientes.⁹ As abelhas solitárias constroem seu próprio ninho, colocam cerca de 10 ovos e os deixam estocados com comida, e assim, morrem antes que a próxima geração surja.¹⁰ Estas abelhas desempenham um papel ecológico importante principalmente em relação à polinização.¹⁰ Já um exemplo de organismo eussocial são as abelhas melíferas do gênero *Apis* e as abelhas sem ferrão, onde em suas colônias há três tipos de membros (castas): a rainha, os zangões e as operárias.¹¹ A abelha rainha é a fêmea reprodutora da colmeia, também responsável por produzir feromônios, sinais químicos que controlam muitos dos comportamentos da colônia. Os zangões são abelhas machos responsáveis por acasalar com a rainha.¹¹ Já as abelhas operárias são geralmente fêmeas não reprodutivas responsáveis por diversas tarefas para a manutenção do ninho, as quais podem ser divididas baseada na variação de tamanho do inseto (castas físicas) e na variação de idade

(polietismo temporal).¹² Entre as tarefas desempenhadas pelas abelhas operárias estão a alimentação da ninhada, o cuidado da rainha e a limpeza do ninho.¹¹

O comportamento higienista, visto em algumas espécies como *Apis mellifera* (abelha africanizada), *Melipona scutellaris*, *Scaptotrigona depilis* e *Tetragonisca angustula* (espécies de abelhas sem ferrão),¹³ é um mecanismo de defesa natural, em que abelhas higiênicas detectam, desoperculam e removem a cria doente da colônia antes da doença alcançar o estágio infeccioso, evitando o manuseio e a transmissão de esporos.¹⁴ Outro mecanismo de defesa que vem sendo discutido e elucidado é sua associação com microrganismos. A associação de abelhas e microrganismos tem papel fundamental na nutrição, fisiologia e defesa do hospedeiro.¹⁵ É conhecido que as abelhas melíferas têm uma quantidade de genes imunológicos abaixo do esperado, o que sugere o apoio dos endossimbiontes para a imunidade das mesmas.¹⁵ Ainda, a maioria destes microrganismos são adquiridos por transmissão horizontal, seja por troca de alimentos com as abelhas mais velhas da colônia ou por interações com a colmeia.^{15,16}

Inúmeros patógenos ameaçam abelhas melíferas, incluindo vírus (ex., vírus da asa deformada, DWV, transmitido pelo ácaro *Varroa destructor*), fungos (ex., *Ascosphaera apis* e *Nosema* spp.) e bactérias (ex., *Melissococcus plutonius* e *Paenibacillus larvae*).¹⁷ A Loque Americana, também conhecida como Cria Pútrida Americana, é causada pela bactéria Gram-positiva *P. larvae*, e constitui uma das doenças mais destrutivas das abelhas, sendo restrita à fase larval e altamente contagiosa. Na espécie de *P. larvae*, há quatro genótipos denominados *P. larvae* ERIC I-IV. Os que são frequentemente encontrados nos surtos da doença são os ERIC I e II, sendo que o genótipo ERIC I, em nível de colônia, é mais virulento do que ERIC II.^{17,18} Após a infecção por esse patógeno, há morte larval e a formação de uma massa fibrosa que consiste em uma cultura pura de *P. larvae*. Isso sugere que o patógeno possui algum mecanismo, como a produção de antimicrobianos, para competir com as bactérias presentes no intestino da abelha. Alguns dos metabólitos secundários produzidos por *P. larvae* que podem contribuir para sua patogenicidade são paenilarvinas, sevadicina e paenilamicinas.^{17,18}

Cada vez mais estudos mostram que isolados bacterianos de abelhas apresentam atividade antimicrobiana. Actinobactérias isoladas de *A. mellifera*, *Trigona laeviceps* e *Trigona fuscobalteata* apresentaram zonas de inibição perceptíveis contra os patógenos *P. larvae* (causador da Loque Americana) e *M. plutonius* (causador da Loque Europeia).¹⁹ Outro trabalho evidencia que amostras de actinobactérias isoladas de abelhas *T. angustula* apresentaram atividade antimicrobiana, principalmente contra bactérias Gram-positivas e fungos.²⁰ Já isolados de colméias de abelhas *Apis cerana* apresentaram forte inibição contra *P. larvae* e *Bacillus pocheonensis* (VN101).²¹ Linhagens de *Streptomyces*, obtidas de *Apis andreniformis*, apresentaram atividade contra o crescimento do patógeno da

podridão negra (*Xanthomonas campestris* pv. *campestris*).²² Tendo em vista a atividade antibiótica destas amostras, faz-se importante o isolamento e identificação dos compostos presentes, visto que os mesmos têm um grande potencial de aplicação como agentes agroquímicos, tanto na apicultura e agricultura, quanto na potencial aplicação como candidatos ao desenvolvimento de fármacos, para serem utilizados contra patógenos humanos. Neste sentido, o presente trabalho tem como objetivo apresentar os compostos bioativos oriundos da relação entre abelhas e bactérias já identificados e seus espectros de ação descritos na literatura.

2. Compostos Bioativos Obtidos da Relação entre Abelhas e Bactérias

2.1. Piceaminas

A abelha *A. mellifera* é um exemplo de evolução social de insetos, vivendo em colônias onde as populações são diferenciadas em rainhas, zangões e operárias.¹¹ Entretanto, o convívio em alta densidade contribui com a transmissão horizontal de patógenos, e mesmo que haja abelhas operárias que removam as larvas infectadas, elas podem ser inoculadas com esporos microbianos e, posteriormente, espalhá-los para outros locais dentro da colmeia ou para seus companheiros de ninho.²³ Devido a essa susceptibilidade de infecção, a presença de simbiontes defensivos pode ser esperada nas colônias dessas abelhas.

Em um estudo, as abelhas *A. mellifera* foram amostradas em diversas fases de sua vida, e as Unidades Formadoras de Colônias (UFCs) de actinobactérias foram mais comuns em abelhas adultas mais velhas.²⁴ Ainda, depósitos de pólen mostraram consistentemente um maior número de UFCs de actinobactérias. Deste mesmo estudo, todas as linhagens pertencentes ao gênero *Streptomyces* foram testadas contra os patógenos *P. larvae*, *B. bassiana* e *Fusarium oxysporum*, no entanto, apenas *Streptomyces* sp. AmelAP-1, isolada de depósitos de pólen, inibiu todos os três agentes.²⁴ Posteriormente, através da purificação do extrato deste isolado, obteve-se o composto piceamicina (**1**).²⁴ A piceamicina é uma polienolactama macrocíclica, classe de produtos naturais que são biossintetizados por sintases modulares de policetídeos do tipo I (PKS), que neste caso adota uma unidade de partida originada de um aminoácido para incorporar um átomo de nitrogênio no anel macrocíclico.²⁵ A piceamicina apresentou alta atividade inibitória contra *P. larvae*, com uma concentração inibitória mínima (CIM) de 48 nM,²⁴ destacando-se como uma excelente candidata para o tratamento da Loque Americana. Também foi relatada uma alta atividade contra *Bacillus thuringiensis* KACC 10168, um entomopatógeno do bicho da seda,²⁵ indicando que a piceamicina também pode contribuir para a defesa de outros insetos.

Além disso, este antimicrobiano apresentou atividade potente contra as bactérias Gram-negativas *Proteus hauseri*,

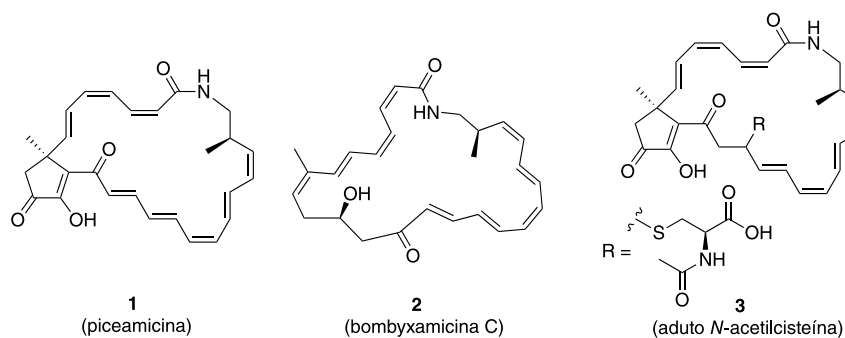


Figura 1. Estrutura da piceamicina (1), da bombyxamicina (2) e do aduto de acetil cisteína (3)

Salmonella enterica e *X. campestris*, e contra as bactérias Gram-positivas *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lentus*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*.^{25,26} Quando comparada com o composto bombyxamicina C (2), observa-se que a piceamicina tem maior atividade contra as bactérias citadas anteriormente, sugerindo que a ciclização adicional em sua estrutura desempenha um papel significativo em seu mecanismo de atividade antibacteriana.²⁵ Um composto similar à piceamicina, com um aduto de acetil-cisteína (3) não apresentou atividade antimicrobiana,²⁶ evidenciando a não necessidade dessa ramificação.

