



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
FACULDADE DE BIOTECNOLOGIA
CURSO DE BACHARELADO EM BIOTECNOLOGIA**

DAVI JOSUÉ MARCON

**POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO DE BACTÉRIAS ISOLADAS
DO PARQUE ESTADUAL UTINGA - PARÁ**

**Belém
2022**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
FACULDADE DE BIOTECNOLOGIA
CURSO DE BACHARELADO EM BIOTECNOLOGIA**

DAVI JOSUÉ MARCON

**POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO DE BACTÉRIAS ISOLADAS
DO PARQUE ESTADUAL UTINGA - PARÁ**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
para obtenção do grau de Bacharel em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Azevedo Baraúna

**Belém
2022**

*Este trabalho é dedicado a todos aqueles que,
de alguma forma abdicaram de algo e/ou a si mesmos
pela Ciência.*

AGRADECIMENTOS

Pela orientação e angario de financiamento: Rafael Baraúna, Paula Schneider, Arthur Silva.

A equipe do Centro de Gênomica e Biologia de Sistemas: Beatriz Lobato, Carolina Miranda, Soraya Andrade, Silvanira Barbosa.

Aos desenvolvedores, usuários e contribuintes dos projetos $\text{abnT}_\text{E}\text{X}2$, $\text{L}^{\text{A}}\text{T}_\text{E}\text{X}$, Nextflow.

Alexandra Elbakyan e ao(s) fundador(es) da Genesis Library.

Aos meus colegas de laboratório: Amanda Oliveira, Letícia Lago, José Lucas, Iago Blanco, Sávio Costa, Isabel Montoril, Gabrielly Andrade, Mayza Miranda.

Colaboradores externos a minha formação: Emilyn Conceição, Abhinav Sharma, Marília Lima, Karla Lima, Alex Souza, Robert Petit III.

Aos professores: Luciana Xavier, Agenor Valadares, Rommel Jucá, Moysés Miranda, Adriana Folador, Bruno Duarte, Ricardo de Deus e Alejandro Prado.

Estrutura: Universidade Federal do Pará, Centro de Gênomica e Biologia de Sistemas, ENGBIO

As fontes de financiamento: CAPES, CNPQ, FAPESPA, UFPA.

*“A consistência é contrária
à natureza, contrária à vida.
As únicas pessoas completamente
consistentes são os mortos.
(Aldous Huxley - Do What You Will)*

RESUMO

Segundo a ABNT, o resumo deve ressaltar o objetivo, o método, os resultados e as conclusões do documento. A ordem e a extensão destes itens dependem do tipo de resumo (informativo ou indicativo) e do tratamento que cada item recebe no documento original. O resumo deve ser precedido da referência do documento, com exceção do resumo inserido no próprio documento. (...) As palavras-chave devem figurar logo abaixo do resumo, antecedidas da expressão Palavras-chave:, separadas entre si por ponto e finalizadas também por ponto.

Palavras-chave: latex. abntex. editoração de texto.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
1.1	Contexto	7
1.2	Justificativa	7
2	OBJETIVOS	8
2.1	Objetivo Geral	8
2.2	Objetivos Específicos	8
3	REFERENCIAIS TEÓRICOS	9
3.1	Metabólitos secundários	9
3.2	Actinomicetos	9
3.2.1	<i>Streptomyces</i>	10
3.2.2	<i>Kitastospora</i>	10
3.2.3	<i>Rhodococcus</i>	11
3.3	<i>Brevibacillus</i>	11
3.3.1	<i>Brevibacillus brevis</i>	12
3.4	Estudo genômico de MIB's	12
4	METODOLOGIA	14
4.1	Seleção de amostras	14
4.2	Extração de DNA	14
4.3	Sequenciamento e análise genômica	14
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
6	CONCLUSÃO	16
	REFERÊNCIAS	17

