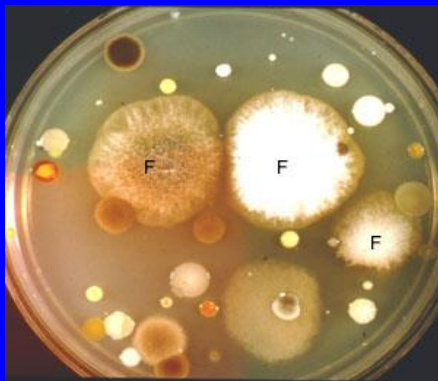
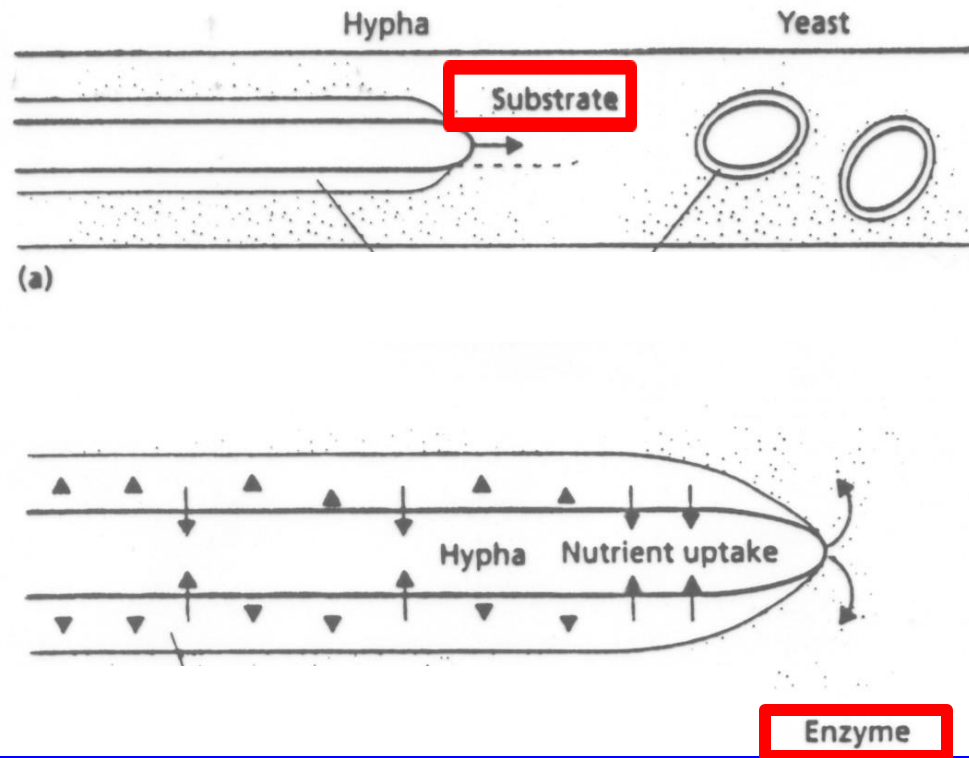


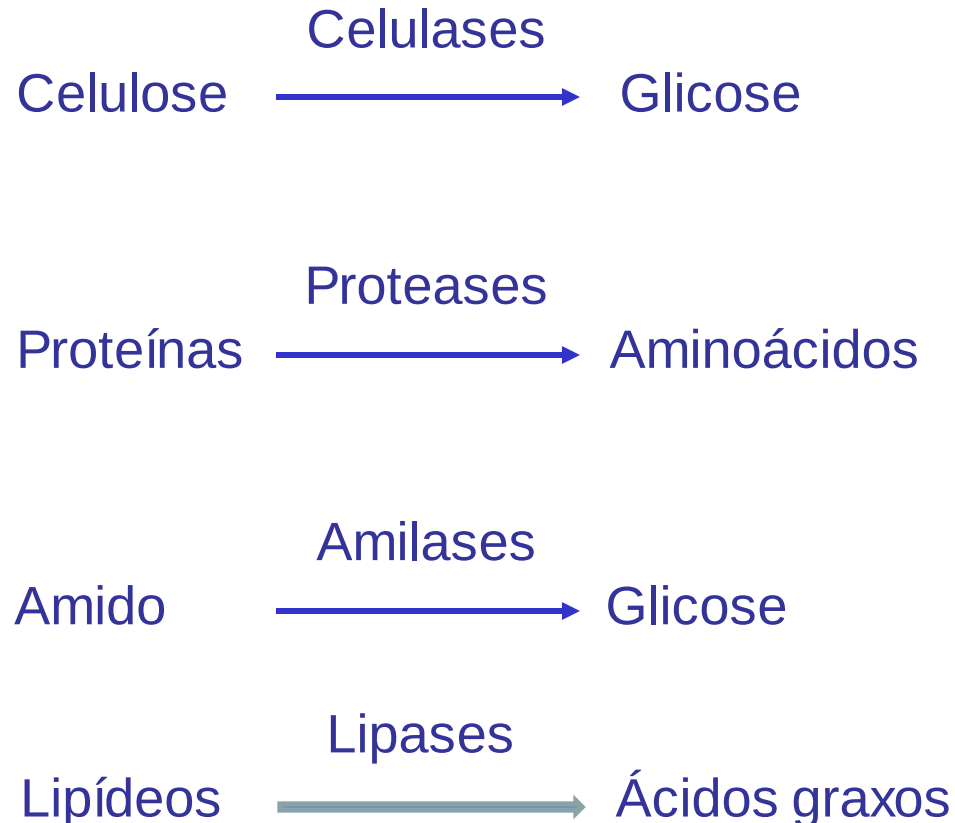
**METABOLISMO DE  
MICRORGANISMOS:  
FUNGOS E BACTÉRIAS**

## Crescimento de fungos e bactérias

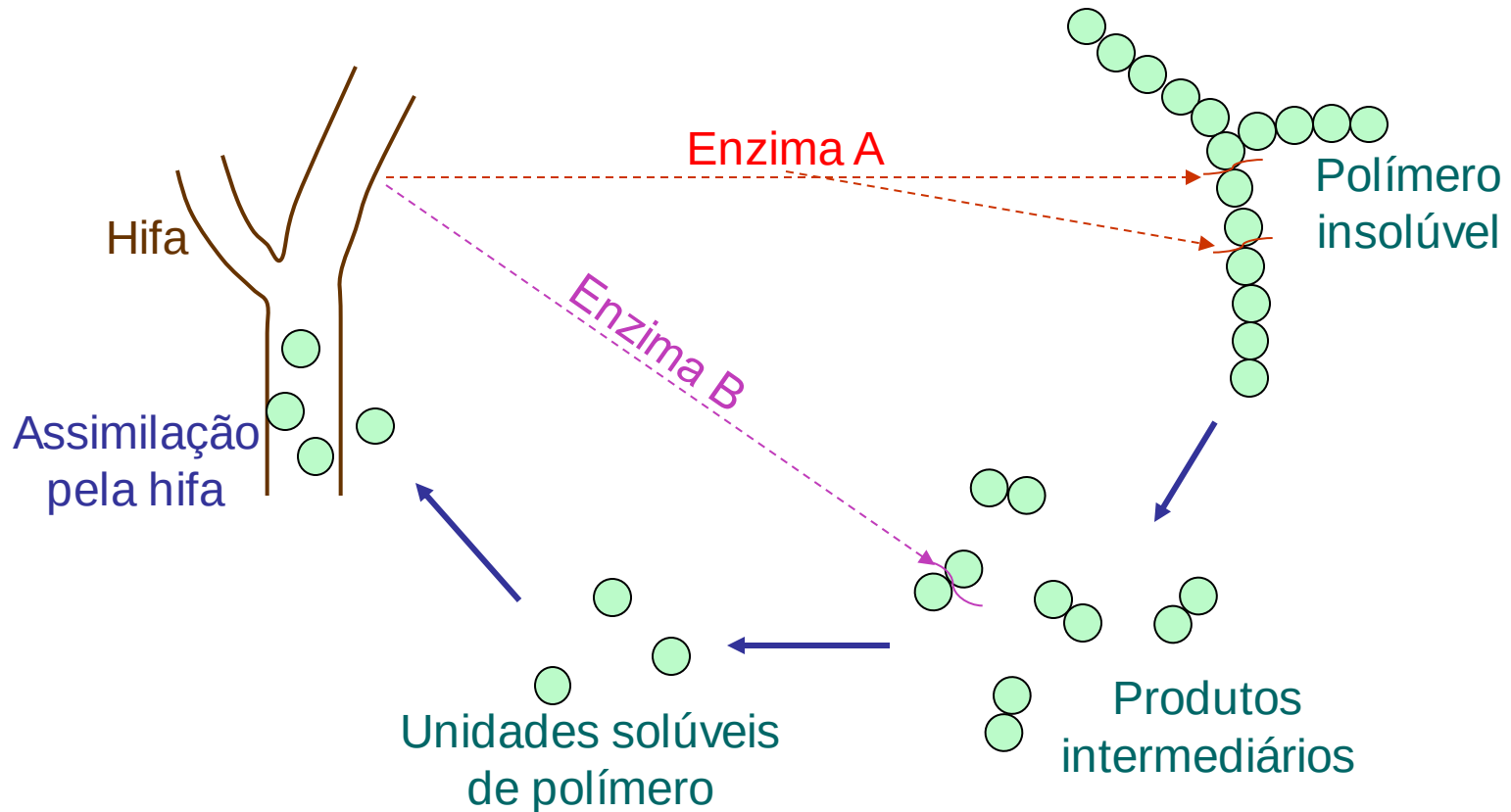


# EXOENZIMAS

**Enzimas extracelulares que degradam moléculas orgânicas complexas em moléculas simples assimiláveis pelo microrganismo**



# DIGESTÃO POR FUNGOS\*



\*Também válido para bactérias

## **METABOLISMO**

Soma total de todas as reações químicas que suportam a vida

## **CATABOLISMO**

(reações exergônicas – quebra)