Em relação à sua atividade antiproliferativa, piceamicina apresentou citotoxicidade potente comparável ao controle positivo (etoposídeo) contra a linhagem de células de câncer de pulmão A549, câncer de cólon HCT116, câncer de estômago SNU638, câncer de fígado SK-HEP-1, câncer de mama MDA-MB-231 e leucemia K562,²⁵ e contra as linhagens de adenocarcinoma gástrico AGS, adenocarcinoma mamário MCF7, e carcinoma hepatocelular HEPG2.²⁶ Ainda, foi relatado que a piceamicina apresentou alta atividade contra a tirosina fosfatase 1B recombinante humana, proteína de grande interesse devido às possibilidades de sua aplicação no tratamento de diabetes, obesidade e câncer.²⁶

2.2. Surfactinas

Surfactantes são compostos anfifílicos que tendem a reduzir a tensão superficial entre moléculas, e devido a esta propriedade, têm uma ampla aplicação em processos industriais.²⁷ A surfactina (4) é um lipopeptídeo cíclico, da classe de surfactantes, geralmente produzida por bactérias do gênero *Bacillus*.^{27–29} Vale ressaltar que a surfactina obtida através destes microrganismos é uma mistura de compostos análogos, com propriedades ligeiramente diferentes como resultado de substituições em aminoácidos e na cadeia alifática.³⁰

Linhagens de *B. subtilis*, isoladas a partir do intestino médio da abelha *A. mellifera*, geraram o metabólito surfactina.²⁸ O mesmo foi testado contra o patógeno *Nosema ceranae*, o principal agente etiológico da noselose, uma doença comum que acomete abelhas.²⁸ A molécula de surfactina diminuiu a intensidade da parasitose após 40 h de contato metabólito-esporos e não revelou efeito

tóxico nas abelhas operárias após 30 dias de consumo,²⁸ demonstrando potencial para o combate à noselose. Devido à sua propriedade detergente, sugere-se que um dos possíveis mecanismos de ação da surfactina seja a ruptura na integridade do revestimento do esporo, de forma que sua replicação seja afetada.²⁸

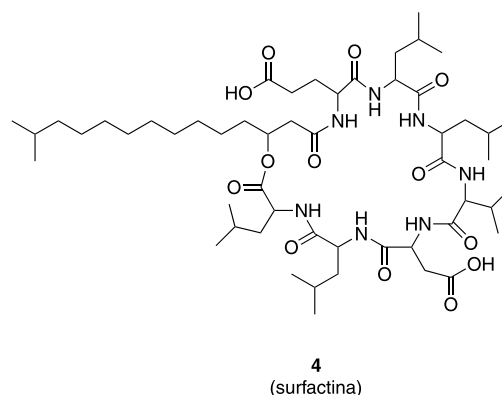


Figura 2. Estrutura da surfactina (4)

Outro estudo mostra que linhagens de *B. subtilis*, isoladas do intestino e do mel de diversas abelhas na Argentina, inibem o crescimento de *P. larvae* devido à síntese de surfactina.³⁰ Este mesmo isolado apresentou inibição contra *A. apis*, causador da doença giz que acomete abelhas, mais uma vez evidenciando o potencial da surfactina como agente de controle biológico.

Além da ação contra os patógenos de abelhas, já foi relatado que a surfactina tem ação contra outros microrganismos, incluindo patógenos de humanos, como *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *S. aureus*, *Bacillus cereus* e *Listeria monocytogenes* e também ação antitumoral.^{29,31–33}

2.3. Platinecina

Um composto de baixo peso molecular denominado platinecina (5) foi identificado em três isolados bacterianos (*B. thuringiensis*, *Bifidobacterium asteroides* e *Acetobacteraceae bacterium*) retirados da superfície de abelhas *A. mellifera* amostradas na Itália.³⁴ A platinecina faz parte do grupo de alcalóides pirrolizidínicos, os quais são derivados da ornitina, geralmente encontrados em plantas e alguns insetos.³⁵ A toxicidade dos alcalóides pirrolizidínicos

é principalmente associada aos seus metabólitos, além de que os pirróis podem penetrar no núcleo e reagir com o DNA, causando dano celular.³⁵ Entretanto, a base saturada de necina (núcleo pirrolizidínico) presente no alcaloide tipo platinecina determina a não ativação metabólica do composto, de forma com que ele seja considerado de natureza não tóxica.³⁶

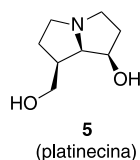


Figura 3. Estrutura da platinecina (5)

Os isolados bacterianos produtores de platinecina foram testados contra *V. destructor*, porém apenas os de *B. thuringiensis* e *B. asteroides* reduziram significativamente a sobrevivência do patógeno.³⁴ O estudo sugere que a eficácia do ativo contra o ácaro está relacionada à sua quantidade presente na amostra. Já foi relatado atividade antimicrobiana, anti-inflamatória e anticancerígena em alcalóides pirrolizidínicos,³⁵ portanto faz se necessário novos estudos para a compreensão da extensão da atividade biológica da platinecina. Devido à sua natureza não tóxica, este composto tem potencial para aplicações na agricultura e na terapêutica.

2.4. Bacteriocinas

Bacteriocinas são peptídeos ribossomais antimicrobianos que exibem atividade bactericida ou bacteriostática e que diferem entre si quanto à composição de aminoácidos, biossíntese, transporte e modo de ação.³⁷ O mecanismo de ação da maioria das bacteriocinas consiste na interação com lipídeos aniônicos presentes na membrana plasmática das bactérias-alvo, e em virtude disso, têm maior espectro de ação contra bactérias gram positivas.³⁷

As bactérias ácido lácticas (BAL) são uma das principais fontes de bacteriocinas e têm sido muito estudadas em virtude disso. As bacteriocinas produzidas por BAL podem ser divididas em classes. A Classe I consiste em lantibióticos, pequenos peptídeos policíclicos estáveis ao calor (<5 kDa) contendo aminoácidos incomuns e modificações pós-tradução; a Classe II consiste em pequenos não-lantibióticos termoestáveis (<10 kDa); e a Classe III consiste em grandes bacteriocinas termolábeis (>30 kDa).³⁸

Muitas bactérias ácido lácticas relacionadas às abelhas produzem bacteriocinas. As linhagens de *Lactobacillus* e *Enterococcus* foram isoladas do intestino de abelhas adultas de verão *A. mellifera* da região noroeste da Argentina.³⁹ Elas apresentaram atividade contra *L. monocytogenes* por sintetizarem compostos semelhantes às bacteriocinas e atividade contra *P. larvae* por proporcionar um ambiente ácido.³⁹ Outro composto antimicrobiano, presente na linhagem PD9 CFS relacionada à *Bacillus velezensis*,

apresentou atividade contra *S. aureus* resistente à meticilina (MSRA).⁴⁰ A espécie *B. velezensis* foi isolada da abelha sem ferrão *Heterotrigona itama* e o metabólito antimicrobiano possui características semelhantes às de bacteriocinas.⁴⁰ *Lactobacillus* Bma5N, uma linhagem que já demonstrou ser ativa contra *P. larvae*,⁴¹ foi uma das BAL simbiotes de abelhas *A. mellifera* do norte da Suécia que produziu um composto homólogo a uma bacteriocina conhecida chamada helveticina J.⁴² Porém, o homólogo não continha peptídeos de sinal conservados, o que indica ele ser uma nova bacteriocina.⁴²

As linhagens *Enterococcus avium* DSMZ17511 e *E. faecium* CRL1385 foram isoladas do intestino médio de *A. mellifera*, e sintetizaram as bacteriocinas 1 e 2, respectivamente.²⁸ Elas foram testadas contra o patógeno de abelha *N. ceranae* e não apresentaram atividade antiparasitária, porém os resultados foram atrativos visto que até o momento as bacteriocinas não tinham sido testadas em outros microorganismos além de bactérias.²⁸ Já a bactéria ácido láctica frutofílica, *Apilactobacillus kunkeei* FF30-6 (anteriormente classificada como *Lactobacillus kunkeei*), isolada de abelhas *A. mellifera* saudáveis, produziu o peptídeo antibacteriano kunkecina A, o que sugere-se ser uma variação da nisina A (6). Entretanto, ela foi testada contra *M. plutonius*, causador da Loque Europeia, e exibiu maior atividade antibacteriana do que a nisina A, bacteriocina já conhecida, usada como controle positivo.⁴³

Sabe-se que a administração de prebióticos (ácido láctico e ácido acético) e probióticos (BAL) contribuem para o crescimento da colônia de abelhas *A. mellifera* e, conseqüentemente, para uma maior produção de mel.⁴⁴ Com as evidências de produção de bacteriocinas pelas BAL associadas às abelhas, sugere-se que as mesmas também contribuam para a defesa contra entomopatógenos.