1 INTRODUÇÃO

1.1 Contexto

- Necessidade de novos Compostos
- Uso de Biotecnologia para solução de problemas industriais A biotecnologia

Os ambientes amazônicos são um reservatório de biodiversidade muito importantes, a riqueza de espécies e o uso da biotecnologia como ferramenta para a solução de problemas relacionados a saúde humana e animal, industriais e patrimônio genético são fontes interessantes para o desenvolvimento sustentável baseado no uso de tecnologia de ponta para a formulação de novas tecnologias. Microorganismos do solo amazônico podem ser a fonte de novos fármacos para doenças já conhecidas, a cura para doenças emergentes, biofábricas para novos processos industriais e biorremediadores de impactos ambientais.

1.2 Justificativa

Bactérias ambientais são interessantes alvos para a descoberta de compostos de relevância biotecnológica, especialmente como solução para os crescentes níveis de resistência a antimicrobianos encontrados em microorganismos patogênicos. A caracterização genômica e prospecção de genes de interesse desses microorganismos, especialmente do ambiente amazônico, são passos importantes em busca de compostos de potencial farmacológico e industrial.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Predizer o potencial biotecnológico de bactérias ambientais utilizando ferramentas *in silico*

2.2 Objetivos Específicos

1. Caracterizar os organismos sequenciados utilizando seus genomas
2. Predizer as características metabólicas dos organismos
3. Categorizar os microorganismos quanto a capacidade de produção de compostos de interesse biotecnológico

3 REFERENCIAIS TEÓRICOS

3.1 Metabolitos secundários

O metabolismo celular bacteriano é o conjunto de processos bioquímicos anabólicos e catabólicos no qual as células bacterianas produzem novas substâncias a partir de substrato ou outras substâncias, os produtos dessas reações são conhecidos como metabólitos. Podendo ser classificados como primários ou secundários, sendo os primários o conjunto de substâncias essenciais para a sobrevivência do organismo, relacionadas à produção de energia e as funções vitais da célula, já os secundários não estão relacionados à sobrevivência da célula, mas sim sua perpetuação no ambiente utilizando estratégias de resistência a situações adversas (GOKULAN; KHARE; CERNIGLIA, 2014).

A maquinaria responsável pela produção desses compostos, normalmente está relacionada a aglomerados de genes biossintéticos (*Biosynthetic Genes Cluster - BGC*) que são dois ou mais genes agrupados codificam a via biosintética para a produção de um metabólito, sendo capazes de produzir compostos das seguintes classes: alcalóides, carboidratos, esteróides, lipídeos, peptídeos (com ou sem modificações pós-traducionais), policetídeos e terpenóides (MEDEMA et al., 2015).

Esses metabólitos possuem uma diversa gama de funções, seja como metodologia de "guerra química" com outros microorganismos, mediadores de atividade mutualística entre espécies ou simbiose química (O'BRIEN; WRIGHT, 2011). Apesar de não serem considerados essenciais para a vida desses organismos (DEMAIN; SANCHEZ, 2009) são de grande importância para sua dispersão e adaptação em ambientes hostis e escassos de nutrientes.

3.2 Actinomicetos

Actinomicetos são um filo de microorganismos gram-positivos de alto conteúdo guanina e citosina que contém as classes: Acidimicrobiia, Actinobacteria, Coriobacteriia, Nitriliruptoria, Rubrobacteria, e Thermoleophilia (YADAV et al., 2018). Dentre suas principais características podemos ressaltar a presença de micélios e a produção de hifas filamentosas (CHATER, 2016). Sua dispersão ambiental é enorme e já foram isolados de ambientes diversos como: lagos salinos, mar profundo e solo (CLAVO et al., 2021; FELÍCIO et al., 2021; SAPKOTA et al., 2020). Além da simbose com animais, fungos, insetos, líquens e plantas (HEI et al., 2021; MEIJ et al., 2017). A capacidade de se adaptar a diversos ambientes está intimamente relacionada com a capacidade de produzir substâncias bioativas com funções igualmente diversas (BERGEIJK et al., 2020)