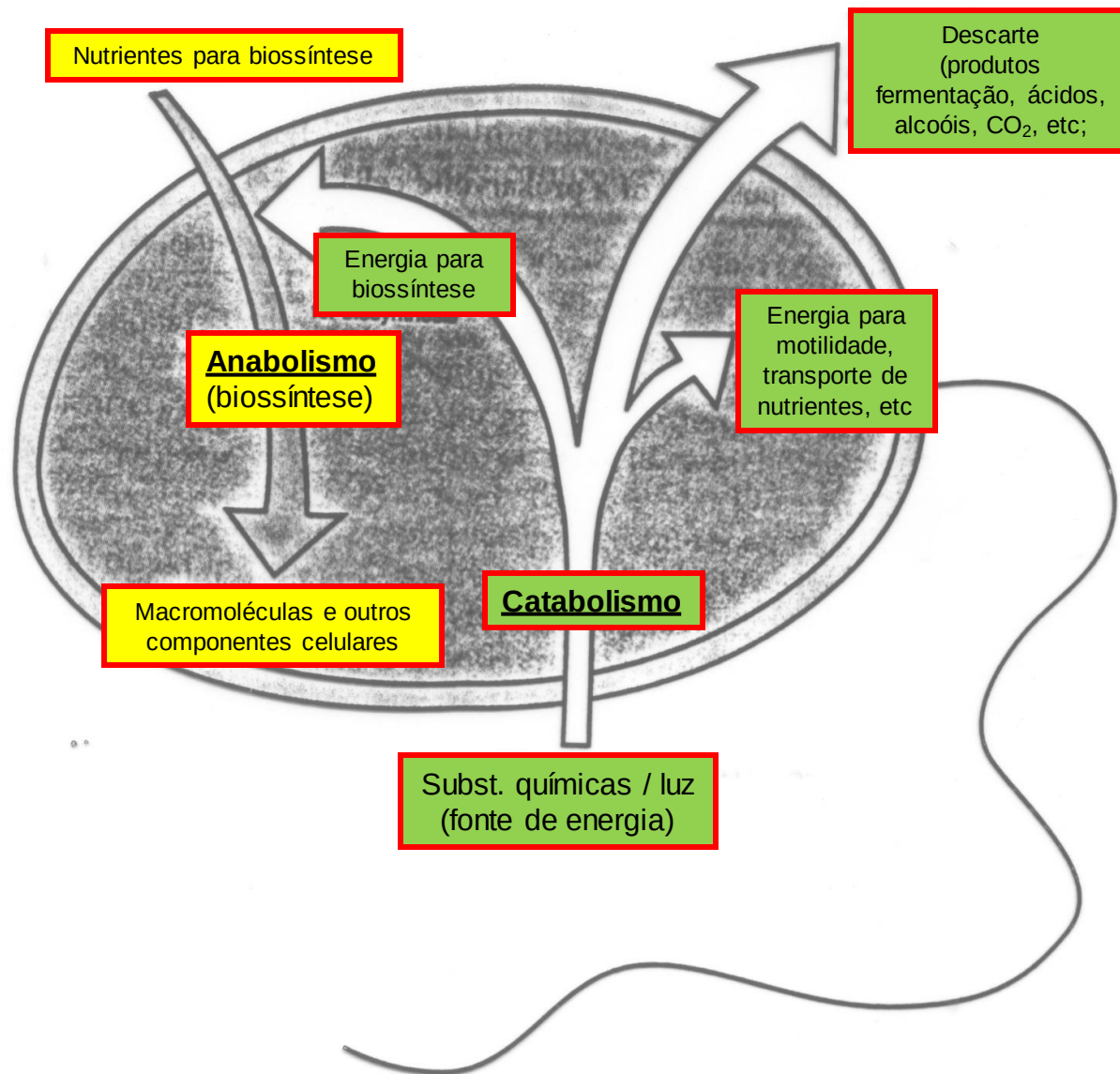
⇒ ATP, NADH, NADPH

## **ANABOLISMO**

(reações endergônicas – síntese)

⇒ Carboidratos, proteínas, etc...

# Visão simplificada do metabolismo celular



Toda a vida no planeta depende em última  
instância das atividades  
dos microrganismos !

“Unidade em bioquímica” – muitos dos  
processos bioquímicos que ocorrem  
nos microrganismos são  
essencialmente os mesmos em todas  
as formas de vida

**Metabolismo primário x Metabolismo secundário**

# **METABOLISMO PRIMÁRIO**

## **⇒ METABOLISMO DO CARBONO E ENERGÉTICO**

- Glicólise
- Fermentação
- Respiração
  - Ciclo do ácido cítrico (tricarboxílico)
  - Cadeia de transporte de elétrons
- Gliconeogênese

## **⇒ METABOLISMO DO NITROGÊNIO**

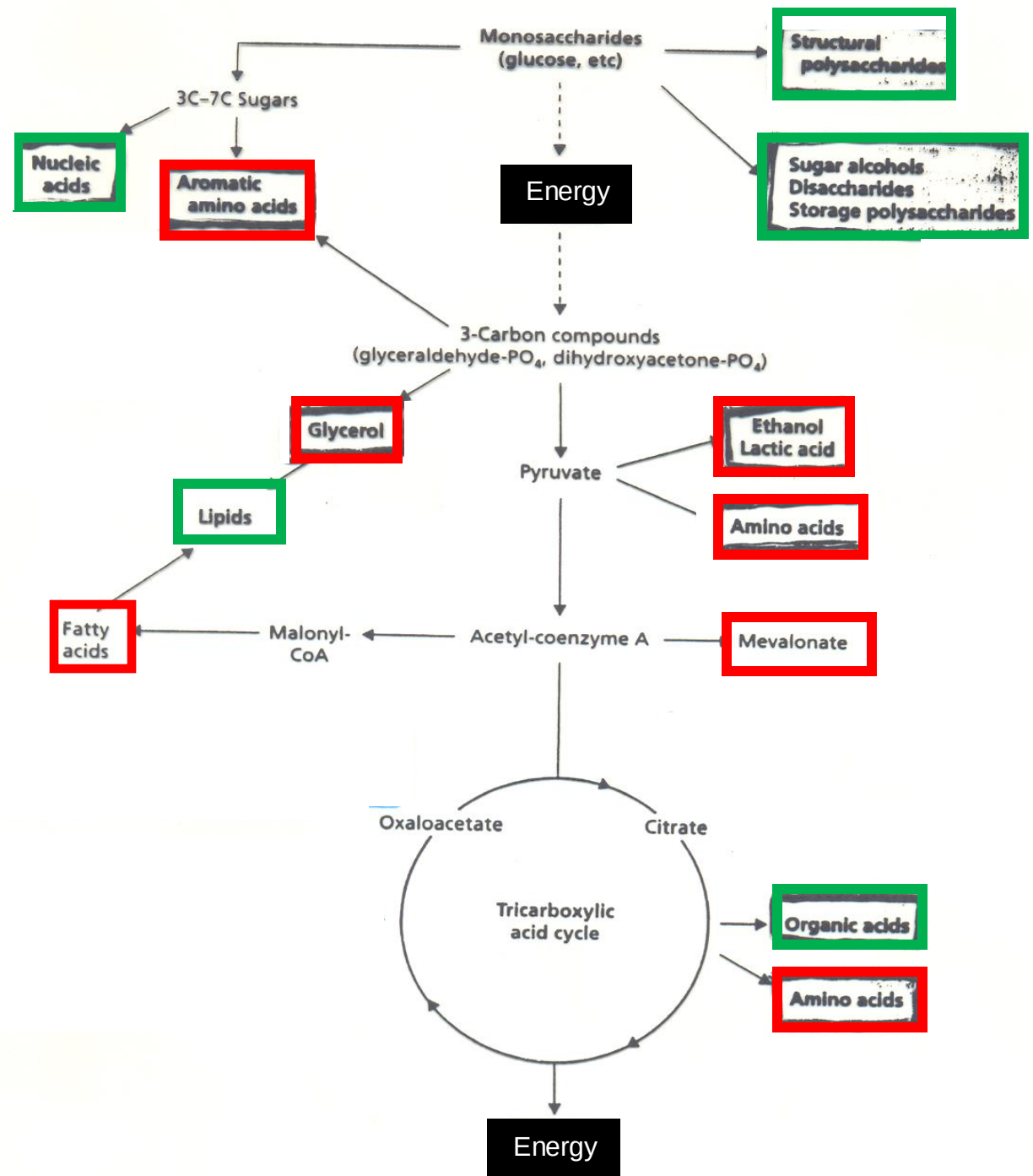
- Catabolismo do nitrogênio
- Anabolismo do nitrogênio
  - Assimilação de amônia
  - Biosíntese de amino ácidos
  - Biosíntese de nucleotídeos

## **⇒ SÍNTESE DE MACROMOLÉCULAS**

- DNA
- RNA
- Proteínas
- Polissacarídeos
  - Quitina
  - $\beta$ -Glucanas
  - Glicogênio



# METABOLISMO PRIMÁRIO



Caminhos metabólicos  
nos fungos

# METABÓLITOS PRIMÁRIOS

- Função conhecida
  - estrutura das hifas
  - metabolismo energético
  - regulação do metabolismo
- Intermediários na biossíntese de compostos
- Ampla ocorrência na natureza

# METABOLISMO PRIMÁRIO

## Fermentação alcoólica / lática

⇒ METABOLISMO DO CARBONO E ENERGÉTICO

- Glicólise

- Fermentação

- Respiração

  - Ciclo do ácido cítrico  
(tricarboxílico)