2.5. Cornifroninas

Osmia cornifrons, também conhecida como abelha com chifres por possuir chifres faciais utilizados para polir as superfícies de partição de lama, é uma espécie de abelha solitária, ou seja, não tem rainha, operárias, colmeias, cera ou mel armazenado. Nativas do norte asiático, as abelhas adultas forrageiam e polinizam apenas durante a primavera e ficam dormentes nas células de nidificação durante a maior parte do ano.⁴⁵ Muito utilizada para a polinização de cultivares, principalmente de maçã, essa população de abelhas foi introduzida em 1980 no leste dos Estados Unidos, onde agora estão se estabelecendo como polinizadores comerciais de pomares.^{45,46}

A actinobactéria *Streptomyces* sp. OC1401 foi isolada da superfície do corpo da fêmea adulta *O. cornifrons*.⁴⁷ Investigações do extrato de acetato de etila do caldo de fermentação desta linhagem resultaram na descoberta dos compostos (2*E*,4*E*,6*R*)-4,6-dimetildeca-2,4-dienamida, denominado cornifronina A (7), e hidroxi-2,4,6-trimetildeca-2,4-dienamida, denominado cornifronina B (8)⁽⁴⁹⁾. As

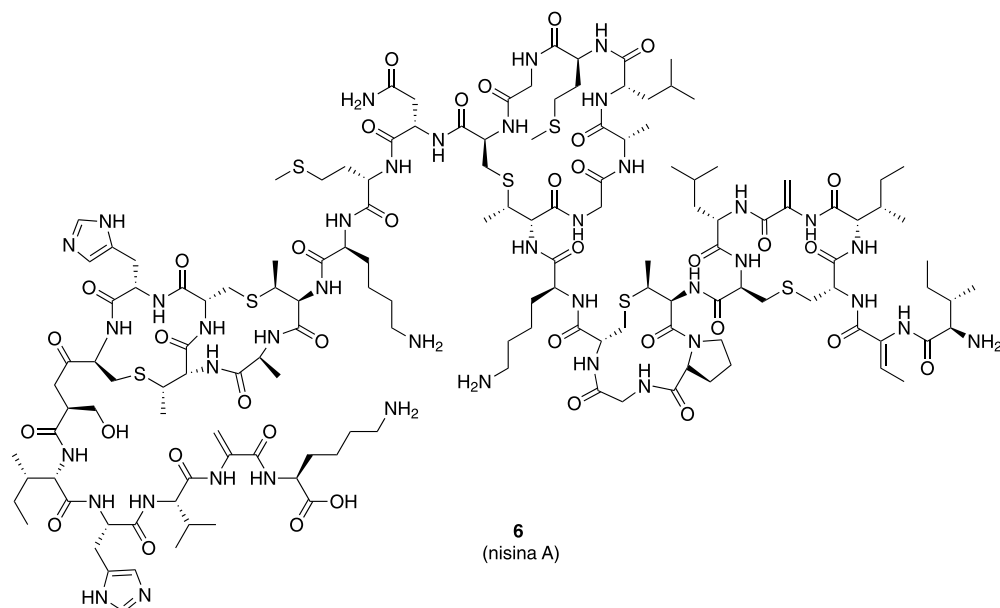


Figura 4. Estrutura da nisina A (**6**)

cornifroninas A e B são derivadas de manumicina (**9**),⁴⁷ um grupo de antibióticos produzidos por espécies de *Streptomyces*.^{48,49}

No método de disco difusão, a cornifronina A apresentou atividade contra *E. coli*, com 11 mm de diâmetro de inibição, e mostrou atividade inibitória menor para *B. subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mucor mucedo* e *Phytophthora parasitica var nicotianae*, com zona de inibição de 7-8 mm.⁴⁷ Já a cornifronina B apenas inibiu *S. aureus* e *E. coli*, com zona de inibição de 7 mm.⁴⁷ Em relação ao teste CIM, cornifronina A apresentou uma variação de CIM de 0,156-0,625 mg/mL para *E. coli*, *S. aureus* e *B. subtilis*, e >1 mg/mL para *P. aeruginosa*. Já a cornifronina B não apresentou atividade inibitória contra nenhuma destas bactérias (CIM >1 mg/mL), o que sugere que substituintes polares, como grupo hidroxílico, neste tipo de derivados, irão enfraquecer a sua atividade antimicrobiana.⁴⁷ O composto de cornifronina B também já foi encontrado no caldo de fermentação da cepa de ambiente marinho, *Streptomyces* C1-2.⁵⁰

Ainda, um novo sesquiterpeno do tipo cadinano, denominado cornifronona (**10**), foi isolado da linhagem *Streptomyces* sp. OC1611-8A, obtida da superfície corporal de *O. cornifrons*.⁵¹ Os sesquiterpenoides são metabólitos secundários de plantas e microrganismos e geralmente apresentam atividade biológica, como antibiótica e antitumoral.⁵² Apesar disso, o único estudo sobre cornifronona, até o presente momento, mostrou que este composto não apresentou atividade contra bactérias e fungos testados em um teste de disco difusão.⁵¹ Porém, os microrganismos testados não são citados no artigo, e portanto, ainda há perspectivas para o estudo deste composto. Também foi observada uma inibição fraca da enzima hexoquinase, com um IC₅₀ de 124,3 μM.⁵¹ A hexoquinase é a enzima inicial da glicólise e é uma etapa limitante desta via metabólica, sendo que ela catalisa a conversão da glicose em glicose-6-fosfato, que é posteriormente empregada para gerar duas moléculas de adenosina trifosfato (ATP).⁵³ A inibição da enzima hexoquinase II mostrou um efeito antitumoral em casos de

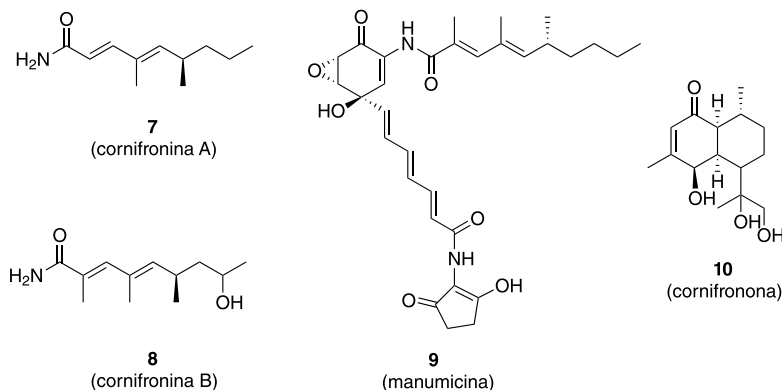


Figura 5. Estruturas da cornifronina A (**7**), cornifronina B (**8**), manumicina (**9**) e cornifronona (**10**)

câncer de pulmão, câncer colo-retal e hepatocarcinoma.^{53–55} Portanto, percebe-se que há perspectivas para o estudo da atuação do composto cornifronona como candidato de busca de fármacos antitumorais.

2.6. SW-B

No mesmo estudo em que foram identificadas as cornifroninas A e B, isolada de amostras de *Streptomyces* sp. OC1401 obtida a partir da superfície do corpo de *O. cornifrons*, também foi encontrado uma amida conhecida como SW-B (**11**).⁴⁷ SW-B apresentou um amplo espectro de atividade no teste de disco difusão, tendo ação contra as bactérias *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, e os fungos *Aspergillus flavus*, *M. mucedo*, *Phytophthora parasitica* var *nicotianae* e *Candida albicans*, com diâmetro de inibição entre 8 - 12 mm.⁴⁷ Não obstante, no método de CIM, SW-B mostrou ser mais forte que as cornifroninas A e B, com CIM entre 0,0078 e 0,313 mg/mL contra *B. subtilis*, *S. aureus* e *E. coli*, tendo apenas fraca atividade contra *P. aeruginosa* (CIM >1).⁴⁷

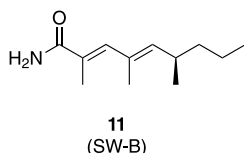


Figura 6. Estrutura química do SW-B (**11**)

