

Violaceína – parte I: Bases e fundamentos teóricos sobre o pigmento

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.003-036>

Thyfanne Suellen Tavares Linhares

Farmacêutica. Mestranda na Pós-Graduação em Produtos Naturais, Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba

E-mail: thyfanne@ltf.ufpb.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4274-6295>

Kaíque Yago Gervázio de Lima

Mestre em Biotecnologia. Doutorando na Pós-Graduação em Produtos Naturais, Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba

E-mail: kaique.gervazio@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4050-2246>

Karine Kelly Gadelha Marques

Farmacêutica. Mestranda na Pós-Graduação em Produtos Naturais, Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba

E-mail: karinnegadelha@ltf.ufpb.br

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6001-135X>

Isione Oliveira Castro

Farmacêutica. Mestranda na Pós-Graduação em Produtos Naturais, Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba

E-mail: isioneo@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9549-4733>

Ramon Ramos Marques de Souza

Farmacêutico. Mestrando na Pós-Graduação em Produtos Naturais, Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba

E-mail: ramonramos.rm@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0651-163X>

Hueliton Borchardt

Graduando em Biotecnologia. Universidade Federal da Paraíba, Centro de Biotecnologia

E-mail: hb@academico.ufpb.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9137-9313>

Ulrich Vasconcelos

Doutor Engenharia de Processos Químicos e Bioquímicos. Universidade Federal da Paraíba, Centro de Biotecnologia

E-mail: u.vasconcelos@cbiotec.ufpb.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8289-2230>

RESUMO

Os pigmentos roxos são muito raros na natureza e por essa razão, desde a antiguidade, a simbologia e precificação desses pigmentos são ligados à nobreza, o que deu também à cor roxa, o mesmo significado. Diferentes microrganismos produzem violaceína, um composto derivado do triptofano que exibe diferentes propriedades e é aplicado desde o tingimento de tecidos até como candidato a fármaco. O presente capítulo é o primeiro, de dois textos que tratam da violaceína. Neste capítulo são abordadas aspectos históricos e as características físico-químicas da molécula, isto é, de sua biossíntese até as propriedades da violaceína, as quais a tornam um importante bioativo natural com infinitas aplicações. O texto foi elaborado por discentes do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais, Sintéticos e Bioativos da UFPB, como projeto final de disciplina.

Palavras-chave: Pigmentos microbianos, Compostos bioativos naturais, *Chromobacterium violaceum*.

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRIA DA VIOLACEÍNA

O primeiro registro de classificação de uma bactéria produtora de pigmento roxo ocorreu em 1880 por Bergonzini, que estudou e nomeou o cocobacilo *Chromobacterium violaceum*, em detalhes em seu estudo intitulado por “*Sopra un nuovo bacterio colorato*”. No texto, Bergonzini utilizou o termo “exuberante” para a cor violeta produzida, descrevendo a violaceína, observada difundida em um preparado à base de arroz (DeMoss, 1967).

Quase cinco décadas mais tarde, Tobie desenvolveu o primeiro método de produção, extração e purificação da violaceína. Na década de 1930, *C. violaceum* foi identificada pela pigmentação em lesões na pele, porém as áreas pigmentadas possuíam uma característica interessante, isto é, eram isentas de infecções. Isto, em um momento histórico de expansão que vivia a antibioticoterapia, sugeriu que aquele pigmento produzia um efeito inibitório causado por algum subproduto metabólico difundido na região e que era contra algumas bactérias (Lichstein, 1945).

Em 1942, Singh observou que o extrato bruto de *C. violaceum* quando misturado à uma suspensão bacteriana produzia uma ação “protetiva” para elas, na qual prevenia a fagocitose por amebas presentes no solo. Somente três anos mais tarde, Herman e Virginia descreveram finalmente a atividade antimicrobiana da violaceína contra bactérias Gram-positivas, com exceção de *Clostridium welchii* (atual *C. Perfringens*). Os autores também observaram um pequeno efeito negativo no crescimento de todas as bactérias Gram-negativas testadas e apenas não verificaram atividade contra *Neisseria meningitidis* (Lichstein, 1945).