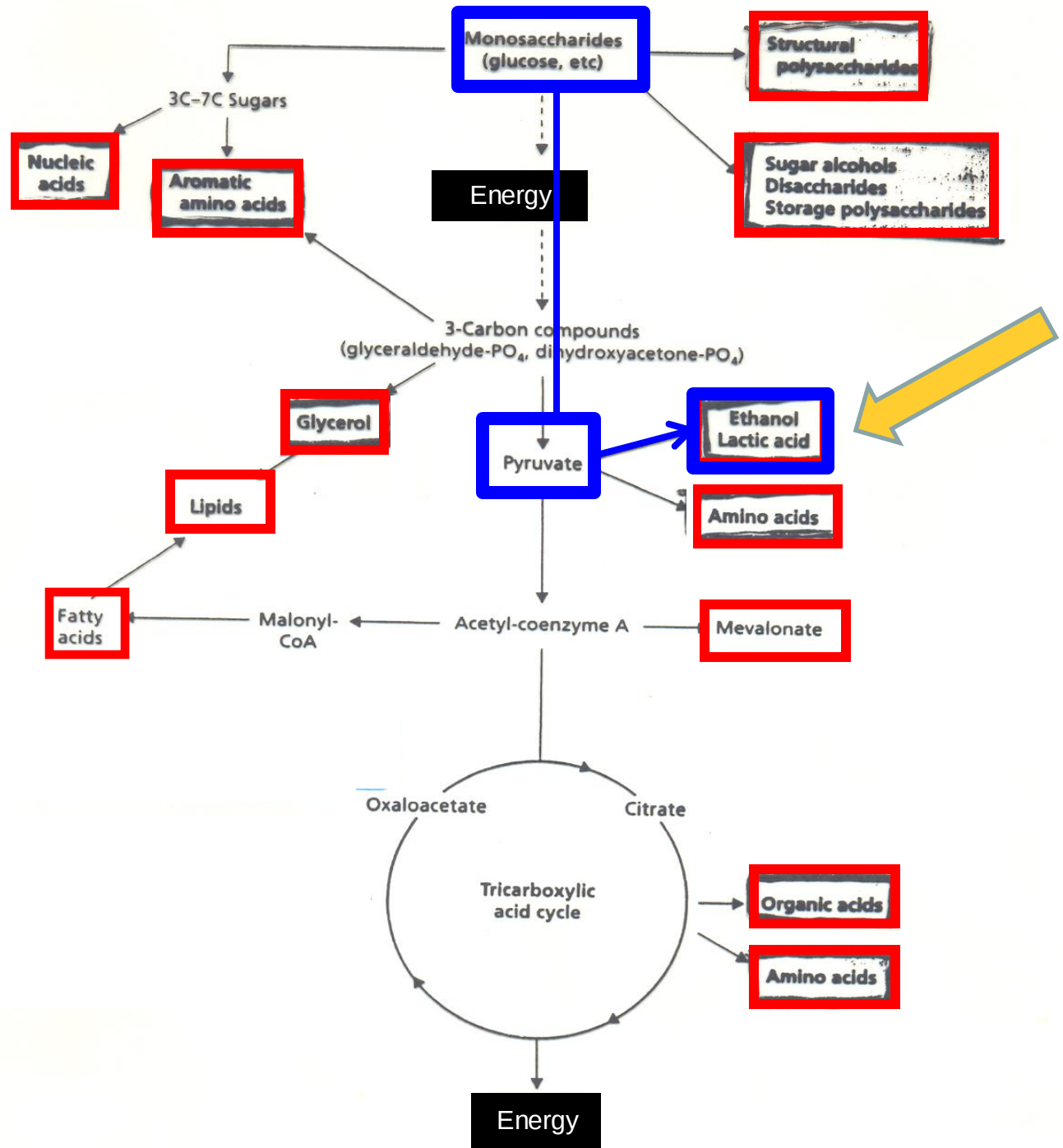
  - Cadeia de transporte de elétrons

- Gliconeogênese

**METABOLISMO  
PRIMÁRIO**

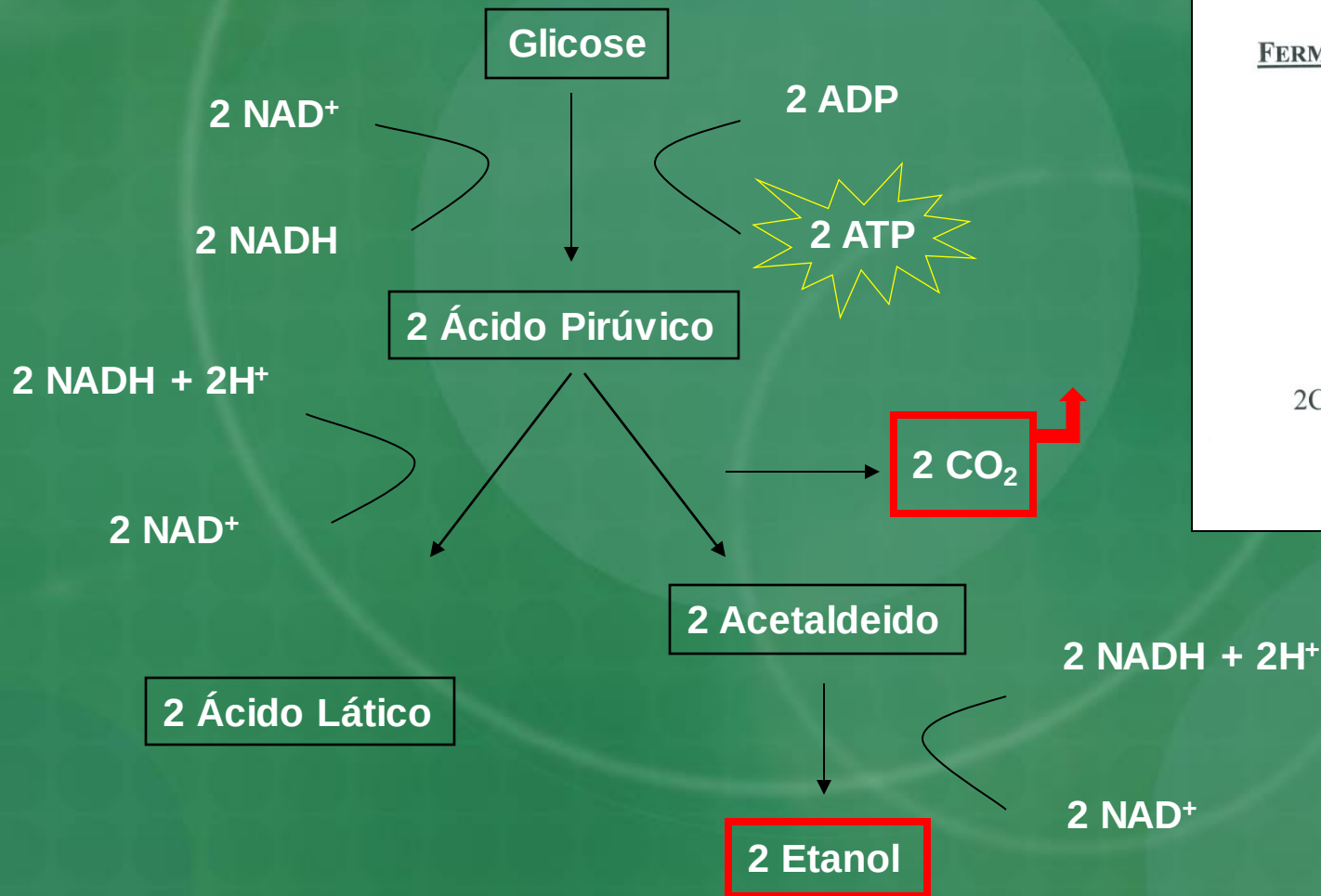
**Fermentação  
alcoólica /  
lática**

Caminhos metabólicos  
nos fungos

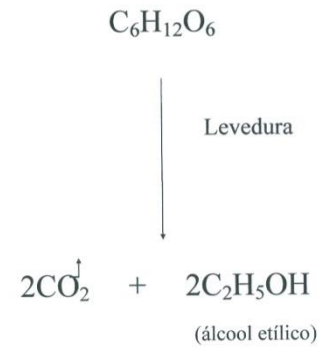


# Fermentação Alcoólica

(Degradação parcial, anaeróbia, de glicose a  $\text{CO}_2$  e etanol)



## FERMENTAÇÃO ALCOÓLICA



# Fermentação alcoólica

a) Degradação parcial, anaeróbia, de glicose a  $\text{CO}_2$  e etanol

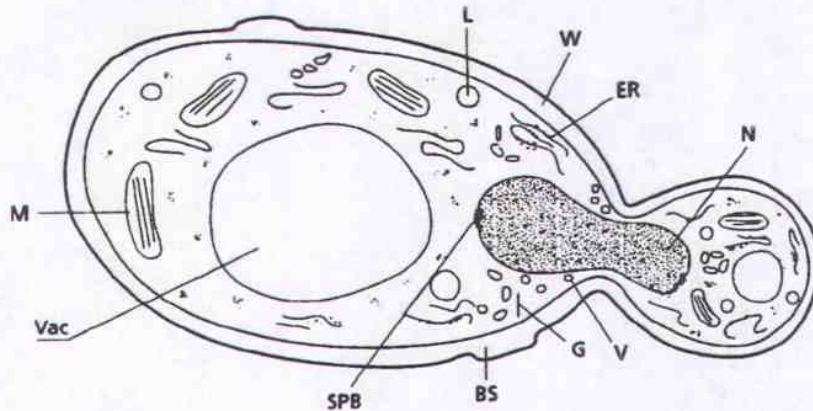


b) Agente: levedura *Saccharomyces cerevisiae*

c) Substratos: Polissacarídeos

d) Produtos: Vinhos (polissacarídeos de frutas)  
Cervejas (polissacarídeos de cereais)  
Pão

## Levedura *Saccharomyces cerevisiae*



- Representação diagramática da levedura *Saccharomyces cerevisiae* (cerca de  $5\mu\text{m}$ ). W – parede celular; Vac – vacúolo central; BS – cicatriz de brotamento; M- mitocôndrio; L- corpúsculo de lipídeo; G – aparelho de Golgi; ER – retículo endoplasmático; V – vesícula; SPB – “spindle-pole body” equivalente ao centríolo em outros eucariotos; N – núcleo. Adaptado de Deacon (1997).



Formas leveduriformes não são fundamentalmente diferentes das hifas – apenas representam uma forma de crescimento diferente

## Produção de álcool

Fonte de carboidratos complexos  
(milho, beterraba, batata, uva)

Enzimas (cevada, fungos)

Açúcares fermentáveis simples

Enzimas (levedura)





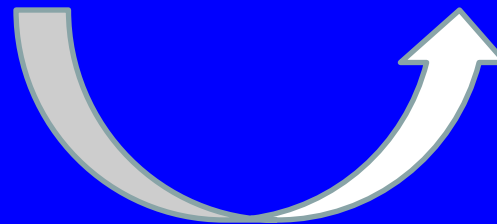
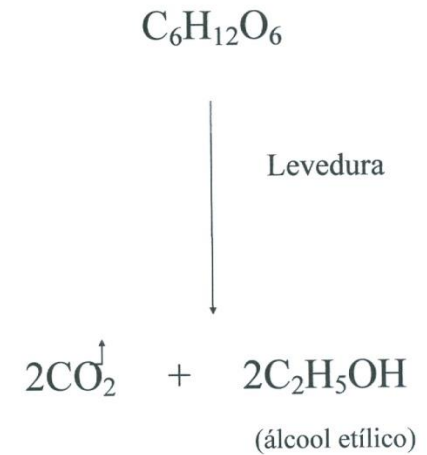
## Cerveja

Cevada (amido) + H<sub>2</sub>O  
↓  
Hidrólise do amido  
↓  
Filtração  
↓  
Aquecimento com lúpulo  
↓  
Fermentação

## Sakê

Arroz + *Aspergillus*  
↓  
Hidrólise do amido  
↓  
Fermentação  
(Sacarificação)