O composto SW-B foi isolado pela primeira vez de um caldo de cultura livre de células de *Streptomyces flaveus* A-11.⁴⁸ Ele é considerado um derivado do antibiótico tipo manumicina 2,4,6-trimetildeca-(2*E*,4*E*)-dienamida.⁴⁸ SW-B foi testado contra diversos fungos patogênicos de plantas, e se mostrou muito ativo contra *Phytophthora capsici* e *Sclerotinia sclerotiorum*.⁴⁸ A atividade antifúngica também foi detectada contra *Alternaria solani*, *Botryosphaeria dothidea*, *Cercospora capsici*, *Magnaporthe grisea* e *Rhizoctonia solani*.⁴⁸

SW-B, isolado de *Streptomyces* sp. C1-2 marinho, também apresentou alta atividade antioxidante, quando comparado com o controle positivo BHT (dibutilhidroxitolueno), evidenciando que entre os compostos derivados de manumicina, aqueles que tem grupo hidroxílico ou ligação dupla conjugada em sua molécula exibem propriedades antioxidantes.⁵⁰

2.7. Lobofoforinas

Melipona scutellaris, popularmente conhecida como “uruçu”, é uma espécie de abelha eussocial sem ferrão. A busca de metabólitos secundários produzidos por actinobactérias associadas a esta abelha identificou quatro compostos da fração bioativa de *Streptomyces* sp. ICBG1323: lobofoforinas A (**12**), B (**13**), CR1 (**14**) e K (**15**).⁵⁶ Todas as estruturas apresentaram atividade inibitória (CIM

entre 0,048 e 6,25 µM) contra *P. larvae*, porém observou-se que a Lobofoforina B apresentou a menor concentração inibitória mínima (CIM), considerada assim a mais potente.⁵⁶

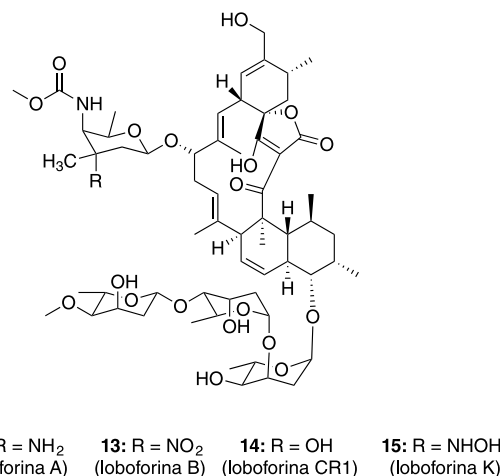


Figura 7. Estrutura das lobofoforinas A (**12**), B (**13**), CR1 (**14**) e K (**15**)

Lobofoforinas são macrolídeos espirotetronatos glicosilados, sendo que a parte aglicona é formada por sintases modulares de policetídeos tipo I (PKSs).^{56,57} Anteriormente, lobofoforinas foram encontradas na associação de actinobactérias com organismos marinhos.^{56,58–60} Foi demonstrado que a lobofoforina K, isolada de *Streptomyces* em associação com o coral de água fria *Lophelia pertusa*, tem ação contra linhagens de células tumorais (carcinoma pancreático e adenocarcinoma de mama) e também apresenta atividade antibiótica moderada e seletiva contra bactérias Gram positivas patogênicas.⁵⁸ As lobofoforinas A e B foram obtidas inicialmente de caldos de fermentação de uma bactéria marinha isolada da superfície da alga marrom do Caribe (*Lobophora variegata*), demonstrando atividade anti-inflamatória e redução de edema em modelo animal.^{59,60} A lobofoforina CR1 tem esta denotação por ter sido descoberta na Costa Rica, onde foi relatado sua capacidade, junto às lobofoforinas A e B, de causar a morte celular de duas linhagens de carcinoma oral escamoso.⁶¹

Ainda, lobofoforinas A, B e CR1, obtidas a partir de *Streptomyces* de origem marinha, apresentaram de forte a moderada inibição de *Micrococcus luteus* e *B. thuringiensis* com valor de CIM de 0,0625 a 8 µg/mL.⁵⁷ Neste caso, foi observado que o número de unidades de açúcares e as substituições nos mesmos afetaram as propriedades antimicrobianas do composto.⁵⁷

2.8. Antraciclínas

Os antibióticos antraciclínicos, inicialmente isolados de *Streptomyces peucetius*, estão entre os fármacos antineoplásicos mais amplamente utilizados e são caracterizados por um núcleo de antraceno oxidado planar fundido a um anel ciclohexano que é subsequentemente conectado por meio de uma ligação glicosídica a um amino-

açúcar.⁶² O mesmo estudo que identificou as lobofoquinas, também encontrou compostos da família de antraciclina a partir da fração ativa da actinobactéria *Micromonospora* sp. ICBG1321, associada a abelha *M. scutellaris*.⁵⁶

Os compostos da figura 8 são conhecidos como quinociclina, pertencentes à classe de antraquinonas. Os compostos kosinostatina (**16**) e isoquinociclina B (**17**) já foram isolados previamente de *Micromonospora* sp. TP-A0468.⁶³ O composto **18** é uma aglicona de kosinostatina e o composto **19** é uma aglicona de isoquinociclina, ambos obtidos anteriormente por hidrólise.

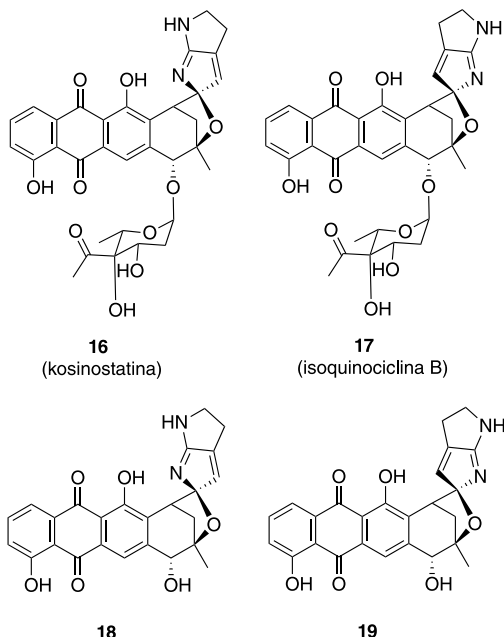


Figura 8. Estruturas das antraciclina conhecidas como quinociclina

Já os compostos de **20 – 24** (figura 9) não possuem as unidades pirrolo-pirrol, mas todos apresentam um sistema tetracíclico antraquinóide (ABCD), exceto o composto **24**.⁵⁶ Dentre estes compostos da família de antraciclina, o que demonstrou ser mais potente contra *P. larvae* foi a kosinostatina (**16**), seguida de seu estereoisomero

isoquinociclina B.⁵⁶ Kosinostatina também apresentou atividade contra *S. aureus* e *B. subtilis*, além de ser ativa contra 21 linhagens de células tumorais.⁶⁴ Nenhum dos compostos apresentou atividade contra os fungos entomopatogênicos *Beauveria bassiana* e *Metarhizium anisopliae*.⁵⁶ Estes fungos são comumente utilizados em controle de pragas, e suas vias de infecção consistem em I) anexo do esporo à cutícula; II) germinação; III) penetração através da cutícula; IV) enfrentamento da resposta do hospedeiro e das reações de defesa imunológica; V) proliferação dentro do hospedeiro por formação de hifas/blastosporos; VI) crescimento saprofítico do hospedeiro morto e produção de novos conídios.^{65,66}

2.9. Ácido-3-fenil-láctico

A linhagem *Paenibacillus polymyxa* ALLI-03-01 foi isolada do alimento larval da abelha sem ferrão *M. Scutellaris* e a partir do seu extrato, obteve-se o composto ácido L-3-fenil-láctico (**25**), o qual apresentou atividade antifúngica pronunciada contra *B. bassiana*.⁶⁷ O ácido-3-fenil-láctico é extensamente encontrado em mel de flores, como lima e lavanda.⁶⁸ Ele também foi encontrado no mel da abelha sem ferrão *Tetragonula carbonaria*.⁶⁹ Já foi demonstrado que o isômero ácido D-3-fenil-láctico (**26**) tem atividade antibacteriana contra *L. monocytogenes* e *S. aureus*, sendo que as cepas testadas de *S. aureus* são encapsuladas e resistentes a diversos antibióticos.⁷⁰ Dessa forma, vê-se que o ácido-3-fenil-láctico tem potencial de contornar problemas relacionados à resistência bacteriana. Ademais, sabe-se que pelo menos um dos sítios de ação do ácido fenil-láctico é a parede celular bacteriana.⁷⁰

O ácido-3-fenil-láctico também foi caracterizado como um dos compostos antifúngicos de bactérias lácticas com alta atividade antifúngica, como *Lactobacillus plantarum* Strain 21B.^{71–73}