Anos de ostracismo foram vividos em termos de estudos com o pigmento até que somente após os anos 1970 outros objetivos no campo do entendimento da violaceína foram pesquisados, tais como terapia antimicrobiana fotodinâmica. Na década seguinte, novos protocolos de extração foram testados. Os anos 1990 foram marcados pelo entendimento da síntese da violaceína, porém novas aplicações para o composto foram propostas e alcançadas com o início do século XXI, tais como: atividade antiviral, tratamento da tuberculose, em que o pigmento mostrou atividade semelhante à pirazinamida, tingimento de seda, tratamento de leucemia e linfoma, atividade antileishmania e produção do pigmento a partir de bactérias engenheiradas (Durán et al., 2001).

Mais recentemente a violaceína continua fortemente estudada como composto antitumoral, assim como na terapia antiviral, tendo também evoluído em termos de novas metodologias, por exemplo, cultura celular, obtenção do pigmento e produção de nanossistemas que otimizam e potencializam o tratamento de enfermidades (Durán, et. al. 2021; Doganci, et al., 2022; Lee, et al., 2022).

2 MICRORGANISMOS PRODUTORES DE VIOLACEÍNA

A violaceína é um pigmento produzido por espécies microbianas distintas filogeneticamente que apresentam em seus genomas, sequências com estreita relação com os genes de biossíntese da molécula (Hakvåg et al., 2009). Apesar disso, a violaceína se diferencia dos pigmentos microbianos espécie-específicos, como alguns encontrados na natureza, tais como piocianina (Gonçalves e Vasconcelos, 2021) e estafiloxantina (Clauditz et al., 2006).

A violaceína foi descrita em espécies edáficas, dulcícolas e marinhas de betaproteobactérias, tais como *Collimonas* (Hakvåg et al., 2009), *Duganella* (Aranda; Montes-Borrego; Landa, 2011), *Microbulbifer* (Won et al., 2017) e *Pseudoalteromonas* (Thøgersen et al., 2016), além das espécies *Janthinobacterium lividum* e *Chromobacterium violaceum*, utilizada como microrganismo de referência para a produção de violaceína (Choi et al., 2015).

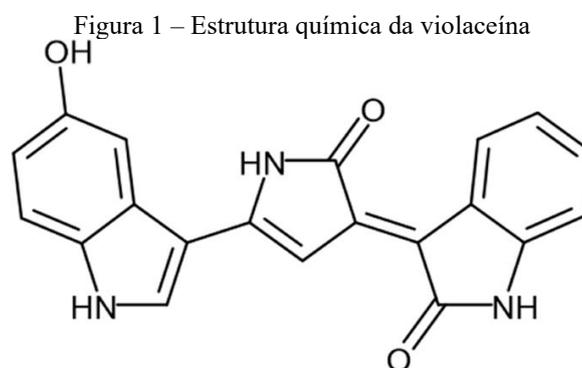
Chromobacterium violaceum (Bergonzini, 1880) é um cocobacilo Gram-negativo, facultativo, membro da microbiota saprófita, habita solo e água em regiões tropicais e subtropicais em diferentes áreas do globo e normalmente não é considerada patogênica (Durán e Menk, 2001). Os primeiros estudos de metabolismo da violaceína foram realizados com a espécie, percebendo-se que em culturas não oxigenadas, a produção do pigmento era reduzida significativamente, indicando a importância do oxigênio para sua síntese (Durán e Menk, 2001). Adicionalmente, *C. violaceum* também produz um pigmento minoritário roxo, denominado por desoxiviolaceína. O composto se diferencia da violaceína na região do 5-hidroxiindol devido à ausência do grupo hidroxila, tornando-se menos polar (Hoshino e Momem, 2000; Hoshino et al., 1995).

A segunda espécie produtora de violaceína mais estudada, *J. lividum* (Eisenberg, 1891) é um bacilo Gram-negativo aeróbio, comumente isolada de solos e águas doces, utiliza glicerol para síntese do composto. A extração de violaceína por *J. lividum* tem sido usado no tingimento de fibras naturais ou sintéticas (Pantanella et al., 2006). A produção do pigmento é codificada pelos genes *vioD*, *vioC*, *vioB* e *vioA* cuja expressão é regulada de acordo com a fonte de carbono.

3 QUÍMICA DA VIOLACEÍNA

A violaceína (3-[2-hidroxi-5-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-1H-pirrol-3-il]indol-2-ona) é um pigmento de cor roxa (Figura 1), produzido por bactérias a partir da dimerização oxidativa do triptofano. Grande parte do conhecimento sobre a violaceína foi obtido com estudos com *C. violaceum*. Como dito anteriormente, a violaceína é o principal pigmento, porém não é específico da bactéria. A molécula pertence à classe dos hidroxi-indóis, cuja fórmula química é $C_{20}H_{13}N_3O_3$ e massa molecular de 343,3 g/mol (August et al., 2000; Hoshino et al., 1987).