## FERMENTAÇÃO ALCOÓLICA



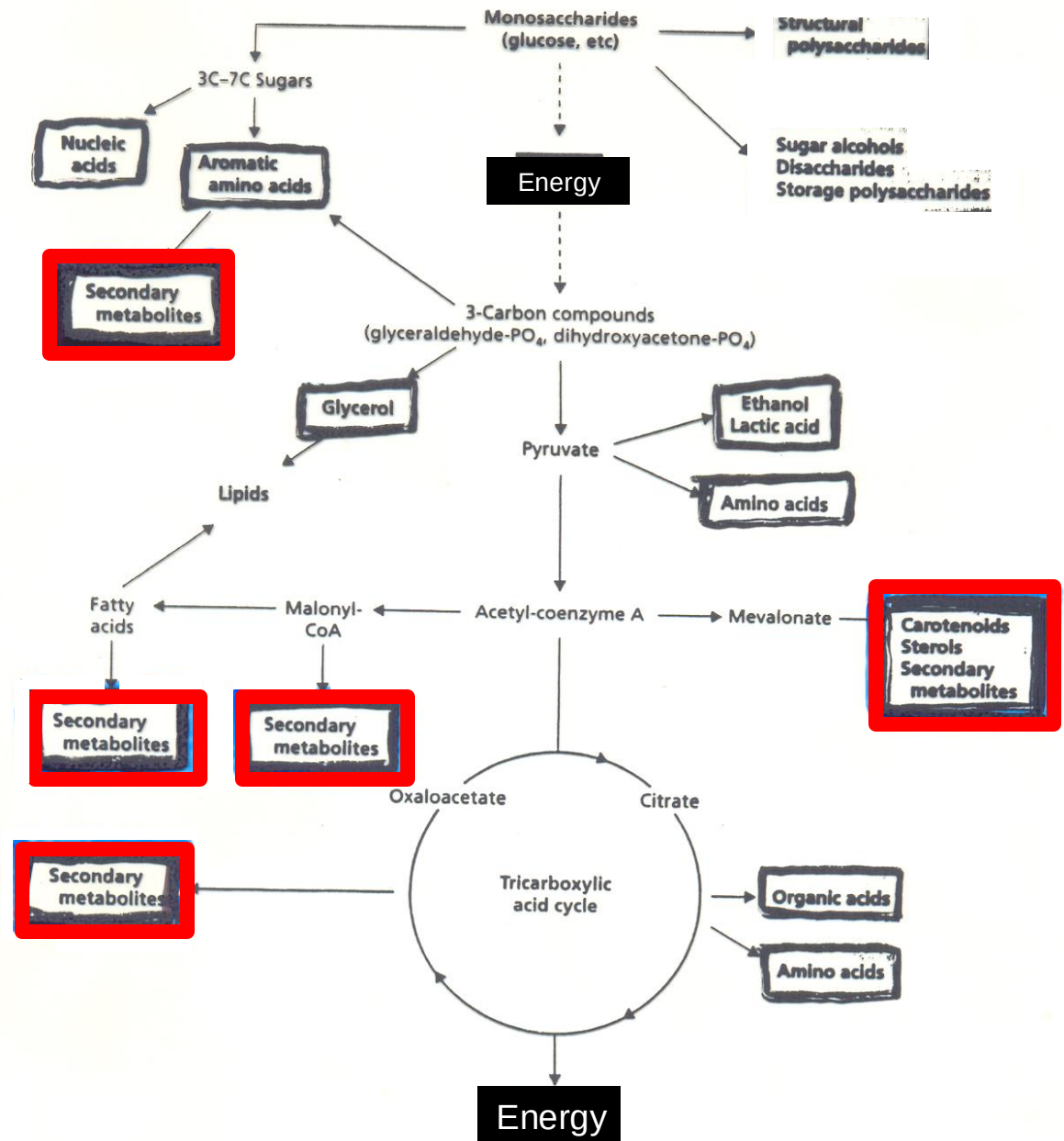
**METABOLISMO**

**SECUNDÁRIO**

# METABOLISMO SECUNDÁRIO

## Metabólitos secundários

Derivam-se a  
partir de  
diferentes  
intermediários  
do  
metabolismo  
primário



**Fig. 6.1** Overview of the basic metabolic pathways of fungi, showing how the main energy-yielding pathways

(spine of the diagram) provide the precursors for products used in growth and biosynthesis (boxes).

# **METABOLISMO SECUNDÁRIO**

1) Antibióticos

2) Toxinas

3) Pigmentos

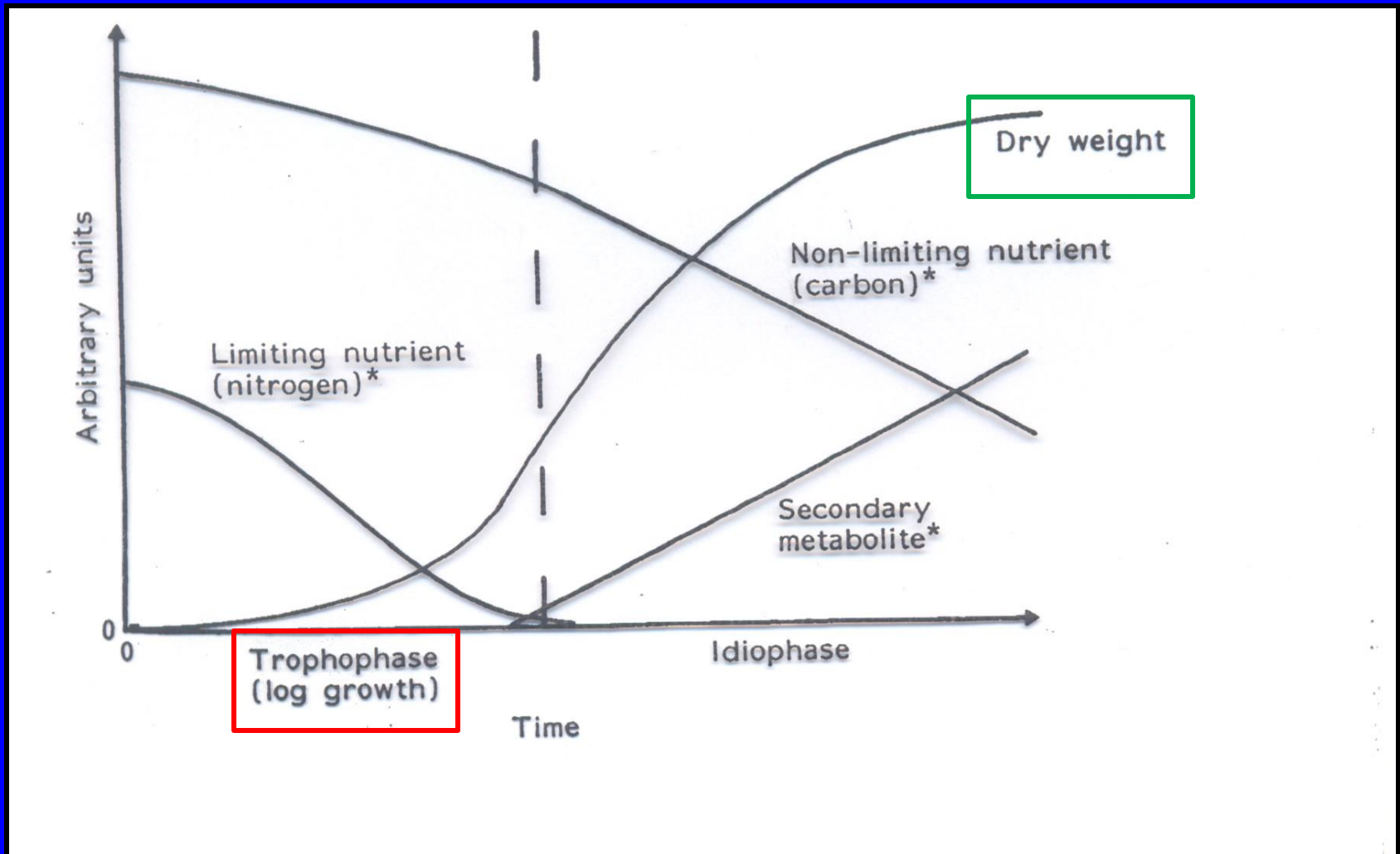
4) Hormônios

# METABÓLITOS SECUNDÁRIOS

- Frequentemente sem função conhecida
- Ocorrência restrita a poucas espécies ou gêneros
- Normalmente produzidos após a paralisação do crescimento

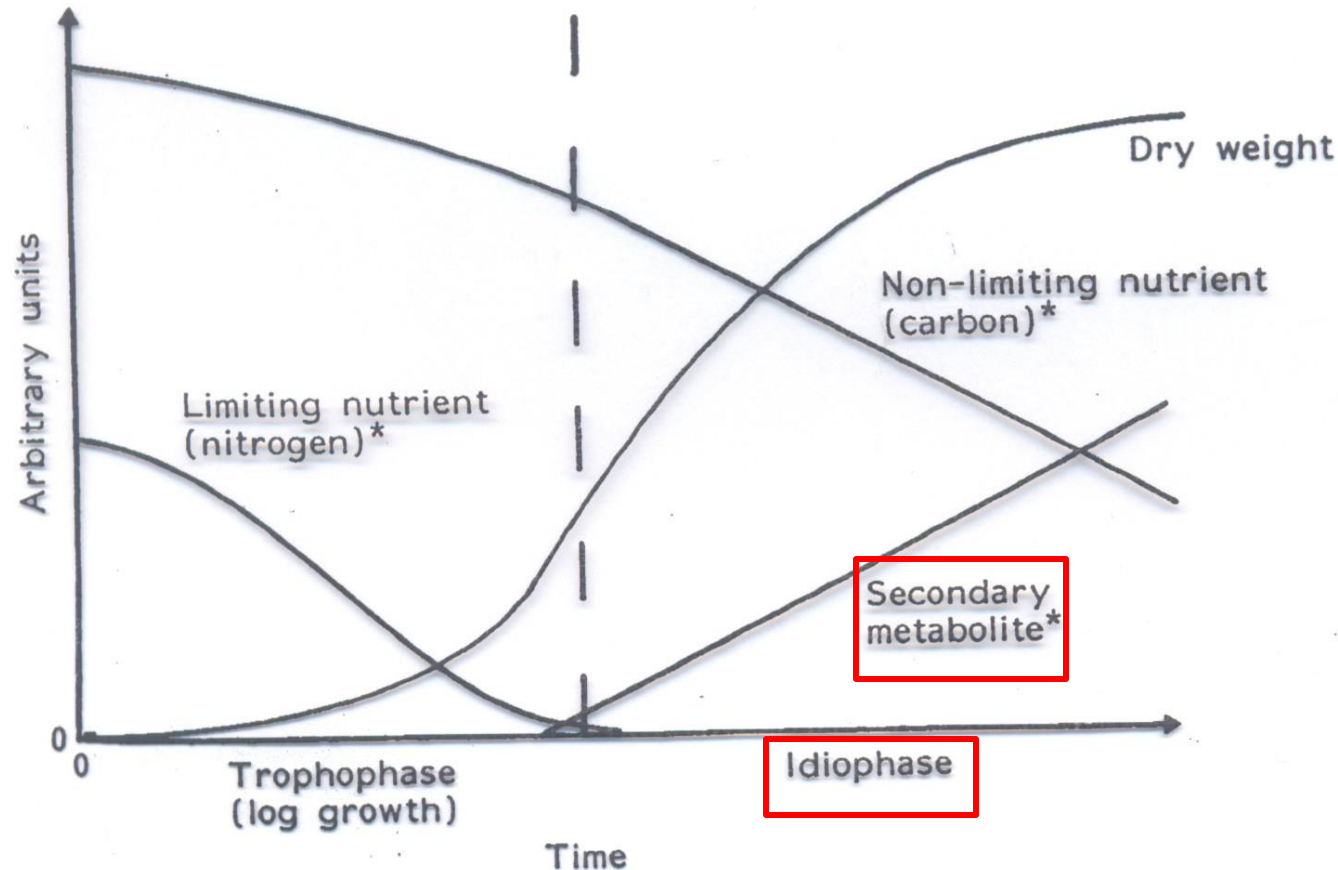
“Um metabólito secundário não é essencial para o crescimento vegetativo de um microrganismo em cultura pura”