Um estudo recente averiguou se alguns constituintes do mel tinham ação inibitória na principal protease de SARS-CoV-2 (COVID-19).⁷⁴ Por meio do estudo de simulação *docking*, observou-se que o ácido-3-fenil-láctico

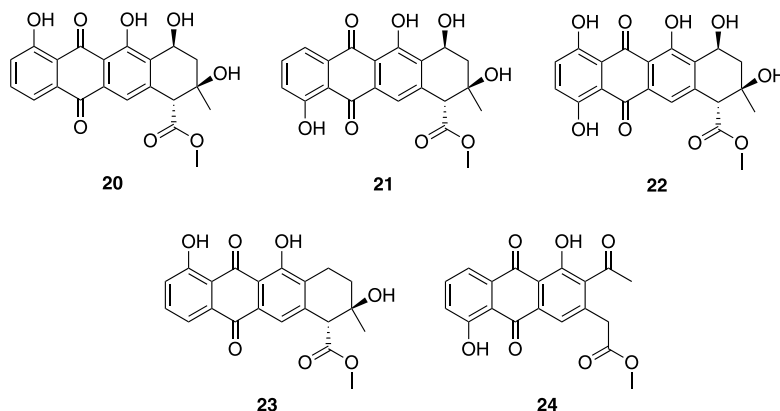


Figura 9. Estruturas de antraciclina encontradas na fração ativa de *Micromonospora* sp. ICBG1321, associada a abelha *M. scutellaris*

apresentou ligação moderada no receptor, com *glide score* de -5.867 kcal/mol⁽³³⁾. Além disso, seu análogo fluorado, ácido (*R*)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-propionico (**27**), é um bloco de construção para a síntese de AG7088 (Rupintrivir), um inibidor potente, seletivo e irreversível da protease 3C do rinovírus humano (HRV).^{75,76} Dessa forma, vê-se que o ácido-3-fenil-láctico também é promissor como antiviral.

2.10. Fusaricidinas

Também foi observado que a linhagem *P. polymyxa* ALLI-03-01 produz fusaricidinas.⁶⁷ Todas as frações de fusaricidinas demonstraram atividade contra *P. larvae* e algumas frações também tiveram atividade contra *B. bassiana*.⁶⁷ A ação antimicrobiana, tanto do ácido-3-fenil-láctico como das fusaricidinas, contra entomopatógenos sugere uma possível relação simbiótica entre a abelha sem ferrão *M. scutellaris* e *P. polymyxa*, de forma que estas abelhas podem abrigar bactérias simbiotes para ajudá-las na proteção contra patógenos.

As fusaricidinas são uma classe de lipohexadepsipeptídeos cíclicos contendo ácido 15-guanidino-3-hidroxi-pentadecanóico (GHPD) integrado em um anel de seis aminoácidos.⁷⁷ As variações nas estruturas baseiam-se essencialmente em três aminoácidos. Estes antimicrobianos já foram obtidos a partir de outras linhagens de *P. polymyxa*,

como exemplo *P. polymyxa* SQR-21, *P. polymyxa* E681 e *P. polymyxa* PKB1, nas quais as fusaricidinas foram ativas contra *F. oxysporum* (causador da murcha de *Fusarium* em melancia), *P. capsici* (causadora da doença de Phytophthora em plantas de pimentão) e *Leptosphaeria maculans* (causadora da doença da perna negra da canola), respectivamente.⁷⁸⁻⁸⁰ Em face ao exposto, vê-se o importante papel ecológico desta classe de compostos, principalmente na agricultura. Também foram relatadas as atividades de fusaricidina A (**28**), B (**29**), C (**30**) e D (**31**) contra as bactérias Gram-positivas *S. aureus* e *M. luteus*. Além disso, a fusaricidina B também apresentou atividade intermediária contra *C. albicans* e *Saccharomyces cerevisiae*.^{81,82} Sendo assim, percebe-se que as fusaricidinas também têm potencial para uso agrícola e eventualmente como modelos para o desenvolvimento de antimicrobianos para uso humano.

2.11. Meliponamicinas

Streptomyces sp. ICBG1318 foi isolada da cutícula de abelhas cuidadoras *M. scutellaris*, e da sua fração bioativa foram isolados dois novos hexadepsipeptídeos cíclicos denominados meliponamicina A (**32**) e meliponamicina B (**33**).⁸³ Os dois compostos são similares, e sua principal diferença é o substituinte no anel tetraidropirano, que muda de um grupo isobutílico para um resíduo 2-metilbutílico

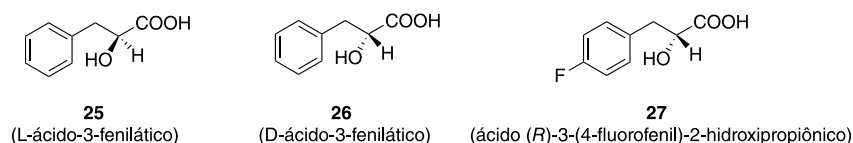


Figura 10. Ácido-3-fenil-láctico (**25**) e seus derivados

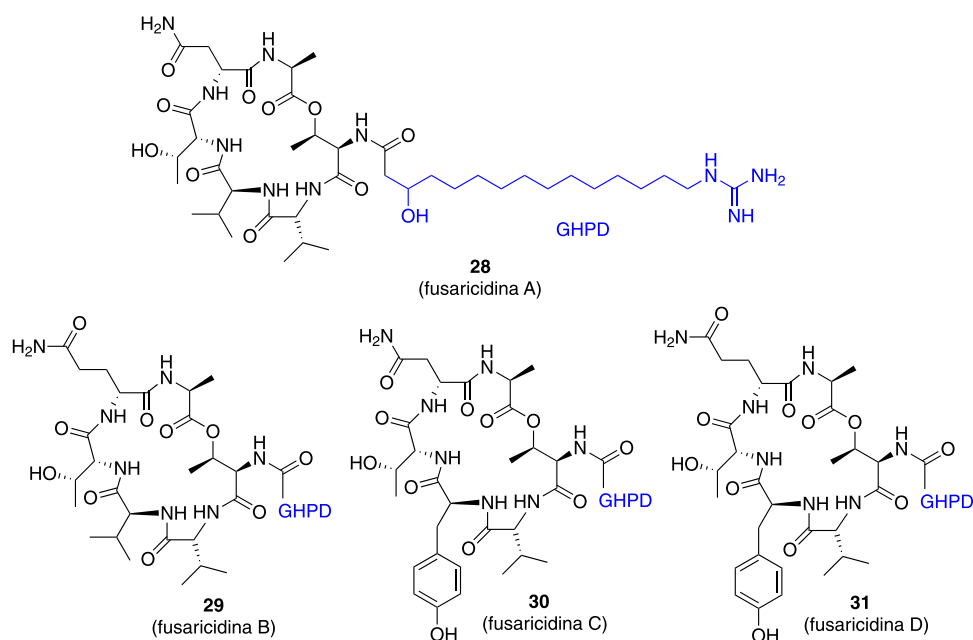


Figura 11. Estruturas químicas das fusaricidinas

(C-29–C-33).⁸³ Foi avaliada a atividade dessas estruturas contra o entomopatôgeno *P. larvae*, onde melipomicina A apresentou um CIM de 0,55 μM e melipomicina B apresentou um CIM de 0,54 μM , ambos sendo mais potentes que o controle positivo tetraciclina (CIM 7,76 μM).⁸³ Dessa forma, vê-se que estes compostos são promissores para o combate da Loque Americana. Além disso, ambas melipomicinas A e B apresentaram atividade contra *S. aureus* e contra formas amastigotas intracelulares de *Leishmania infantum*, protozoário causador de leishmaniose.⁸³ Novamente, fica evidenciada a provável simbiose protetiva entre *M. scutellaris* e *Streptomyces* sp., e, também, o potencial da descoberta de novos compostos bioativos na associação entre abelhas sem ferrão e actinobactérias.

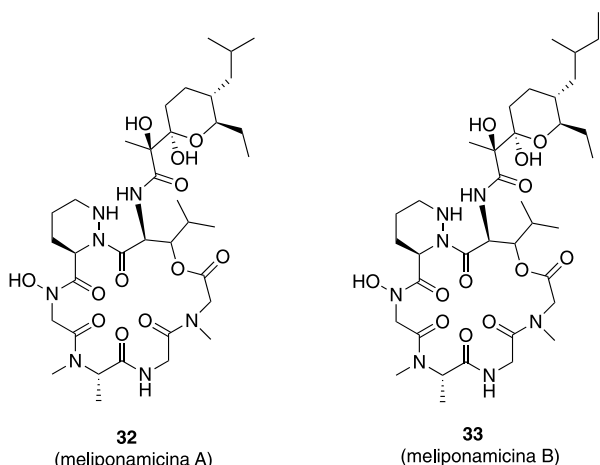


Figura 12. Estruturas químicas da melipomicina A (32) e melipomicina B (33)

3. Considerações Finais

Assim como as formigas da tribo Attini, a relação simbiótica entre abelhas e bactérias tem grande potencial para a descoberta de novos produtos bioativos que podem contribuir nas fases iniciais do processo de desenvolvimento de novos fármacos e agroquímicos. Apesar da existência de poucos compostos estruturalmente identificados até o momento, há inúmeros trabalhos que detectaram ação antimicrobiana em amostras obtidas a partir desta relação, e, portanto, faz-se necessário novos estudos para a identificação dos demais ativos.