A molécula de violaceína é composta por três subunidades estruturais distintas, a saber: 5-hidroxi-indol; 2-oxoindol e 2-pirrolidona. Todos os átomos de oxigênio presentes na molécula são originários do oxigênio molecular (August et al., 2000; Hoshino et al., 1987).



Fonte: autores (2024)

A síntese de violaceína é regulada por sistema *quorum sensing* em função de escassez nutricional (Blosser e Grey, 2000). Ela é bem conhecida e compreende quatro fases. De forma breve, a etapa inicial se dá com a conversão oxidativa do l-triptofano na alfaimina reagente correspondente, catalisada por uma flavoenzima, VioA (l-triptofano oxidase). O l-triptofano é convertido em imina de ácido indol-3-pirúvico e em seguida a imina é dimerizada em um composto de vida curta pela VioB, dependente de ferro. De forma espontânea é convertido em ácido cromopirrólico ou sofre um deslocamento do anel indol via VioE, resultando em ácido protodesoxiviolaceínico. A etapa final, uma oxidação autocatalítica, é regulada por meio de duas oxidases dependentes de flavina, VioD e VioC, que convertem o ácido protodesoxiviolaceínico em violaceína. VioD hidroxila um anel indol na posição 5 para produzir ácido protoviolaceínico e em seguida, VioC hidroxila o segundo anel indol na posição 2, conduzindo à uma descarboxilação oxidativa espontânea que leva à formação de violaceína. Em complemento, de forma independente, VioC participa da conversão do ácido protodesoxiviolaceínico em desoxiviolaceína, como anteriormente dito, um pigmento minoritário (Füller et al., 2016).

Os cristais de violaceína são de cor preto-arroxeadada, insolúveis na água e ligeiramente solúveis em etanol. Em complemento, a molécula é moderadamente solúvel em dioxano e acetona e muito solúvel em DMSO, metanol e acetato de etila. Seu ponto de fusão é maior que 290 °C. Os comprimentos de onda máximos de absorção na luz ultravioleta e visível são em 258, 372 e 575 nm (Rettori e Durán, 1998).

A violaceína exibe um caráter hidrofóbico e por conta dessa baixa solubilidade em água, alguns testes experimentais com a violaceína são inviabilizados. Contudo, formas de modificar tal característica são possíveis, por exemplo quando a molécula é adicionada de grupos glicosídicos ou sujeita à ação de enzimas oxidativas (Bromberg e Durán, 2001).

4 MECANISMO DE AÇÃO DA VIOLACEÍNA

Os pigmentos microbianos desempenham um papel crucial na patogênese e progressão de doenças, interferindo nos mecanismos imunológicos do hospedeiro e/ou exibindo características citotóxicas ou pró-inflamatórias (Liu e Nizet, 2009). Em complemento, os pigmentos também estão associados à virulência do microrganismo produtor (Carević; Stojković; Ivanov, 2023) e com a compreensão dos mecanismos de ação, as funcionalidades biológicas e farmacológicas desses compostos podem auxiliar em diferentes terapias (Choi et al., 2021; Kothari; Sharma; Padia, 2017).

Neste contexto, a violaceína mostra potencial comercial e terapêutico atribuído às atividades biológicas que exibe, tais como, atividade antibacteriana (Aruldass et al., 2018), antifúngica (Choi et al., 2021), anticâncer (Masuelli et al., 2016; Alshatwi; Subash-Babu; Antonisamy, 2015) e antiviral (Durán et al., 2016). Com o avanço dos estudos com a violaceína, diferentes mecanismos de ação foram sendo revelados e a literatura mais recente reporta especialmente quatro.

Como primeiro mecanismo de ação da violaceína diz respeito à propriedade de causar danos às membranas celulares, resposta que está intrinsecamente associada à atividade antimicrobiana da molécula (Ahmed et al., 2021). Observou-se que a violaceína age interferindo diretamente a integridade da membrana por levar à perda da força motriz próton-iônica, a qual resulta no efluxo de componentes celulares e no comprometimento estrutural da célula. Esta interferência leva a um desequilíbrio osmótico que culminam para a morte da célula (Aruldass et al., 2018).