## Crescimento de um fungo filamentoso em meio de cultivo líquido



Trofofase – “feeding phase” – caracterizada pelo metabolismo primário / crescimento

## Crescimento de um fungo filamentoso em meio de cultivo líquido

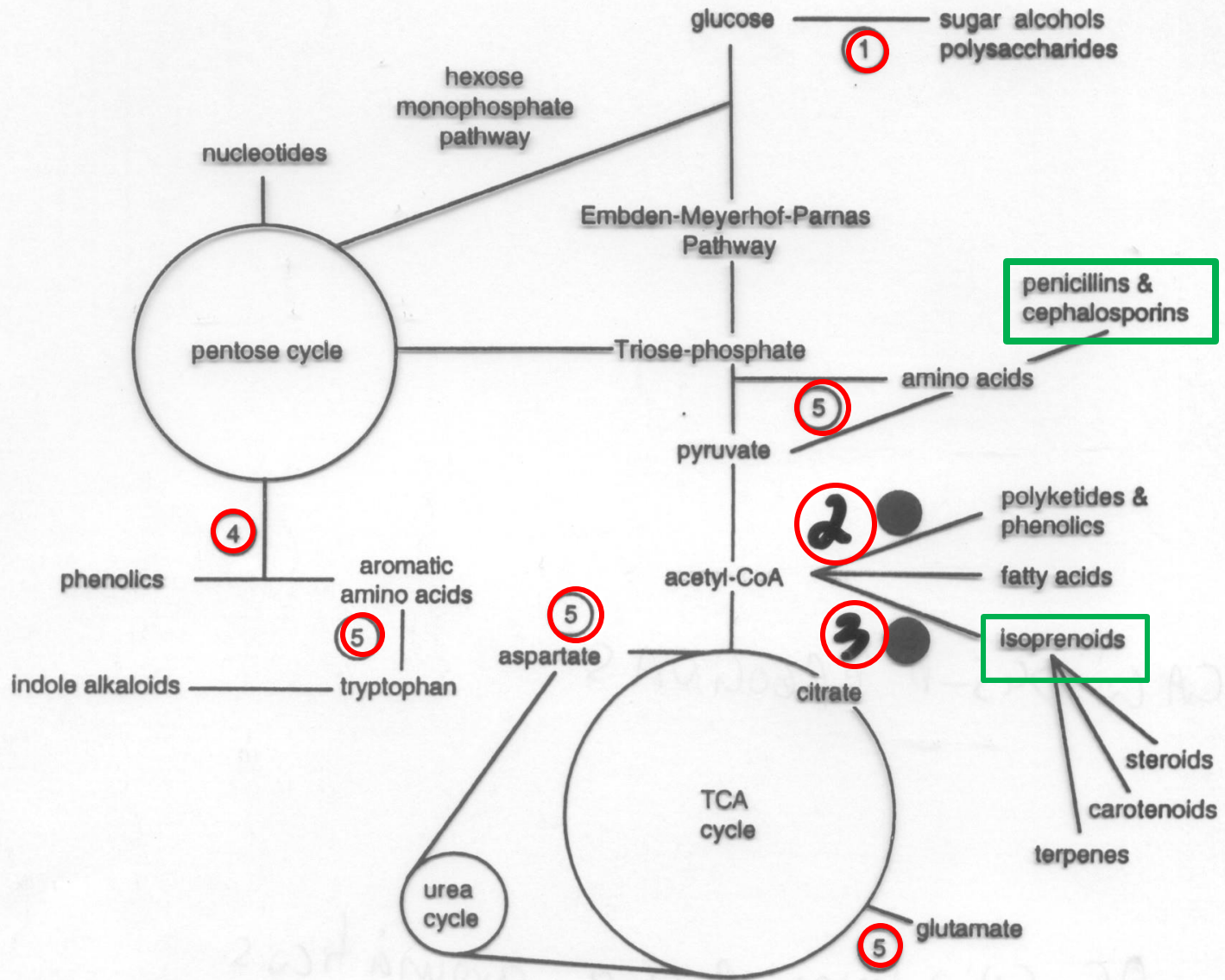


The increase in dry weight during idiophase does not mean an equivalent increase in protoplasm; it is almost certain that increase is due to carbon incorporated into storage material.

Idiophase – declínio da taxa de crescimento / início da reprodução /  
produção de metabólitos secundários

## Metabólitos secundários

Derivam-se a partir de diferentes intermediários do metabolismo primário



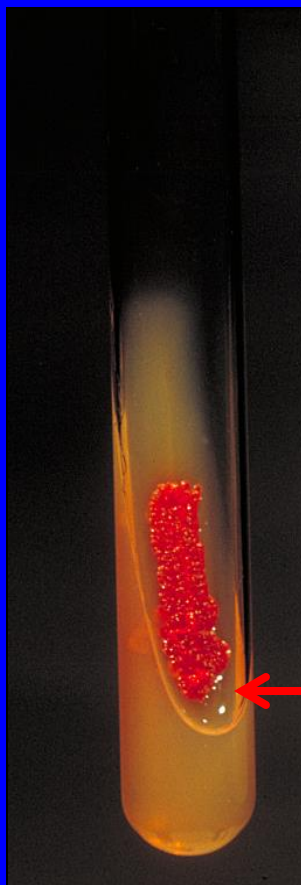
**Figure 1.** Interrelationships of metabolic pathways in primary and secondary metabolism. The principal pathways of secondary metabolism are numbered as follows: (1) glucose-derived metabolites; (2) acetate-malonate pathway; (3) mevalonic acid pathway; (4) shikimic acid pathway; and (5) amino acid-derived pathways.



# 1) ANTIBIÓTICO

Produto metabólico de um organismo que é prejudicial ou inibidor para certos microrganismos, em concentrações muito pequenas.

(Peczar/Reid/Chan, 1981)



**Tabela 10.1 – Origem dos principais antibióticos**

| <i>Microorganismos<br/>Produtores</i> | <i>Antibióticos</i>                                                                                                                 |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Penicillium</i>                    | penicilinas                                                                                                                         |
| <i>Cephalosporium</i>                 | cefalosporinas                                                                                                                      |
| <i>Streptomyces</i>                   | estreptocimina, neomicina,<br>canamicina, tobramicina,<br>cloranfenicol, eritromicina,<br>rifampicina, vancomicina,<br>tienamicina, |
| <i>Micromonospora</i>                 | gentamicina, sisomicina                                                                                                             |
| <i>Bacillus</i>                       | polimixinas, bacitracina                                                                                                            |
| <i>Chromobacterium</i>                | aztreonam                                                                                                                           |

# ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÂMICOS

☞ Penicilinas, cefalosporinas

☞ *Penicillium chrysogenum*

☞ *Acremonium chrysogenum* (*Cephalosporium acremonium*)

☞ Membros do genero de procariotos *Streptomyces*

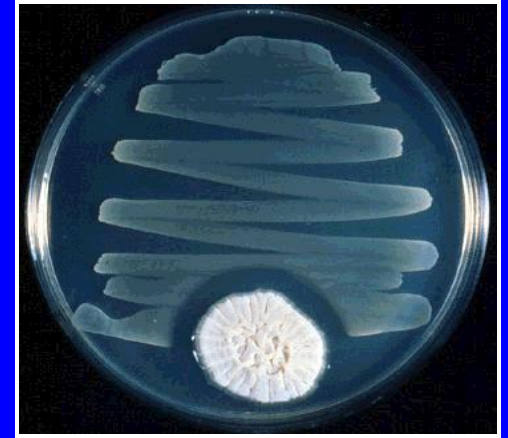


<http://en.wikipedia.org/wiki/Acremonium>



# PENICILINAS

- Isoladas por Fleming em 1929 - *Penicillium notatum*
- Seletivas para bactérias gram-positivas, diplococos gram-negativos (*Neisseria*)
- Núcleo básico da molécula: Ácido 6-amino penicilânico
- As diferentes penicilinas se diferenciam através das cadeias laterais

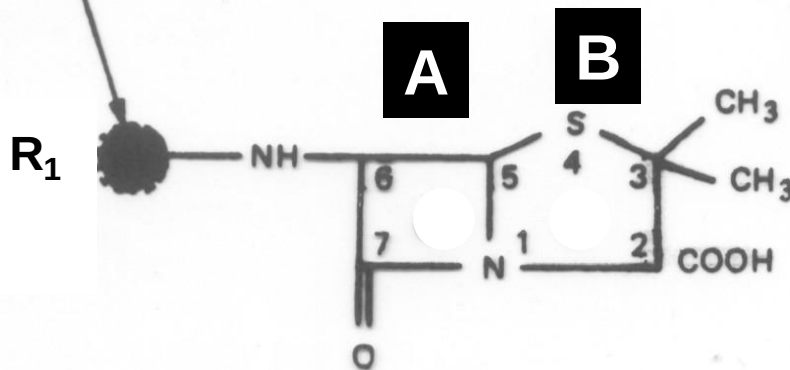


*Penicillium notatum*, produtor de penicilina, inibindo a bactéria *Bacillus subtilis*



# Ácido 6-amino-penicilânico

Cadeia lateral

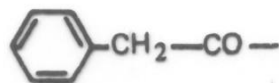


O ácido 6-amino-penicilânico é comum a todas as penicilinas, que se diferenciam pelo tipo de cadeia lateral que substitui um dos átomos de hidrogênio do grupo amino na posição 6. As penicilinas podem ser naturais ou semi-sintéticas. São chamadas naturais as penicilinas integralmente obtidas das culturas de *Penicillium* e semi-sintéticas, as penicilinas cujas cadeias laterais são adicionadas ao ácido penicilânico, no laboratório. Este ácido é normalmente obtido pela remoção enzimática da cadeia lateral das penicilinas naturais.