Essas bactérias foram uma fonte importante para o desenvolvimento de compostos de funções diversas como: antibactericidas, antifúngicos, antihelmínticos, antitumorais, anticancerígenos, anti-inflamatórios, antivirais, imunossupressores, inseticidas e herbicidas (DEMAIN;

SANCHEZ, 2009; JOSE; MAHARSHI; JHA, 2021). 64% dos antibióticos derivados de produtos naturais foram obtidos a partir de actinomicetos filamentosos, especialmente durante a era de ouro dos antibióticos (1940-1960) sendo 20 utilizados clinicamente (HUTCHINGS; TRUMAN; WILKINSON, 2019). Segundo Genilloud (2017), continuam sendo uma fonte relevante para o isolamento de caracterização de compostos de interesse biotecnológicos, e com o emprego de metodologias modernas de investigação podem continuar a fornecer substâncias relevantes para mercado.

3.2.1 *Streptomyces*

A família *Streptomycetaceae* contém 3 generos: *Streptomyces*, *Streptacidiphilus* e *Kitasatospora* sendo caracterizados por serem multicelulares e pela produção de hifas filamentosas semelhantes aos micélios fungicos (CLAESSEN et al., 2014; FLÄRDH; BUTTNER, 2009). O gênero *Streptomyces* é encontrado majoritariamente no solo e comumente apresentando relações simbióticas com outros organismos como plantas, fungos e artrópodes, mas também relações competitivas contra outros microorganismos (CHATER, 2016). segundo Lee et al. (2020) cada indivíduo do gênero é capaz de produzir aproximadamente 30 metabólitos secundários diferentes.

Os streptomicetos são de grande relevância para a descoberta de novos antibióticos, pois foram a fonte para descobertas de importantes antibióticos como: estreptomicina, gentamicina, kanamicina, eritromicina e diversos outros (DEMAIN; SANCHEZ, 2009). Do ano de 2015 a 2020 foram isolados 135 novas cepas de *Streptomyces spp.* utilizando técnicas modernas de isolamento, advindas majoritariamente do solo (80%), sendo possíveis fontes para descoberta de BCG's (DONALD et al., 2022). Jose, Maharshi e Jha (2021) descrevem que, do ano de 2014 a 2019 65% do 549 compostos descobertos de actinomicetos advinha de bactérias do gênero *Streptomyces*, ressaltando a importância do gênero.

Recentemente foram isolados compostos a partir desses microorganismos com atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* Meticilina Resistente, anticarcinógenos com estrutura contendo furano, propriedades promotoras de crescimento e de biocontrole para plantas. (KEMUNG et al., 2018; NGUYEN et al., 2020; SUÁREZ-MORENO et al., 2019)

3.2.2 *Kitasatospora*

Os organismos do gênero *Kitasatospora* inicialmente descritos por Omura et al. (1982) e extensivamente estudados pelo seu grupo na Universidade de Kitasato e no Instituto Kitasato, e apesar de possuírem semelhanças morfológicas com *Streptomyces*, diferenciam-se majoritariamente por conterem LL-Ácido diaminopimélico(DAP) e *meso*-DAP diferentemente da presença maior de LL-DAP no peptideoglicano em *Streptomyces* e *Streptacidiphilus* (YUN; MALIK; KIM, 2020).

Diversos compostos já foram isolados a partir de *Kitasatospora spp.* com as seguintes fun-

ções: anti-fúngica, microbiana, nematódica e tumoral, herbicida, imunomoduladora e inibidora de proteínase. Além da presença de BCG's com função desconhecida (TAKAHASHI, 2017). A presença de *clusters* com função desconhecida e o baixo número de genomas depositados da gênero (23) (SCHOCH et al., 2020) revela espaço para novos estudos a respeito do gênero.