O avanço da tecnologia possibilitou a descoberta de inúmeros microrganismos até então desconhecidos e expandiu o conhecimento sobre as funções desempenhadas pelos mesmos, os quais podem ter contribuições tanto em processos biogeoquímicos como até mesmo na manutenção da saúde humana.⁸⁴ Nesse sentido, espera-se que com o progresso da genômica seja possível compreender de fato o real funcionamento dos ecossistemas naturais, e a partir disso, desenvolver abordagens sustentáveis e acessíveis que contemplem todos os setores econômicos.

Por fim, devido à sua variedade de biomas e extensão

territorial, o Brasil é considerado um dos países com a maior diversidade biológica do mundo e cerca de 10% das 20.507 espécies conhecidas de abelhas estão presentes no país, sendo que das 500 espécies de abelhas sem ferrão, 300 delas são nativas daqui.^{83,84} Estas características fazem com que o país seja um território que oferece muitas oportunidades para a pesquisa sobre produtos naturais, e, portanto, traz perspectivas para a pesquisa nacional envolvendo abelhas e seus simbiontes. Os achados colocados no presente trabalho sugerem cada vez mais que o microbioma associado às abelhas é uma fonte inexplorada de compostos de potencial interesse.

Referências Bibliográficas

1. Gilbert, S. F.; Sapp, J.; Tauber, A. I.; A symbiotic view of life: we have never been individuals. *The Quarterly Review of Biology* **2012**, *87*, 325. [Crossref] [PubMed].
2. Sapp, J.; *Evolution by association: a history of symbiosis*, Oxford University Press, 1994.
3. Santos, T. T.; Cazetta, M. L.; Formigas da tribo Attini e sua interação com micro-organismos. *Revista Científica da FHO* **2016**, *4*, 36. [Link]
4. Currie, C. R.; Mueller, U. G.; Malloch, D.; The agricultural pathology of ant fungus gardens. *The Proceedings of the National Academy of Sciences* **1999**, *96*, 7998. [Crossref] [PubMed]
5. Marsh, S. E.; Poulsen, M.; Gorosito, N. B.; Pinto-Tomás, A.; Masiulionis, V. E.; Currie, C. R.; Association between *Pseudonocardia* symbionts and *Atta* leaf-cutting ants suggested by improved isolation methods. *International Microbiology* **2013**, *16*, 17. [Crossref] [PubMed]
6. Currie, C. R.; Scottt, J. A.; Summerbell, R. C.; Malloch, D.; Fungus-growing ants use antibiotic-producing bacteria to control garden parasites. *Nature* **1999**, *398*, 701. [Crossref]
7. Menegatti, C.; Fukuda, T. T. H.; Pupo, M. T.; Chemical Ecology in Insect-microbe Interactions in the Neotropics. *Planta Medica* **2021**, *87*, 38. [Crossref] [PubMed]
8. Moritz, R. F. A.; Southwick, E. E.; Bees as Superorganisms: An Evolutionary Reality. Berlin, 1992. [Crossref]
9. Keller, L.; Behavioral plasticity: levels of sociality in bees. *Current Biology* **2003**, *13*, R644. [Crossref] [PubMed]
10. Batra, S. W. T.; Solitary Bees. *Scientific American* **1984**, *250*, 120. [Link]
11. Winston, M. L.; *The Biology of the Honeybee, Apis Mellifera*. Cambridge, Massachusetts 1987.
12. Johnson, B. R.; Within-nest temporal polyethism in the honey bee. *Behavioral Ecology and Sociobiology* **2008**, *62*, 777. [Crossref]
13. Toufailya, H. A.; Alves, D. A.; Bento, J. M. S.; Marchini, L. C.; Ratnieks, F. L. W.; Hygienic behaviour in Brazilian stingless bees. *Biology Open* **2016**, *5*, 1712. [Crossref]
14. Gonçalves, J. C.; Message, D.; Teixeira, A. B.; Pereira, F. M.; Lopes, M. T. R.; Comportamento higiênico em abelhas africanizadas. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/busca->