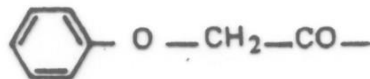
A – anel  $\beta$ -lactâmico

B – anel tiazolidínico

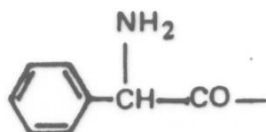
## Cadeias laterais de algumas penicilinas



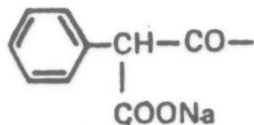
Benzil-penicilina (penicilina G)



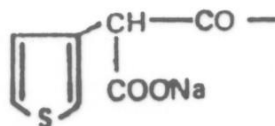
Fenoxi-metil penicilina (penicilina V)



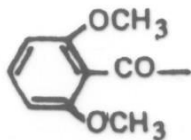
Ampicilina



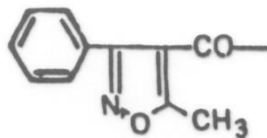
Carbenicilina



Ticarcilina

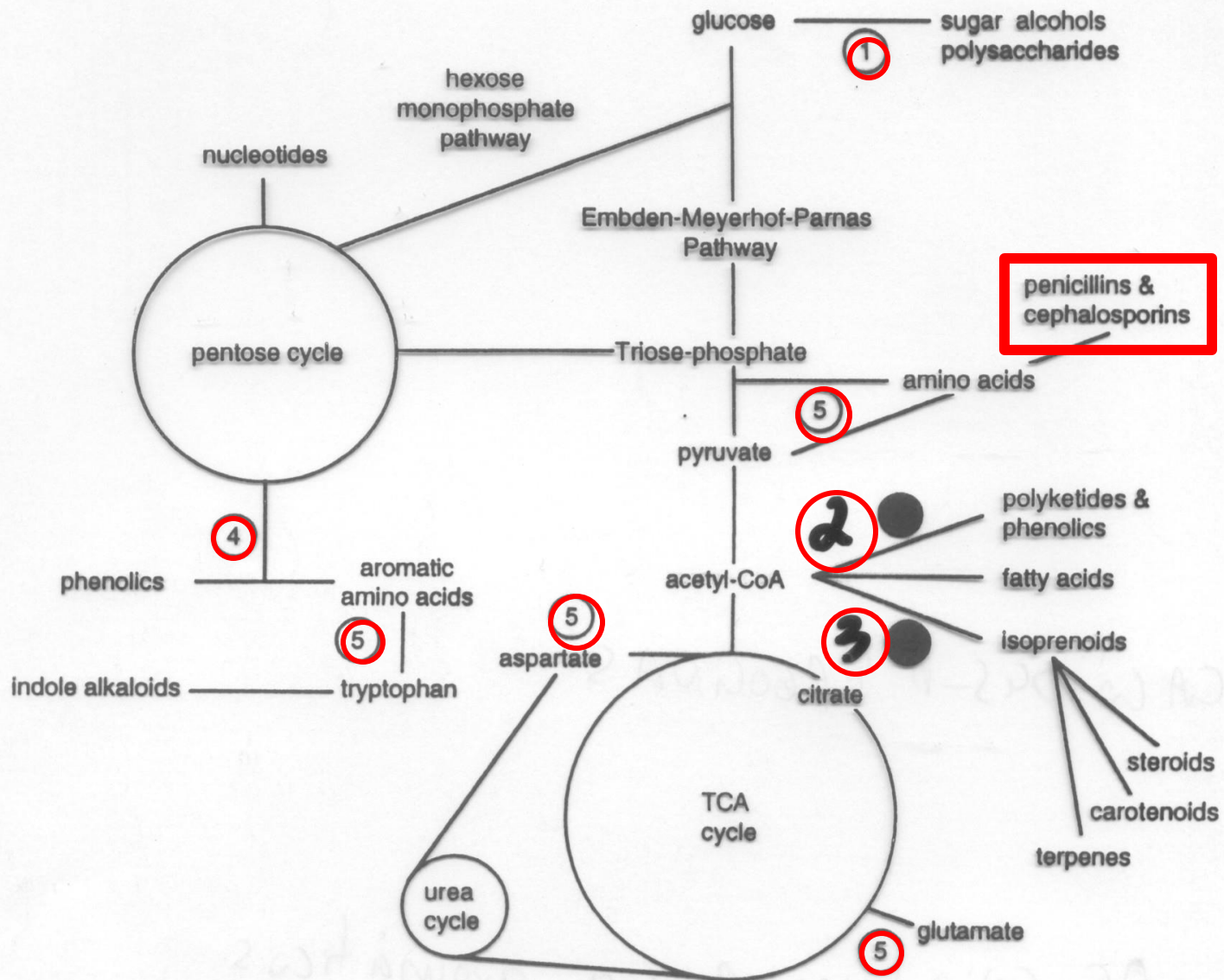


Meticilina



Oxacilina

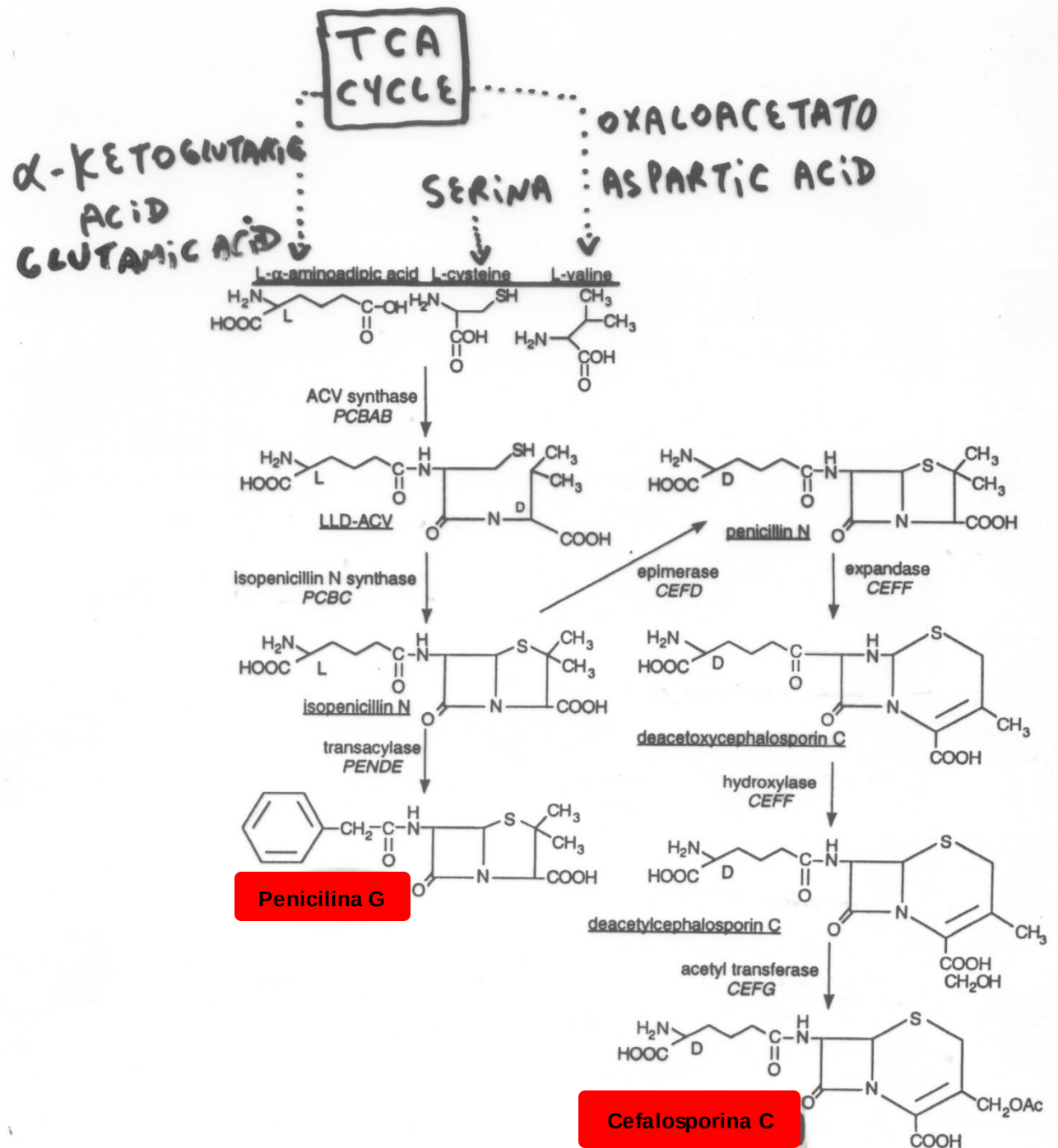




**Figure 1.** Interrelationships of metabolic pathways in primary and secondary metabolism. The principal pathways of secondary metabolism are numbered as follows: (1) glucose-derived metabolites; (2) acetate-malonate pathway; (3) mevalonic acid pathway; (4) shikimic acid pathway; and (5) amino acid-derived pathways.

# $\beta$ -Lactâmicos Caminho biossintese

Os nomes das enzimas e dos respectivos genes estão indicados



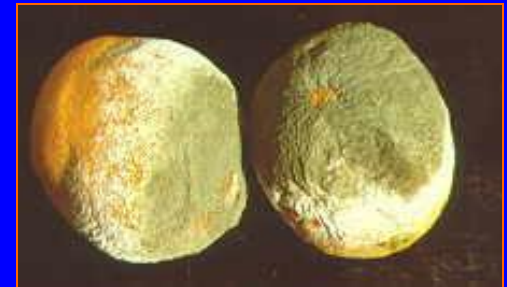


## 2) TOXINAS

Compostos que causam uma condição patológica em algum hospedeiro, planta ou animal

Pode envolver:

- Invasão do hospedeiro pelo fungo (parasitismo)
- Ingestão do fungo ("mushroom poisoning"; micetismo)
- Ingestão de produtos sobre os quais o fungo cresceu ("food poisoning"; micotoxicose)
- Respostas alérgicas