3.2.3 *Rhodococcus*

O gênero *Rhodococcus* contém actinomicetos de diversidade genômica e fisiológica, contendo alguns membros patogênicos para humanos, animais e plantas. Sua importância biotecnológica é encontrada principalmente por conter algumas cepas com capacidade de degradar compostos orgânicos. Devido seu grande tamanho genômico (8.5-10Mb) esses microorganismos possuem grande liberdade para modificar seu genoma com recombinações, translocações e inserções, contendo diversas vias catabólicas, e mantendo múltiplas funções metabólicas (CAPPELLETTI et al., 2019).

Rhodococcus são os microorganismos mais adequados para o desenvolvimento de tecnologias de remediação de ambientes por serem capazes de degradar poluentes persistentes e por terem sido isolados de ambientes contaminados com hidrocarbonetos (inclusive em forma gasosa)(KUYUKINA; IVSHINA, 2019). Sua resistência a intemperes como frio, calor, acidez, salinidade, pode ser explorada para o desenvolvimento de biorremediadores de derramamento de derivados de petróleo.

Além da capacidade de remediação biológica, podemos ressaltar o potencial de produção de diversas moléculas como: Biosulfactantes, Biofloculantes, Carotenoides, Ácidos Graxos Poli-Insaturados, Poli-Hidroxi-Alcalóides e Triacil-Glicerois (CAPPELLETTI et al., 2020). Essas estruturas especialmente as mais complexas como os Carotenoides e os Ácidos graxos Poli-Insaturados são de grande interesse industrial pois sua síntese é complexa e custosa, o uso de microorganismos pode facilitar e reduzir os custos nesses processos.

Dentre as possibilidades para o uso biotecnológico de *Rhodococcus* temos o uso como biofábricas para óleo, biocatálise em processos industriais e valorização de rejeitos (ALVAREZ et al., 2021; KRIVORUCHKO; KUYUKINA; IVSHINA, 2019; ANTHONY et al., 2019; CHATTERJEE et al., 2020).

3.3 *Brevibacillus*

Brevibacillus (anteriormente *Bacillus brevis*) é um gênero com grande potencial para uso organismo para uso como organismo de expressão heteróloga por ter crescimento rápido, baixa produção de proteases extracelulares e boa eficiência de transformação por eletroporação, além disso diversos membros do gênero produzem substâncias com atividades larvicidas e antimicrobianas (PANDA et al., 2014).

Yao, Zhang e Wu (2020) ressaltam a capacidade prolífica de *Brevibacillus sp.* para expressão heteróloga especialmente sua capacidade de produzir moléculas com eficiência ao ser mediada por promotores endógenos com repetição em tandem e peptídeos sinal, sugerindo a importância do uso de estratégias eficazes de otimização do hospedeiro, do vetor, do processo fermentativo e o estudo detalhado dos promotores do gênero para melhoria desse modelo.

Como exemplos importantes de metabólitos obtidos de *Brevibacillus* temos os peptídeos antimicrobianos (AMP), sendo esses classificados pela sua síntese ribossomal ou não, tendo diversos usos como o biocontrole em plantas, preservantes para alimentos em prateleiras (YANG; YOUSEF, 2018). Além dos AMPS podemos citar a probdigiosina com atividade algicida e compostos ainda não elucidados com grande atividade antiproliferativa (ZHANG et al., 2022; ARUMUGAM et al., 2018). Além dos metabólitos, algumas vias bioquímicas dos *Brevibacillus* são interessantes pela capacidade de degradar Ácido Polilático (plástico biodegradável), a síntese de exopolissacarídeos e a biodegradação de polietileno (YU et al., 2022; YILDIZ et al., 2015; HADAD; GERESH; SIVAN, 2005; ALI; ZAKARYA; KHALED, 2022).