Um segundo mecanismo relaciona a violaceína com a indução de estresse oxidativo, baseado na formação de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e conseqüente perda da integridade de membrana. Ao gerar peróxido, por exemplo, a violaceína induz a peroxidação lipídica e aumenta a permeabilidade da membrana celular, levando à perda forçada de força motriz e dissolução de K^+ , proteínas solúveis e açúcares (Jiang et al., 2015; Durán et al., 2022).

A violaceína apresenta outros alvos do estresse oxidativo, como por exemplo, nucleotídeos de piridina, captação de oxigênio e alteração na cadeia respiratória, e oxirredução do citocromo C. Em complemento, importantes mediadores da morte celular por apoptose são evidenciados em diferentes modelos experimentais para avaliação do mecanismo de ação da violaceína. Uma vez liberado o citocromo C para o citosol, é formado o apoptossomo, isto é, um complexo proteico com a caspase 9 e apaf-1, que cliva e ativa diferentes proteínas que em conjunto degradam todo o conteúdo celular. Diferentes alvos moleculares que ativam a apoptose podem sofrer a ação da violaceína, a saber: fator de necrose tumoral- α (TNF- α), proteína p38 quinase ativada por mitógeno (p38 MAPK) e o fator nuclear- κ B (NF- κ B) (Durán et al., 2007).

Ressalta-se ainda que por induzir a oxidação dos nucleotídeos de piridina, a violaceína pode diretamente interferir na progressão do ciclo celular. A forma como isto ocorre pode ser explicada por dois mecanismos principais: a indução da parada do ciclo celular na fase G1, bem como do aumento



de proteínas p53, p21 e p27. Esses eventos resultam mudanças bioquímicas, encaminhando a célula para apoptose (Kodach et al., 2006; Obeng, 2021).

REFERÊNCIAS

- AHMED, A.; Ahmad, A.; Li, R.; Al-Ansi, W.; Fatima, M.; Mushtaq, B.S.; Basharat, S.; Li, Y.; Bai, Z. Recent advances in synthetic, industrial and biological applications of violacein and its heterologous production. *J Microbiol Biotechnol.* v. 31, n. 11, p. 1465, 2021.
- ALSHATWI, A.A.; SUBASH-BABU, P.; ANTONISAMY, P. Violacein induces apoptosis in human breast cancer cells through up regulation of BAX, p53 and down regulation of MDM2. *Exp Toxicol Pathol.* v. 68, n. 1, p. 89-97, 2016.
- ARANDA, S.; MONTES-BORREGO, M.; LANDA, B.B. Purple-pigmented violacein-producing *Duganella* spp. inhabit the rhizosphere of wild and cultivated olives in southern Spain. *Microb Ecol.* v. 62, n. 2, p. 446-59, 2011.
- ARULDASS, C.A.; Masalamany, S.R.L.; Venil C.K.; Ahmad, W.A. Antibacterial mode of action of violacein from *Chromobacterium violaceum* UTM5 against *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Environ Sci Pollut Res.* v. 25, p. 5164-5180, 2018.
- AUGUST, P.R.; GROSSMAN, T.H.; MINOR, C.; DRAPER, M.P.; MacNEIL, I.A.; PEMBERTON, J.M.; CALL, K.M.; HOLT, D.; OSBURNE, M.S. Sequence analysis and functional characterization of the violacein biosynthetic pathway from *Chromobacterium violaceum*. *J Microbiol Biotechnol.* v. 2, n. 4, p. 513-519, 2000.
- BERGONZINI C. Sopra un nuovo bacterio colorato. *Annuar Soc Nat Modena Series 2.* v. 14, p. 149-158, 1880.
- BLOSSER, R.S.; GRAY, K.M. Extraction of violacein from *Chromobacterium violaceum* provides a new quantitative bioassay for N-acyl homoserine lactone autoinducers. *J Microbiol Methods.* v. 40, n. 1, p. 47-55, 2000.
- BROMBERG, N.; DURAN, N. Violacein transformation by peroxidases and oxidases: implications on its biological properties. *J. Mol. Catal. B Enzymol.* v. 11, n. 4-6, p. 463–467. 2001.
- CAREVIĆ, T.; STOJKOVIC, D.; IVANOV, M. Plant flavonoids as reservoirs of therapeutics against microbial virulence traits: a comprehensive review update. *Curr Pharmac Design.* v. 29, n. 12, p. 914-927, 2023.
- CHOI, S.Y.; LIM, L.; YOON, K-H.; LEE, J.I.; MITCHELL, R.J. Biotechnological activities and applications of bacterial pigments violacein and prodigiosin. *J Biol Eng.* v. 15, n. 1, p. 1-16, 2021.
- CHOI, S.Y.; YOON, K; LEE, J.I.; MITCHELL, R.J. Violacein: Properties and production of a versatile bacterial pigment. *BioMed Res Int.* v. 2015, p. 465056, 2015. doi: 10.1155/2015/465056.
- CLAUDITZ, A.; RESCH, A.; WIELAND, K-P.; PESCHEL, A.; GÖTZ, F. Staphyloxanthin plays a role in the fitness of *Staphylococcus aureus* and its ability to cope with oxidative stress. *Infect Immun.* v. 74, n. 8, p. 4950–4953, 2006.
- DeMOSS, R.D. Violacein. *Antibiotics.* v. 2, p. 77-81, 1967.
- DOGANCI, M.A.; SAL, F.A.; GULER, H.I.; KATI, H.; CEYLAN, E.; BELDUZ, A.O.; BOZDAL, G.; YAYLI, N.; CANAKCI, S. Investigation of potential inhibitor properties of violacein against HIV-1 RT and CoV-2 Spike RBD: ACE-2. *World J Microbiol Biotechnol.* v. 38, n. 9, p. 161, 2022.