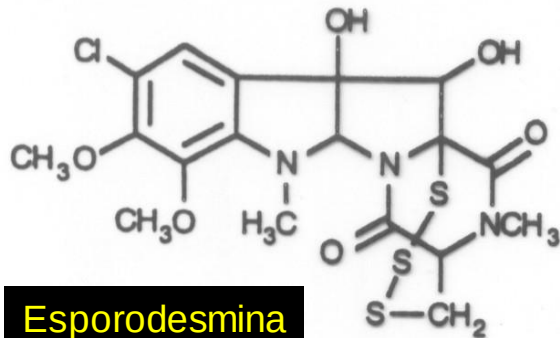


# TOXINAS - NATUREZA QUÍMICA\*

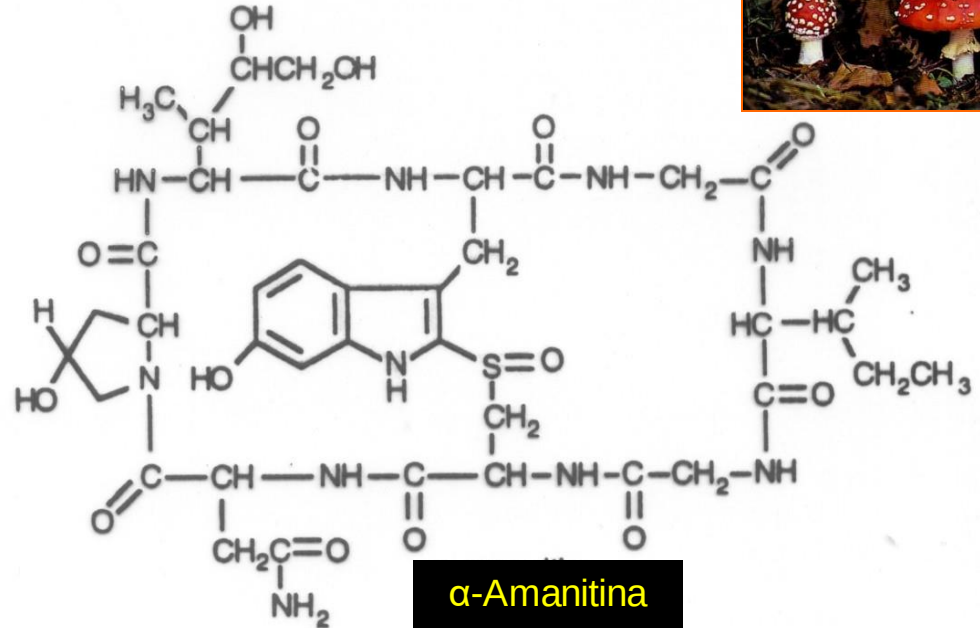
| <u>TOXINA</u>   | <u>COMPOSIÇÃO/<br/>C. METABOL.</u> | <u>FUNGO</u>                        | <u>AGRUPAMENTO</u>   |
|-----------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| → Esporodesmina | Trp/Ala                            | <i>Aspergillus</i>                  | Micotoxina           |
| → Amatoxinas    | Peptídeo<br>cíclico (8 a.a.)       | <i>Amanita</i>                      | Cogumelo<br>venenoso |
| Toxina HC       | Peptídeo<br>cíclico (5 a.a.)       | <i>Helminthosporium</i>             | Fitopatógeno         |
| Aflatoxina      | Policetídeo                        | <i>Aspergillus</i>                  | Micotoxina           |
| - Zearalenona   | Policetídeo                        | <i>Fusarium</i>                     | Micotoxina           |
| - Fusicoccina   | Terpenóide                         | <i>Fusicoccum</i>                   | Fitopatógeno         |
| Xantocilina     | Shiquímico                         | <i>Penicillium/<br/>Aspergillus</i> | Micotoxina           |

\*) Derivados de a.a. / fenóis, compostos aromáticos / terpenóides / polissacarídeos, glicoproteínas / reguladores de crescimento

## Esporodesmina e $\alpha$ -Amanitina



Esporodesmina  
(*Aspergillus* sp)



**$\alpha$ -Amanitina**  
(*Amanita* sp)



### Esporodesmina - (trp/ala) - fotossensibilização

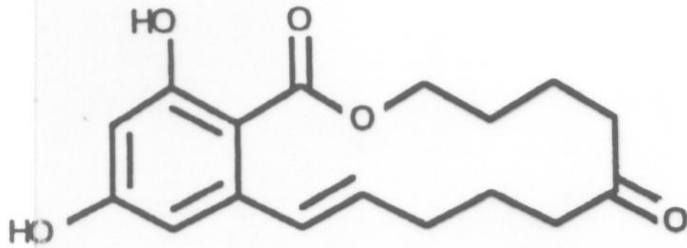
$\alpha$ -Amanitina – (peptídeo cíclico – 8 a.a.) – inibidor RNA polimerase (mRNA)

# TOXINAS - NATUREZA QUÍMICA\*

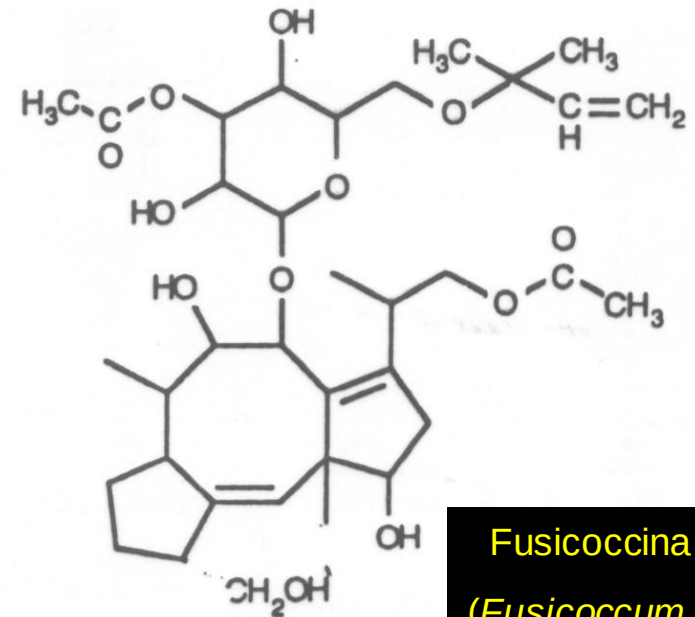
| <u>TOXINA</u>                                                                                  | <u>COMPOSIÇÃO/<br/>C. METABOL.</u> | <u>FUNGO</u>                        | <u>AGRUPAMENTO</u>   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| - Esporodesmina                                                                                | Trp/Ala                            | <i>Aspergillus</i>                  | Micotoxina           |
| - Amatoxinas                                                                                   | Peptídeo<br>cíclico (8 a.a.)       | <i>Amanita</i>                      | Cogumelo<br>venenoso |
| Toxina HC                                                                                      | Peptídeo<br>cíclico (5 a.a.)       | <i>Helminthosporium</i>             | Fitopatógeno         |
| Aflatoxina                                                                                     | Policetídeo                        | <i>Aspergillus</i>                  | Micotoxina           |
|  Zearalenona  | Policetídeo                        | <i>Fusarium</i>                     | Micotoxina           |
|  Fusicoccina | Terpenóide                         | <i>Fusicoccum</i>                   | Fitopatógeno         |
| Xantocilina                                                                                    | Shiquímico                         | <i>Penicillium/<br/>Aspergillus</i> | Micotoxina           |

\*) Derivados de a.a. / fenóis, compostos aromáticos / terpenóides / polissacarídeos, glicoproteínas / reguladores de crescimento

## Zearalenona e Fusicoccina



Zearalenona  
(*Fusarium* sp)



Fusicoccina A  
(*Fusicoccum* sp)

Zearalenona - (policetídeo) – atividade estrogênica em animais

Fusicoccina A – (terpenóide) – translocada pelo xilema / aumenta o volume celular / altera abertura dos estômatos

## **IDENTIFICAÇÃO DE TOXINAS**

- 1) Produção da toxina em cultura pura
- 2) Bioensaio quantitativo \*
- 3) Fonte padrão de toxina para efeito de comparação (potência relativa)

---

\*) Importante para diferenciar a toxina de outros metabolitos



# Identificação de toxinas

## Postulados de Koch

### Bioensaios

- Animais - Alimentação / injeção – sobrevivência dos indivíduos
  - Testes derme – inflamação / necrose
- Plantas - Mancha folha (injúria + toxina = área necrótica)
  - Liberação de eletrólitos
  - Inibição do crescimento

# **FITOTOXINAS**

(Toxinas de fitopatógenos)

PRODUTOS QUÍMICOS DE FUNGOS E  
BACTÉRIAS, OS QUAIS MOSTRAM-SE  
“TÓXICOS”\* PARA PLANTAS SUPERIORES

---

\* Afetam o metabolismo da planta hospedeira,  
podendo causar a morte



# **FITOTOXINAS**

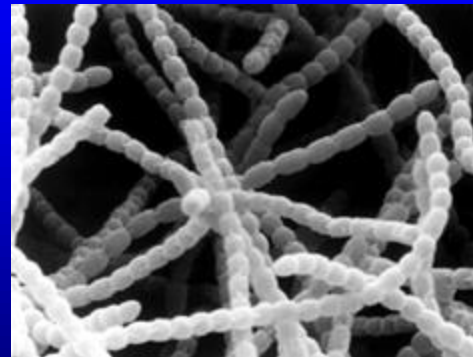
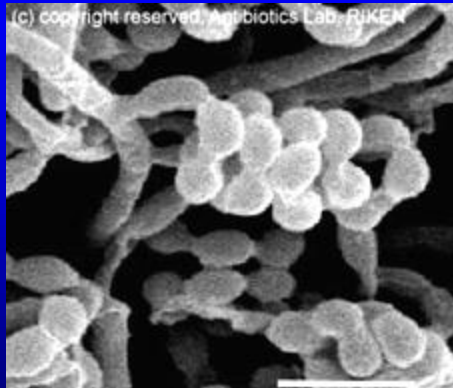
(Toxinas de fitopatógenos)

- Não agem sobre a integridade da parede celular
- Geralmente de baixo peso molecular
- “Móveis”
- Ativas em baixas concentrações
- Não exibem ação enzimática ou hormonal

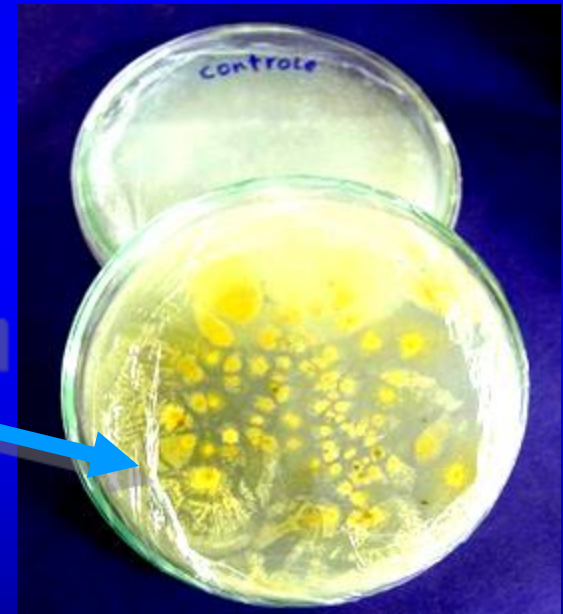
# Sarna comum – doença em batata



Agente causal – bactéria *Streptomyces* sp (*S. scabies* - mais comum)