3.3.1 *Brevibacillus brevis*

3.4 Estudo genômico de MIB's

- Nesse tópico podemos iniciar abordando a questão do desinteresse em prospectar novas moléculas por conta dos processos padrões serem custosos, e que isso levou ao desinteresse da indústria. - No entanto com o advento de novas tecnologias (escreve um pouco de cada), estão sendo retomadas a exploração pelo potencial biossintético de microrg. - Que antes do sequenciamento do genoma pouco se sabia sobre o potencial biossintético das bactérias - Depois inicia sobre a importância das análises genômicas, cita estudos que mostram o amplo conteúdo de genes biossintéticos - Podemos abordar sobre cada ferramenta que vais utilizar, apesar de que eu acho que metodologia não deve ter na introdução.

Ramírez-Rendon et al. (2022) resalta a relevância de bactérias para a descoberta de importantes fármacos e propõe que organismos de fontes não convencionais como cavernas, fontes termais, áreas de alta salinidade, solos áridos, oceanos e mares continuem sendo estudados especialmente com tecnologias como metagenômica e mineração genômica pois podem ter um papel importante no combate de possíveis surtos de doenças como a SARS-COV2 e epidemias causadas por bactérias resistentes.

Em condições laboratoriais, muitos genes relacionados a síntese de compostos bioativos são silenciados, limitando a produção a produção desses produtos, propondo que o uso de eliciadores é necessário para expressão dos genes relacionados a produção desses compostos (RUTLEDGE; CHALLIS, 2015). Felício et al. (2021) propõe uma metodologia de eliciação para expressão, purificação e caracterização desses compostos além de ressaltar que até 45% dos compostos produzidos por microorganismos são metabólitos secundários eliciados.

Através de Tecnologias modernas como a ferramenta ANTI-SMASH (MEDEMA et al., 2011) é possível predizer genes putativos e *clusters* gênicos relacionados a produção de metabólitos secundários e de síntese ribossomal. Essa tecnologia de mineração *in silico* permite prever redes metabólicas e possíveis promotores da expressão desses compostos, principalmente por utilizar bancos de dados produzidos a partir de outras ferramentas como BAGEL, NORINE e CLUSEAN (JONG et al., 2010; HEEL et al., 2013; CABOCHE et al., 2007; WEBER et al., 2009). A incorporação de diversas ferramentas e banco de dados permite uma análise robusta e completa utilizando tecnologias do estado da arte da biologia computacional.

4 METODOLOGIA

4.1 Seleção de amostras

Foram selecionados 4 microorganismos de espécies diferentes do banco de amostras ambientais provenientes do parque estadual Utinga - Belém, PA gentilmente disponibilizadas pelo Centro de Genômica e Biologia de Sistemas. Incluindo três Actinobacterias: *Kitasatospora sp.*, *Rhodococcus sp.* e *Streptomyces sp.* e uma bactéria do filo *Firmicutes*: *Brevibacillus brevis*. Essa amostras foram previamente identificadas utilizando sequenciamento do gene de RNA ribossomal 16s utilizando os primers universais 8F: 5'-AGAGTTTGATCATGGCTCAG-3' e 1492R: 5'-CGGTTACCTTGTTACGACTT-3' com o sequenciador ABI Prism 3500 Genetic Analyzer (Applied BioSystems). Posteriormente as espécies foram preditas utilizando homologia baseada no alinhamento contra o banco de dados de RNA ribossomal do NCBI utilizando a ferramenta blast.

4.2 Extração de DNA

As amostras foram cultivadas em meio Tryptone Soy Broth (TSB) por 48 horas á 28 graus, e em seu DNA foi extraído utilizando o kit HiPureA Multi-sample DNA Purification Kit(HI-MEDIA) seguindo as orientações do fabricante. O DNA foi quantificado usando quantificador Quibit(TODO) e sua integridade foi avaliada por eletroforese em gel de agarose 1% complementado com brometo de estídio 0.5%.