- [de-publicacoes/-/publicacao/70685/comportamento-higienico-em-abelhas-africanizadas>](#). Acesso em: 4 outubro 2022.
15. Alberoni, D.; Gaggia, F.; Baffoni, L.; di Gioia, D.; Beneficial microorganisms for honey bees: problems and progresses. *Applied Microbiology and Biotechnology* **2016**, *100*, 9469. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 16. Gilliam, M.; Identification and roles of non-pathogenic microflora associated with honey bees. *FEMS Microbiology Letters* **1997**, *155*, 1. [[Crossref](#)]
 17. Müller, S.; Garcia-Gonzalez, E.; Genersch, E.; Süßmuth, R. D.; Involvement of secondary metabolites in the pathogenesis of the American foulbrood of honey bees caused by *Paenibacillus larvae*. *Natural Products Reports* **2015**, *32*, 765. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 18. Garcia-Gonzalez, E.; Müller, S.; Ensle, P.; Süßmuth, R. D.; Genersch, E.; Elucidation of sevadicin, a novel non-ribosomal peptide secondary metabolite produced by the honey bee pathogenic bacterium *Paenibacillus larvae*. *Environmental Microbiology* **2014**, *16*, 1297. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 19. Promnuan, Y.; Kudo, T.; Chantawannakul, P.; Actinomycetes isolated from beehives in Thailand. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* **2009**, *25*, 1685. [[Crossref](#)]
 20. Cambronero-Heinrichs, J. C.; Matarrita-Carranza, B.; Murillo-Cruz, C.; Araya-Valverde, E.; Chavarría, M.; Pinto-Tomás, A. A.; Phylogenetic analyses of antibiotic-producing *Streptomyces* sp. isolates obtained from the stingless-bee *Tetragonisca angustula* (Apidae: Meliponini). *Microbiology* **2019**, *165*, 292. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 21. Krongdang, S.; Pettis, J. S.; Williams, G. R.; Chantawannakul, P.; Screening of Antagonistic Bacterial Isolates from Hives of *Apis cerana* in Vietnam Against the Causal Agent of American Foulbrood of Honey Bees, *Paenibacillus larvae*. *Chiang Mai Journal of Science* **2018**, *45*, 1202. [[Link](#)]
 22. Promnuan, Y.; Promsai, S.; Pathom-Aree, W.; Meelai, S.; *Apis andreniformis* associated actinomycetes show antimicrobial activity against black rot pathogen (*Xanthomonas campestris* pv. *campestris*). *PeerJ* **2021**, *9*. [[Crossref](#)]
 23. Evans, J. D.; Schwarz, R. S.; Bees brought to their knees: microbes affecting honey bee health. *Trends in Microbiology* **2011**, *19*, 614. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 24. Grubbs, K. J.; May, D. S.; Sardina, J. A.; Dermenjian, R. K.; Wyche, T. P.; Pinto-Tomás, A. A.; Clardy, J.; Currie, C. R.; Pollen *Streptomyces* Produce Antibiotic That Inhibits the Honey Bee Pathogen *Paenibacillus larvae*. *Frontiers in Microbiology* **2021**, *12*, 115. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 25. Shin, Y. H.; Kang, S.; Byun, W. S.; Jeon, C. W.; Chung, B.; Beom, J. Y.; Hong, S.; Lee, J.; Shin, J.; Kwak, Y. S.; Lee, S. K.; Oh, K. B.; Yoon, Y. J.; Oh, D. C. Absolute Configuration and Antibiotic Activity of Piceamycin. *J Nat Prod* **2020**, *83*, 277. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 26. Schulz, D.; Nachtigall, J.; Riedlinger, J.; Schneider, K.; Poralla, K.; Imhoff, J. F.; Beil, W.; Nicholson, G.; Fiedler, H. P.; Süßmuth, R. D.; Piceamycin and its N-acetylcysteine adduct is produced by *Streptomyces* sp. GB 4-2. *The Journal of Antibiotics* **2009**, *62*, 513. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 27. Gautam, K. K.; Tyagi, V. K.; Microbial Surfactants: A Review. *J Oleo Science* **2006**, *55*, 155. [[Crossref](#)]
 28. Porrini, M. P.; Audisio, M. C.; Sabaté, D. C.; Ibaguren, C.; Medici, S. K.; Sarlo, E. G.; Garrido, P. M.; Eguaras, M. J.; Effect of bacterial metabolites on microsporidian *Nosema ceranae* and on its host *Apis mellifera*. *Parasitology Research* **2010**, *107*, 381. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 29. Sabaté, D. C.; Audisio, M. C.; Inhibitory activity of surfactin, produced by different *Bacillus subtilis* subsp. *subtilis* strains, against *Listeria monocytogenes* sensitive and bacteriocin-resistant strains. *Microbiological Research* **2013**, *168*, 125. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 30. Sabaté, D. C.; Carrillo, L.; Carina Audisio, M.; Inhibition of *Paenibacillus larvae* and *Ascosphaera apis* by *Bacillus subtilis* isolated from honeybee gut and honey samples. *Research in Microbiology* **2009**, *160*, 193. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 31. Barale, S. S.; Ghane, S. G.; Sonawane, K. D.; Purification and characterization of antibacterial surfactin isoforms produced by *Bacillus velezensis* SK. *AMB Express* **2022**, *12*, 1. [[Crossref](#)]
 32. Gudiña, E. J.; Teixeira, J. A.; Rodrigues, L. R.; Biosurfactants Produced by Marine Microorganisms with Therapeutic Applications. *Marine Drugs* **2016**, *14*, 38. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 33. Cao, X.; Wang, A.; Wang, C.; Mao, D.; Lu, M.; Cui, Y.; Jiao, R.; Surfactin induces apoptosis in human breast cancer MCF-7 cells through a ROS/JNK-mediated mitochondrial/caspase pathway. *Chemico-Biological Interactions* **2010**, *183*, 357. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 34. Manici, L. M.; Saccà, M. L.; Lodesani, M.; Secondary Metabolites Produced by Honey Bee-Associated Bacteria for Apiary Health: Potential Activity of Platynecine. *Current Microbiology* **2020**, *77*, 3441. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 35. Moreira, R.; Pereira, D. M.; Valentão, P.; Andrade, P. B.; Pyrrolizidine Alkaloids: Chemistry, Pharmacology, Toxicology and Food Safety. *International Journal of Molecular Sciences* **2018**, *19*, 1668. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 36. Ruan, J.; Liao, C.; Ye, Y.; Lin, G.; Lack of metabolic activation and predominant formation of an excreted metabolite of nontoxic platynecine-type pyrrolizidine alkaloids. *Chemical Research Toxicology* **2014**, *27*, 7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 37. Ogaki, M. B.; Furlaneto, M. C.; Maia, L. F.; Revisão: Aspectos gerais das bacteriocinas. *Brazilian Journal of Food Technology* **2015**, *18*, 267. [[Crossref](#)]
 38. Cintas, L. M.; Casaus, M. P.; Herranz, C.; Nes, I. F.; Hernández, P. E.; Review: Bacteriocins of Lactic Acid Bacteria. *Sage Journals* **2016**, *7*, 281. [[Crossref](#)]
 39. Carina Audisio, M.; Torres, M. J.; Sabaté, D. C.; Ibaguren, C.; Apella, M. C.; Properties of different lactic acid bacteria isolated from *Apis mellifera* L. bee-gut. *Microbiological Research* **2011**, *166*, 1. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 40. Baharudin, M. M. A. A.; Ngalimat, M. S.; Shariff, F. M.; Yusof, Z. N. B.; Karim, M.; Baharum, S. N.; Sabri, S.; Antimicrobial activities of *Bacillus velezensis* strains isolated from stingless bee products against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Plos One* **2021**, *16*, e0251514. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 41. Forsgren, E.; Olofsson, T. C.; Vásquez, A.; Fries, I.; Novel lactic acid bacteria inhibiting *Paenibacillus larvae* in honey bee larvae. *Apidologie* **2010**, *41*, 99. [[Crossref](#)]
 42. Butler, È.; Alsterfjord, M.; Olofsson, T. C.; Karlsson, C.;

- Malmström, J.; Vásquez, A.; Proteins of novel lactic acid bacteria from *Apis mellifera mellifera*: An insight into the production of known extra-cellular proteins during microbial stress. *BMC Microbiology* **2013**, *13*, 1. [Crossref] [PubMed]
43. Zendo, T.; Ohashi, C.; Maeno, S.; Piao, X.; Salminen, S.; Sonomoto, K.; Endo, A.; Kunkecin A, a New Nisin Variant Bacteriocin Produced by the Fructophilic Lactic Acid Bacterium, *Apilactobacillus kunkeei* FF30-6 Isolated From Honey Bees. *Frontiers in Microbiology* **2020**, *11*, 2130. [Crossref]
44. Patruica, S.; Hutu, I.; Economic benefits of using prebiotic and probiotic products as supplements in stimulation feeds administered to bee colonies. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences* **2013**, *37*, 259. [Crossref]
45. Lee, K. Y.; Yoon, H. J.; Lee, K. S.; Jin, B. R.; Development and mating behavior of *Osmia cornifrons* (Hymenoptera: Megachilidae) in the constant temperature. *Journal of Asia-Pacific Entomology* **2016**, *19*, 281. [Crossref]
46. Bosh, J.; Kemp, W.P.; Developing and establishing bee species as crop pollinators: the example of *Osmia* spp. (Hymenoptera: Megachilidae) and fruit trees. *Bulletin of Entomological Research* **2002**, *92*, 3. [Link]
47. Wang, Z.; Peng, A.; Lu, D.; Song, Y.; Wang, C.; Xie, W.; Manumycin-type Derivatives from a *Streptomyces* sp. Associated with Meson Bee *Osmia cornifrons*. *SAGE Journals* **2018**, *13*, 673. [Crossref]
48. Hwang, B. K.; Lee, J. Y.; Kim, B. S.; Moon, S. S.; Isolation, Structure Elucidation, and Antifungal Activity of a Manumycin-Type Antibiotic from *Streptomyces flaveus*. *Journal of Agricultural Food Chemistry* **1996**, *44*, 3653. [Crossref]
49. Kaiser, D.; Onken U.; Sattler, I.; Zeeck, A.; Influence of increased dissolved oxygen concentration on the formation of secondary metabolites by manumycin producing *Streptomyces parvulus*. *Applied Microbiology and Biotechnology* **1994**, *41*, 309. [Crossref]
50. Chanadech, S.; Ruen-ngam, D.; Intaraudom, C.; Pittayakhajonwut, P.; Chongruchiroj, S.; Pratuangdejkul, J.; Thawai, C.; Isolation of manumycin-type derivatives and genome characterization of a marine *Streptomyces* sp. C1-2. *Research in Microbiology* **2021**, *172*, 103812. [Crossref] [PubMed]
51. Li, G. L.; Xu, Z. Y.; Li, N.; Wang, Z.; Tian, T.; Shen, T.; Cornifronone: A cadinane-type sesquiterpene from a mason bee (*Osmia cornifrons*) – derived *Streptomyces* sp. *SAGE Journals* **2020**, *44*, 695. [Crossref]
52. Chen, Q.; Liu, Z.; Wang, F.; Natural sesquiterpenoids as cytotoxic anticancer agents. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* **2011**, *11*, 1153. [Crossref] [PubMed]
53. Al-Ziaydi, A. G.; Al-Shammari, A. M.; Hamzah, M. I.; Kadhim, H. S.; Jabir, M. S.; Hexokinase inhibition using D-Mannoheptulose enhances oncolytic newcastle disease virus-mediated killing of breast cancer cells. *Cancer Cell International* **2020**, *20*, 1. [Crossref]
54. Liu, W.; Li, W.; Liu, H.; Yu, X. Xanthohumol inhibits colorectal cancer cells via downregulation of Hexokinases II-mediated glycolysis. *International Journal of Biological Sciences* **2019**, *15*, 2497. [Crossref] [PubMed]
55. Yu, Q.; Dai, W.; Ji, J.; Wu, L.; Feng, J.; Li, J.; Zheng, Y.; Li, Y.; Cheng, Z.; Zhang, J.; Wu, J.; Xu, X.; Guo, C.; Sodium butyrate inhibits aerobic glycolysis of hepatocellular carcinoma cells via the c-myc/hexokinase 2 pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* **2022**, *26*, 3031. [Crossref] [PubMed]
56. Rodríguez-Hernández, D.; Melo, W. G. P.; Menegatti, C.; Lourenzon, V. B.; do Nascimento, F. S.; Pupo, M. T.; Actinobacteria associated with stingless bees biosynthesize bioactive polyketides against bacterial pathogens. *New Journal of Chemistry* **2019**, *43*, 10109. [Crossref]
57. Luo, M.; Tang, L.; Dong, Y.; Huang, H.; Deng, Z.; Sun, Y.; Antibacterial natural products lobophorin L and M from the marine-derived *Streptomyces* sp. 4506. *Natural Products Research* **2021**, *35*, 5581. [Crossref] [PubMed]
58. Braña, A. F.; Sarmiento-Vizcaíno, A.; Osset, M.; Pérez-Victoria, I.; Martín, J.; de Pedro, N.; La Cruz, M.; Díaz, C.; Vicente, F.; Reyes, F.; García, L. A.; Blanco, G.; Lobophorin K, a New Natural Product with Cytotoxic Activity Produced by *Streptomyces* sp. M-207 Associated with the Deep-Sea Coral *Lophelia pertusa*. *Mar Drugs* **2017**, *15*, [Crossref] [PubMed]
59. Jiang, Z. D.; Jensen, P. R.; Fenical, W.; Lobophorins A and B, new antiinflammatory macrolides produced by a tropical marine bacterium. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* **1999**, *9*, 2003. [Crossref] [PubMed]
60. Terracciano, S.; Aquino, M.; Rodriquez, M.; Chiara Monti, M.; Casapullo, A.; Riccio, R.; Gomez-Paloma, L.; Chemistry and biology of anti-inflammatory marine natural products: molecules interfering with cyclooxygenase, NF-kappaB and other unidentified targets. *Current Medicinal Chemistry* **2006**, *13*, 1947. [Crossref] [PubMed]
61. Cruz, P. G.; Fribley, A. M.; Miller, J. R.; Larsen, M. J.; Schultz, P. J.; Jacob, R. T.; Tamayo-Castillo, G.; Kaufman, R. J.; Sherman, D. H. Novel Lobophorins Inhibit Oral Cancer Cell Growth and Induce Atf4- and Chop-Dependent Cell Death in Murine Fibroblasts. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2015**, *6*, 877. [Crossref]
62. Wilson, C. O.; Gisvold, O.; Block, J. H.; Beale, J. M.; Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry, 11a ed., Baltimore: Maryland, 2004.
63. Igarashi, Y.; Higuchi, H.; Okia, T.; Furumai, T.; NMR Analysis of Quinocycline Antibiotics: Structure Determination of Kosinostatin, an Antitumor Substance from *Micromonospora* sp. TP-A0468. *Journal of Antibiotics* **2002**, *55*, 134. [Crossref] [PubMed]
64. Furumai, T.; Igarashi, Y.; Higuchi, H.; Saitoa, N.; Okib, T.; Kosinostatin, a Quinocycline Antibiotic with Antitumor Activity from *Micromonospora* sp. TP-A0468. *Journal of Antibiotics* **2002**, *55*, 128. [Crossref]
65. Zimmermann, G. Review on safety of the entomopathogenic fungi *Beauveria bassiana* and *Beauveria brongniartii*. *Biocontrol Science Technology* **2007**, *17*, 553. [Crossref]
66. Zimmermann, G.; Review on safety of the entomopathogenic fungus *Metarhizium anisopliae*. *Biocontrol Science Technology* **2007**, *17*, 879. [Crossref]
67. Menegatti, C.; da Paixão Melo, W. G.; Carrão, D. B.; de Oliveira, A. R. M.; do Nascimento, F. S.; Lopes, N. P.; Pupo, M. T.; *Paenibacillus polymyxa* Associated with the Stingless Bee *Melipona scutellaris* Produces Antimicrobial Compounds