DURÁN, N.; CASTRO, G.R.; PORTELA, R.W.D.; FÁVARO, W.J.; DURÁN, M.; TASIC, L.; NAKAZATO, G. Violacein and its antifungal activity: comments and potentialities. *Lett Appl Microbiol.* v. 75, n. 4, p. 796-803, 2022.

DURÁN, N.; JUSTO, G.Z.; DURÁN, M.; BROCCHI, M.; CORDI, L.; TASIC, L.; CASTRO, G.R.; NAKAZATO, G. Advances in *Chromobacterium violaceum* and properties of violacein-Its main secondary metabolite: A review. *Biotechnol adv.* v. 34, n. 5, p. 1030-1045, 2016.

DURÁN, N.; JUSTO, G.Z.; FERREIRA, C.V.; MELO, P.S.; CORDI, L.; MARTINS, D. Violacein: properties and biological activities. *Biotechnol Appl Biochem.* v. 48, n. 3, p. 127-133, 2007.

DURÁN, N.; MENCK, C.F.M. *Chromobacterium violaceum*: A review of pharmacological and industrial perspectives. *Crit Rev Microbiol.* v. 27, n. 3, p. 201–222, 2001.

DURÁN, N.; NAKAZATO, G.; DURÁN, M.; BERTI, I.R.; CASTRO, G.R.; STANISIC, D.; BROCCHI, M.; FÁVARO, W.J.; FERREIRA-HALDER, C.V.; JUSTO, G.Z.; TASIC, L. Multi-target drug with potential applications: violacein in the spotlight. *World J Microbiol Biotechnol.* v. 37, n. 9, p. 151, 2021.

FÜLLER, J.J.; RÖPKE, R.; KRAUSZE, J.; RENNHACK, K.E.; DANIEL, N.P.; BLANKENFELDT, W.; SCHULZ, S.; JAHN, D.; MOSER, J. Biosynthesis of violacein, structure and function of 1-tryptophan oxidase VioA from *Chromobacterium violaceum*. *J Biol Chem.* v. 291, n. 38, p. 20068–20084, 2016.

GONÇALVES, T.; VASCONCELOS, U. Colour me blue: the history and the biotechnological potential of pyocyanin. *Molecules.* v. 26, n. 4, p. 927, 2021. doi: 10.3390/molecules26040927.

HAKVÅG, S.; FJAERVIK, E.; KLINKENBERG, G.; BORGOS, S.E.; JOSEFSEN, K.D.; ELLINGSEN, T.E.; ZOTCHEV, S.B. Violacein-producing *Collimonas* sp. from the sea surface microlayer of costal waters in Trøndelag, Norway. *Mar Drugs.* v. 12, n. 4, p. 576-88, 2009.

HOSHINO, T.; HAYASHI, T.; ODAJIMA, T. 1995. Biosynthesis of violacein: oxygenation at the 2-position of the indole ring and structures of proviolacein, prodeoxyviolacein and pseudoviolacein, the plausible biosynthetic intermediates of violacein and deoxyviolacein. *J Chem Soc.* v. 1, p. 1565-1571, 1995.

HOSHINO, T.; MOMEN, A.Z.M. Biosynthesis of violacein. Intact incorporation of the tryptophan molecule on the oxindole side, with intramolecular rearrangement of the indole ring on the 5-hydroxynindole side. *Biotechnol Biochem.* v. 64, n. 3, p. 539-549, 2000.