4.3 Sequenciamento e análise genômica

As bibliotecas foram preparadas utilizando o protocolo do fabricante e sequenciadas no equipamento Ion GeneStudio S5 Plus (Thermo Fisher) Após o sequenciamento as amostras foram submetidas ao pipeline Bactopia, o qual filtrou as leituras, montou e anotou o genoma. Após isso, foram utilizadas as ferramentas do Bactopia para análise de resistência, genes patogênicos, genes de produção de compostos, clusters gênicos e elementos moveis. Foram utilizados os softwares GoFeat,Anti-Smash versão 6, BRIG e R para criação de figuras a partir dos dados gerados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6 CONCLUSÃO

REFERÊNCIAS

- ALI, S. A.; ZAKARYA, S.; KHALED, S. Screening and optimisation of the biodegradation potential for low density polyethylene (ldpe) films by fusarium equiseti and brevibacillus parabrevis. **Biosciences Biotechnology Research Asia**, Biosciences Biotechnology Research Asia, v. 19, n. 1, p. 215, 2022.
- ALVAREZ, H. M. et al. Rhodococcus as biofactories for microbial oil production. **Molecules**, MDPI, v. 26, n. 16, p. 4871, 2021.
- ANTHONY, W. E. et al. Development of rhodococcus opacus as a chassis for lignin valorization and bioproduction of high-value compounds. **Biotechnology for biofuels**, Springer, v. 12, n. 1, p. 1–14, 2019.
- ARUMUGAM, T. et al. Isolation, structure elucidation and anticancer activity from brevibacillus brevis egs 9 that combats multi drug resistant actinobacteria. **Microbial pathogenesis**, Elsevier, v. 115, p. 146–153, 2018.
- BERGEIJK, D. A. van et al. Ecology and genomics of actinobacteria: new concepts for natural product discovery. **Nature Reviews Microbiology**, Nature Publishing Group, v. 18, n. 10, p. 546–558, 2020.
- CABOCHE, S. et al. Norine: a database of nonribosomal peptides. **Nucleic acids research**, Oxford University Press, v. 36, n. 1, p. D326–D331, 2007.
- CAPPELLETTI, M. et al. Biotechnology of rhodococcus for the production of valuable compounds. **Applied Microbiology and Biotechnology**, Springer, v. 104, n. 20, p. 8567–8594, 2020.
- CAPPELLETTI, M. et al. Genomics of rhodococcus. In: **Biology of Rhodococcus**. [S.l.]: Springer, 2019. p. 23–60.
- CHATER, K. F. Recent advances in understanding streptomyces. **F1000Research**, Faculty of 1000 Ltd, v. 5, 2016.
- CHATTERJEE, A. et al. Bioconversion of renewable feedstocks by rhodococcus opacus. **Current opinion in biotechnology**, Elsevier, v. 64, p. 10–16, 2020.
- CLAESSEN, D. et al. Bacterial solutions to multicellularity: a tale of biofilms, filaments and fruiting bodies. **Nature Reviews Microbiology**, Nature Publishing Group, v. 12, n. 2, p. 115–124, 2014.
- CLAVO, R. F. et al. Evaluation of antimicrobial and antiproliferative activities of actinobacteria isolated from the saline lagoons of northwestern peru. **PloS one**, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 16, n. 9, p. e0240946, 2021.
- DEMAIN, A. L.; SANCHEZ, S. Microbial drug discovery: 80 years of progress. **The Journal of antibiotics**, Nature Publishing Group, v. 62, n. 1, p. 5–16, 2009.
- DONALD, L. et al. Streptomyces: Still the biggest producer of new natural secondary metabolites, a current perspective. **Microbiology Research**, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 13, n. 3, p. 418–465, 2022.

FELÍCIO, R. de et al. Chemical elicitors induce rare bioactive secondary metabolites in deep-sea bacteria under laboratory conditions. **Metabolites**, MDPI, v. 11, n. 2, p. 107, 2021.