- against Entomopathogens. *Journal of Chemical Ecology* **2018**, *44*, 1158. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Dimitrova, B.; Gevrenova, R.; Anklam, E.; Analysis of phenolic acids in honeys of different floral origin by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography. *Phytochemical Analysis* **2007**, *18*, 24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 69. Massaro, C.; Shelley, D.; Heard, T.; Brooks, P.; In vitro antibacterial phenolic extracts from “sugarbag” pot-honeys of Australian stingless bees (*Tetragonula carbonaria*). *Planta Medica* **2015**, *81*, PM_188. [[Crossref](#)]
 70. Dieuleveux, V.; Lemarinier, S.; Guéguen, M.; Antimicrobial spectrum and target site of d-3-phenyllactic acid. *International Journal of Food Microbiology* **1998**, *40*, 177. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 71. Mu, W.; Yu, S.; Zhu, L.; Zhang, T.; Jiang, B.; Recent research on 3-phenyllactic acid, a broad-spectrum antimicrobial compound. *Applied Microbiology and Biotechnology* **2012**, *95*, 1155. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 72. Schwenninger, S. M.; Lacroix, C.; Truttmann, S.; Jans, C.; Spöndli, C.; Bigler, L.; Meile, L.; Characterization of low-molecular-weight antiyeast metabolites produced by a food-protective *Lactobacillus-Propionibacterium* coculture. *Journal of Food Protection* **2008**, *71*, 2481. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 73. Lavermicocca, P.; Valerio, F.; Evidente, A.; Lazzaroni, S.; Corsetti, A.; Gobetti, M.; Purification and characterization of novel antifungal compounds from the sourdough *Lactobacillus plantarum* strain 21B. *Applied and Environmental Microbiology* **2000**, *66*, 4084. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 74. Hashem, H. E.; IN Silico Approach of Some Selected Honey Constituents as SARS-CoV-2 Main Protease (COVID-19) Inhibitors. *Chem Rxiv* **2020**. [[Crossref](#)]
 75. Patick, A. K.; Binford, S. L.; Brothers, M. A.; Jackson, R. L.; Ford, C. E.; Diem, M. D.; Maldonado, F.; Dragovich, P. S.; Zhou, R.; Prins, T. J.; Fuhrman, S. A.; Meador, J. W.; Zalman, L. S.; Matthews, D. A.; Worland, S. T.; In vitro antiviral activity of AG7088, a potent inhibitor of human rhinovirus 3C protease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1999**, *43*, 2444. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 76. Tao, J.; McGee, K.; Development of a continuous enzymatic process for the preparation of (R)-3-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy propionic acid. *Organic Process Research and Development* **2002**, *6*, 520. [[Crossref](#)]
 77. Vater, J.; Niu, B.; Dietel, K.; Borriss, R.; Characterization of Novel Fusaricidins Produced by *Paenibacillus polymyxa* M1 Using MALDI-TOF Mass Spectrometry. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* **2015**, *26*, 1548. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 78. Raza, W.; Yang, X.; Wu, H.; Wang, Y.; Xu, Y.; Shen, Q.; Isolation and characterisation of fusaricidin-type compound-producing strain of *Paenibacillus polymyxa* SQR-21 active against *Fusarium oxysporum f.sp. neovium*. *European Journal of Plant Pathology* **2009**, *125*, 471. [[Crossref](#)]
 79. Lee, S. H.; Cho, Y. E.; Park, S. H.; Balaraju, K.; Park, J. W.; Lee, S. W.; Park, K.; An antibiotic fusaricidin: A cyclic depsipeptide from *Paenibacillus polymyxa* E681 induces systemic resistance against *Phytophthora* blight of red-pepper. *Phytoparasitica* **2013**, *41*, 49. [[Crossref](#)]
 80. Beatty, P. H.; Jensen, S. E.; *Paenibacillus polymyxa* produces fusaricidin-type antifungal antibiotics active against *Leptosphaeria maculans*, the causative agent of blackleg disease of canola. *Canadian Journal of Microbiology* **2002**, *48*, 159. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 81. Kajimura, Y.; Kaneda, M.; Fusaricidin A, a new depsipeptide antibiotic produced by *Bacillus polymyxa* KT-8. *The Journal of Antibiotics* **1996**, *49*, 129. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 82. Kajimura, Y.; Kaneda, M.; Fusaricidins B, C and D, New Depsipeptide Antibiotics Produced by *Bacillus polymyxa* KT-8: Isolation, Structure Elucidation and Biological Activity. *The Journal of Antibiotics* **1997**, *50*, 220. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 83. Menegatti, C.; Lourenzon, V. B.; Rodríguez-Hernández, D.; Melo, W. G. P.; Ferreira, L. L. G.; Andricopulo, A. D.; do Nascimento, F. S.; Pupo, M. T.; Meliponamycins: Antimicrobials from Stingless Bee-Associated *Streptomyces* sp. *Journal of Natural Products* **2020**, *83*, 610. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
 84. Pereira, F. W.; Gonçalves, R. B.; Ramos, K. dos S. Bee surveys in Brazil in the last six decades: a review and scientometrics. *Apidologie* **2021**, *52*, 1152. [[Crossref](#)]