HOSHINO, T.; TAKANO, T.; HORI, S.; OGASAWARA, N. Biosynthesis of Violacein: Origins of Hydrogen, Nitrogen and Oxygen Atoms in the 2-Pyrrolidone Nucleus. *Agr Biolol Chem.* v. 51, n. 10, p. 2733-2741, 1987.

JIANG, Y.; SIGMUND, F.; REBER, J.; DEÁN-BEN, X.L.; GLASL, S.; KNEIPP, M.; ESTRADA, H.; RAZANSKY, D.; NTZIACHRISTOS, V.; WESTMEYER, G.G. Violacein as a genetically-controlled, enzymatically amplified and photobleaching-resistant chromophore for optoacoustic bacterial imaging. *Sci Rep.* v. 5, p. 11048, 2015. doi: 10.1038/srep11048.

KODACH, L.L.; BOS, C.L.; DURÁN, N.; PEPPELENBOSCH, M.P.; FERREIRA, C.V.; HARDWICK, J.C.H. Violacein synergistically increases 5-fluorouracil cytotoxicity, induces apoptosis and inhibits Akt-mediated signal transduction in human colorectal cancer cells. *Carcinogenesis.* v. 27, n. 3, p. 508-516, 2006.

LEE, J.; BAE, J.; YOUN, D-Y.; AHN, J.; HWANG, W-T.; BAE, H.; BAE, P.K.; KIM, I-L. Violacein-embedded nanofiber filters with antiviral and antibacterial activities. *Chem Eng J.* v. 444, p. 136460, 2022. doi: 10.1016/j.cej.2022.136460.

LICHSTEIN, H.C.; VAN DE SAND, V.F. Violacein, an antibiotic pigment produced by *Chromobacterium violaceum*. *J Infect Dis.* v. 76, n. 1, p. 47-51, 1945.

LIU, G.Y.; NIZET, V. Color me bad: microbial pigments as virulence factors. *Trends Microbiol.* v. 17, n. 9, p. 406-413, 2009.

MASUELLI, L.; PANTANELLA, F.; LA REGINA, G.; BENVENUTO, M.; FANTINI, M.; MATTERA, R.; DI STEFANO, E.; MATTEI, M.; SILVESTRI, R.; SCHIPPA, S.; MANZARI, V.; MODESTI, A.; BEI, R. 4 Violacein, an indole-derived purple-colored natural pigment produced by *Janthinobacterium lividum*, inhibits the growth of head and neck carcinoma cell lines both in vitro and in vivo. *Tumor Biol.* v. 37, n. 3, p. 3705-3717, 2016.

OBENG, E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals-A review. *Braz J Biol.* v. 81, p. 1133-1143, 2020.

PANTANELLA, F.; BERLUTTI, F.; PASSARIELLO, C.; SARLI, S.; MOREA, C.; SCHIPPA, S. Violacein and biofilm production in *Janthinobacterium lividum*. *J Appl Microbiol.* v. 102, n. 4, p. 992-9, 2007.

RETTORI, D.; DURÁN, N. Production, extraction and purification of violacein: an antibiotic pigment produced by *Chromobacterium violaceum*. *World J Microbiol Biotechnol.* v. 14, p. 685–688, 1998.

THØGERSEN, M.S.; DELPIN, M.W.; MELCHIORSEN, J.; KILSTRUP, M.; MÅNSSON, M.; BUNK, B.; SPRÖER, C.; OVERMANN, J.; NIELSEN, K.F.; GRAM, L. Production of the bioactive compounds violacein and indolmycin is conditional in a maeA Mutant of *Pseudoalteromonas luteoviolacea* S4054 lacking the malic enzyme. *Front Microbiol.* v. 7, p. 01461, 2016. doi: 10.3389/fmicb.2016.01461.

VIJAY, K.; SHARMA, S.; PADIA, D. Recent research advances on *Chromobacterium violaceum*. *Asian Pac J Trop Med.* v. 10, n. 8, p. 744-752, 2017.

WON, N.; LEE, G.; KO, K.; OH, D.; NA, Y. H.; PARK, J. Identification of a bioactive compound, violacein, from *Microbulbifer* sp. isolated from a marine sponge *Hymeniacidon sinapium* on the west coast of Korea. *Microbiol Biotechnol Lett.* v. 45, n. 2, p. 124–132, 2017.