FLÄRDH, K.; BUTTNER, M. J. Streptomyces morphogenetics: dissecting differentiation in a filamentous bacterium. **Nature Reviews Microbiology**, Nature Publishing Group, v. 7, n. 1, p. 36–49, 2009.

GENILLOUD, O. Actinomycetes: still a source of novel antibiotics. **Natural product reports**, Royal Society of Chemistry, v. 34, n. 10, p. 1203–1232, 2017.

GOKULAN, K.; KHARE, S.; CERNIGLIA, C. Production of secondary metabolites of bacteria. In: BATT, C. A.; TORTORELLO, M. L. (Ed.). **Encyclopedia of Food Microbiology (Second Edition)**. Second edition. Oxford: Academic Press, 2014. p. 561–569. ISBN 978-0-12-384733-1. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123847300002032>>.

HADAD, D.; GERESH, S.; SIVAN, A. Biodegradation of polyethylene by the thermophilic bacterium *brevibacillus borstelensis*. **Journal of applied microbiology**, Wiley Online Library, v. 98, n. 5, p. 1093–1100, 2005.

HEEL, A. J. V. et al. Bagel3: automated identification of genes encoding bacteriocins and (non-) bactericidal posttranslationally modified peptides. **Nucleic acids research**, Oxford University Press, v. 41, n. W1, p. W448–W453, 2013.

HEI, Y. et al. Antimicrobial activity and biosynthetic potential of cultivable actinomycetes associated with lichen symbiosis from qinghai-tibet plateau. **Microbiological Research**, Elsevier, v. 244, p. 126652, 2021.

HUTCHINGS, M. I.; TRUMAN, A. W.; WILKINSON, B. Antibiotics: past, present and future. **Current Opinion in Microbiology**, v. 51, p. 72–80, 2019. ISSN 1369-5274. Antimicrobials. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527419300190>>.

JONG, A. D. et al. Bagel2: mining for bacteriocins in genomic data. **Nucleic Acids Research**, Oxford University Press, v. 38, n. suppl_2, p. W647–W651, 2010.

JOSE, P. A.; MAHARSHI, A.; JHA, B. Actinobacteria in natural products research: Progress and prospects. **Microbiological Research**, Elsevier, v. 246, p. 126708, 2021.

KEMUNG, H. M. et al. Streptomyces as a prominent resource of future anti-mrsa drugs. **Frontiers in microbiology**, Frontiers Media SA, v. 9, p. 2221, 2018.

KRIVORUCHKO, A.; KUYUKINA, M.; IVSHINA, I. Advanced rhodococcus biocatalysts for environmental biotechnologies. **Catalysts**, MDPI, v. 9, n. 3, p. 236, 2019.

KUYUKINA, M. S.; IVSHINA, I. B. Bioremediation of contaminated environments using rhodococcus. In: **Biology of Rhodococcus**. [S.l.]: Springer, 2019. p. 231–270.

LEE, N. et al. Thirty complete streptomyces genome sequences for mining novel secondary metabolite biosynthetic gene clusters. **Scientific data**, Nature Publishing Group, v. 7, n. 1, p. 1–9, 2020.

MEDEMA, M. H. et al. antismash: rapid identification, annotation and analysis of secondary metabolite biosynthesis gene clusters in bacterial and fungal genome sequences. **Nucleic acids research**, Oxford University Press, v. 39, n. suppl_2, p. W339–W346, 2011.

- MEDEMA, M. H. et al. Minimum information about a biosynthetic gene cluster. **Nature chemical biology**, Nature Publishing Group, v. 11, n. 9, p. 625–631, 2015.
- MEIJ, A. Van der et al. Chemical ecology of antibiotic production by actinomycetes. **FEMS microbiology reviews**, Oxford University Press, v. 41, n. 3, p. 392–416, 2017.
- NGUYEN, H. T. et al. Streptomyces sp. vn1, a producer of diverse metabolites including non-natural furan-type anticancer compound. **Scientific reports**, Nature Publishing Group, v. 10, n. 1, p. 1–14, 2020.
- OMURA, S. et al. Kitasatosporia, a new genus of the order actinomycetales. **The Journal of antibiotics**, Japan Antibiotics Research Association, v. 35, n. 8, p. 1013–1019, 1982.
- O'BRIEN, J.; WRIGHT, G. D. An ecological perspective of microbial secondary metabolism. **Current Opinion in Biotechnology**, Elsevier, v. 22, n. 4, p. 552–558, 2011.
- PANDA, A. K. et al. Brevibacillus as a biological tool: a short review. **Antonie Van Leeuwenhoek**, Springer, v. 105, n. 4, p. 623–639, 2014.
- RAMÍREZ-RENDON, D. et al. Impact of novel microbial secondary metabolites on the pharma industry. **Applied Microbiology and Biotechnology**, Springer, p. 1–24, 2022.
- RUTLEDGE, P. J.; CHALLIS, G. L. Discovery of microbial natural products by activation of silent biosynthetic gene clusters. **Nature reviews microbiology**, Nature Publishing Group, v. 13, n. 8, p. 509–523, 2015.
- SAPKOTA, A. et al. Isolation, characterization, and screening of antimicrobial-producing actinomycetes from soil samples. **International journal of microbiology**, Hindawi, v. 2020, 2020.
- SCHOCH, C. L. et al. Ncbi taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. **Database**, Oxford Academic, v. 2020, 2020.
- SUÁREZ-MORENO, Z. R. et al. Plant-growth promotion and biocontrol properties of three streptomyces spp. isolates to control bacterial rice pathogens. **Frontiers in Microbiology**, Frontiers Media SA, v. 10, p. 290, 2019.
- TAKAHASHI, Y. Genus kitasatospora, taxonomic features and diversity of secondary metabolites. **The Journal of Antibiotics**, Nature Publishing Group, v. 70, n. 5, p. 506–513, 2017.
- WEBER, T. et al. Clusean: a computer-based framework for the automated analysis of bacterial secondary metabolite biosynthetic gene clusters. **Journal of biotechnology**, Elsevier, v. 140, n. 1-2, p. 13–17, 2009.
- YADAV, A. N. et al. Actinobacteria from rhizosphere: molecular diversity, distributions, and potential biotechnological applications. In: **New and future developments in microbial biotechnology and bioengineering**. [S.l.]: Elsevier, 2018. p. 13–41.
- YANG, X.; YOUSEF, A. E. Antimicrobial peptides produced by brevibacillus spp.: structure, classification and bioactivity: a mini review. **World journal of microbiology and biotechnology**, Springer, v. 34, n. 4, p. 1–10, 2018.

YAO, D.; ZHANG, K.; WU, J. Available strategies for improved expression of recombinant proteins in *brevibacillus* expression system: a review. **Critical reviews in biotechnology**, Taylor & Francis, v. 40, n. 7, p. 1044–1058, 2020.

YILDIZ, S. Y. et al. Genomic analysis of *brevibacillus thermoruber* 423 reveals its biotechnological and industrial potential. **Applied microbiology and biotechnology**, Springer, v. 99, n. 5, p. 2277–2289, 2015.

YU, J. et al. Comparison of polylactic acid biodegradation ability of *brevibacillus brevis* and *bacillus amyloliquefaciens* and promotion of PLA biodegradation by soytone. **Biodegradation**, Springer, p. 1–11, 2022.

YUN, B.-R.; MALIK, A.; KIM, S. B. Genome based characterization of *kitasatospora* sp. mms16-bh015, a multiple heavy metal resistant soil actinobacterium with high antimicrobial potential. **Gene**, Elsevier, v. 733, p. 144379, 2020.

ZHANG, Y. et al. Transcriptome analysis reveals the algicidal mechanism of *brevibacillus laterosporus* against *microcystis aeruginosa* through multiple metabolic pathways. **Toxins**, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 14, n. 7, p. 492, 2022.