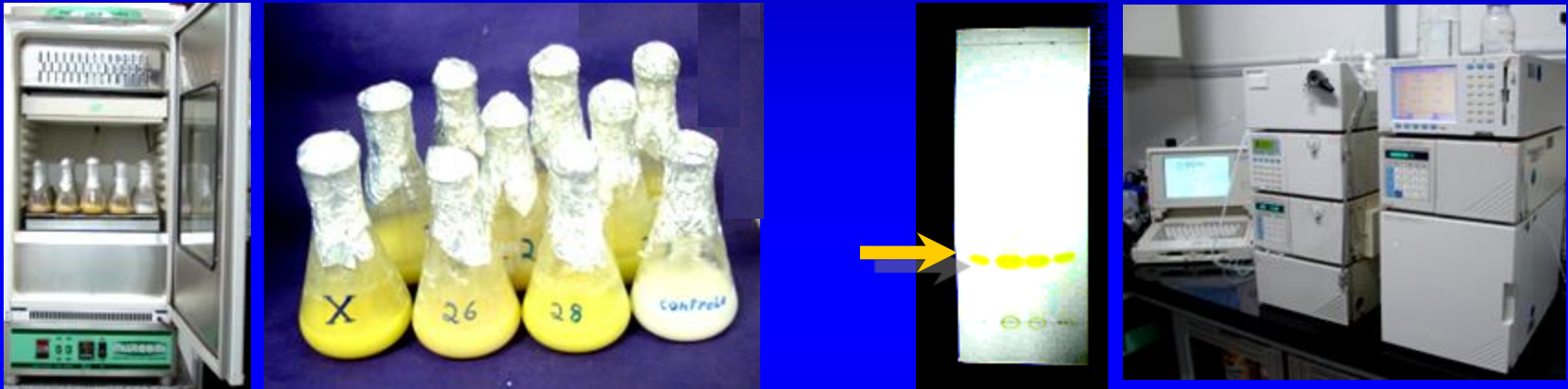


# Taxtomina A - fitotoxina



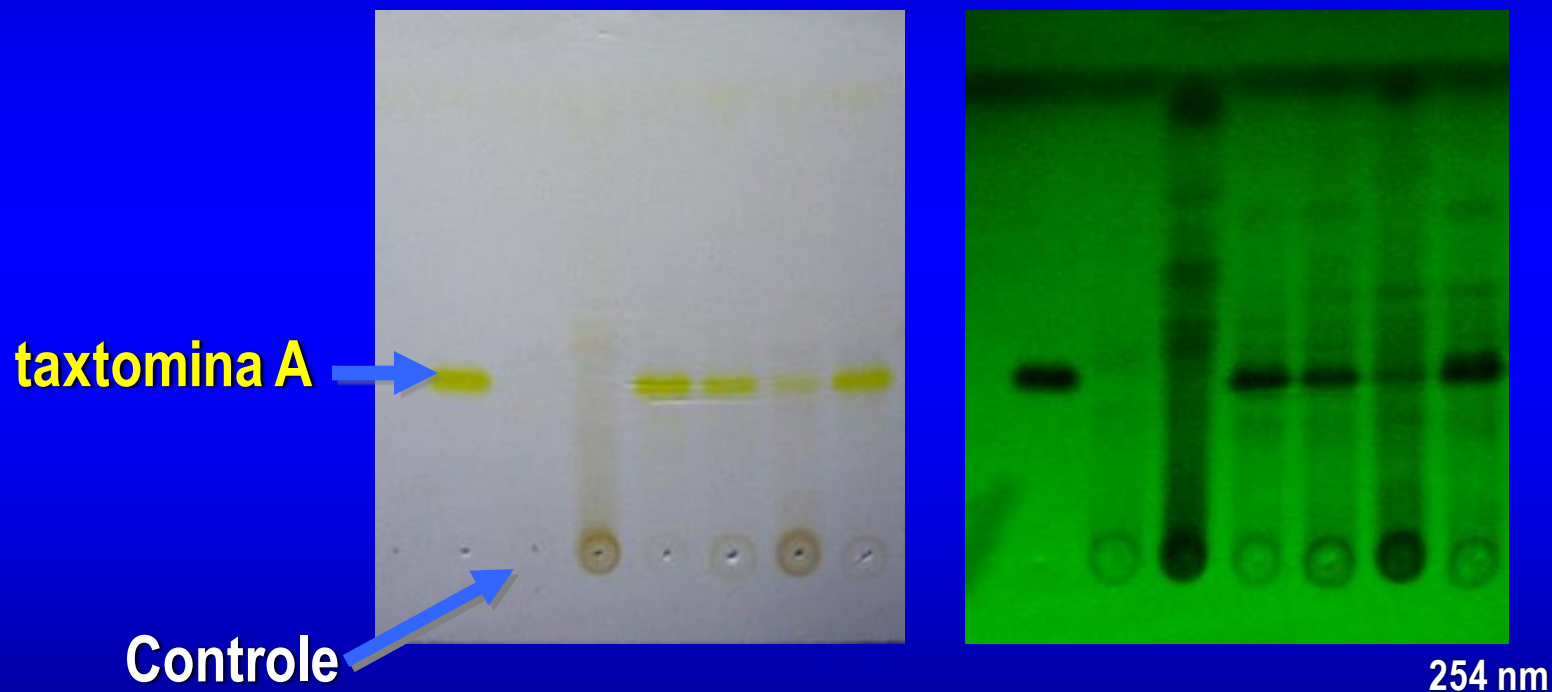
Importante para a colonização dos tecidos pela bactéria e manifestação dos sintomas da doença

# Produção da taxtomina



\*(HPLC – high performance liquid chromatography)

# Taxtomina A : Identificação



TLC = thin layer chromatography

# Taxtamina A : produção por diferentes isolados da bactéria

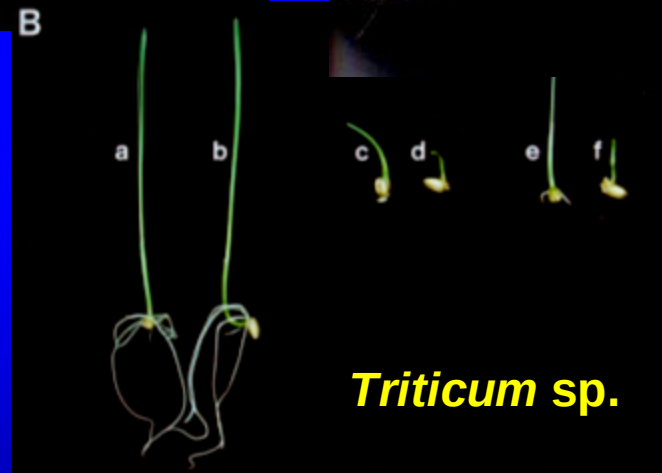
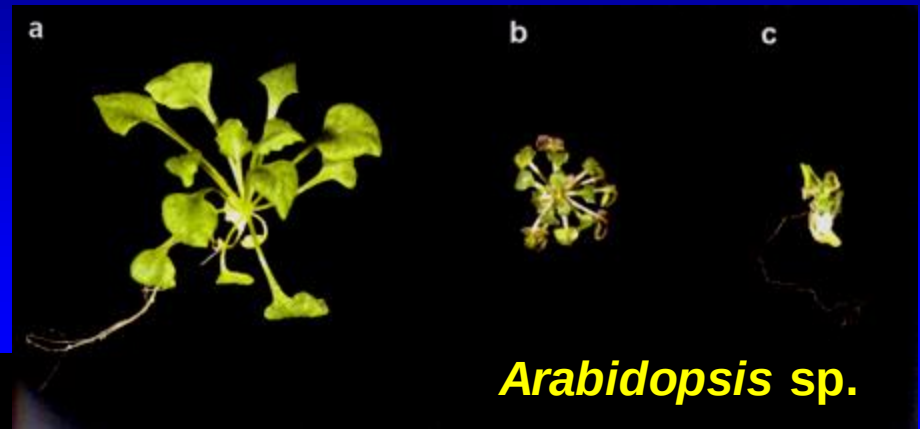
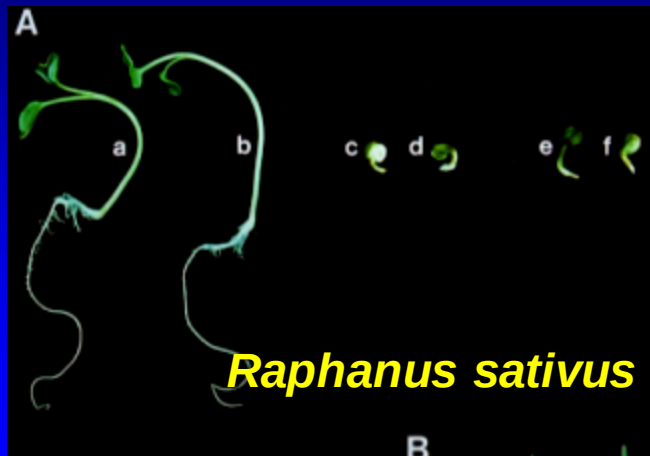


**16** – Altamente produtor

**79** – Intermediário

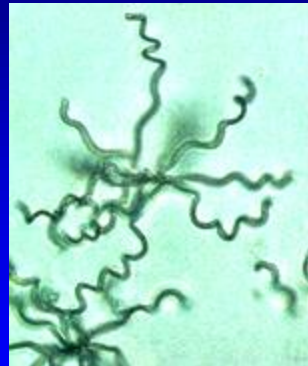
**26** – Pouco produtor





✓ Ação sobre várias espécies vegetais

# Taxtomina A – mecanismos de ação

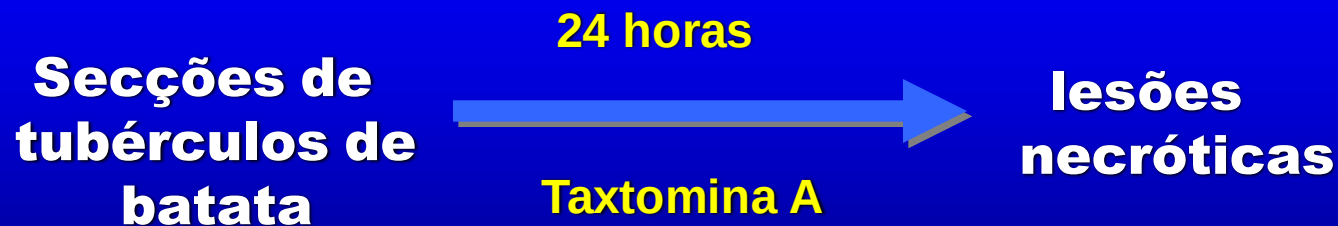
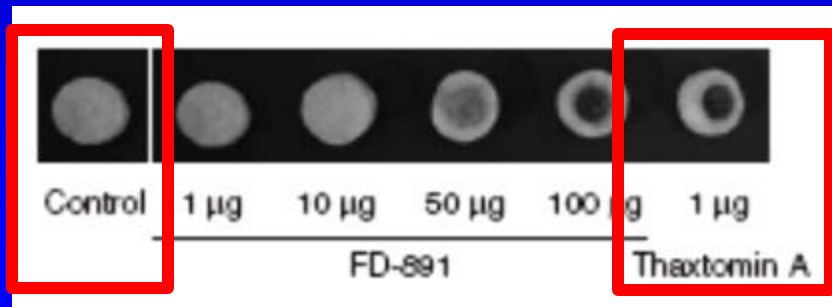


## Mecanismo de ação

- Alterações no processo de **divisão mitótica**
- Bloqueio da **biossíntese de celulose**
- Alterações no fluxo de **Ca<sup>2+</sup>** e **H<sup>+</sup>** na membrana plasmática
- **Morte celular** programada



# Reação de cultivares de batata a taxtamina A



# Reação de cultivares de batata a Taxtomin A



# TOXINAS - NATUREZA QUÍMICA\*

| <u>TOXINA</u>                                                                                | <u>COMPOSIÇÃO/<br/>C. METABOL.</u> | <u>FUNGO</u>                        | <u>AGRUPAMENTO</u>   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| - Esporodesmina                                                                              | Trp/Ala                            | <i>Aspergillus</i>                  | Micotoxina           |
| - Amatoxinas                                                                                 | Peptídeo<br>cíclico (8 a.a.)       | <i>Amanita</i>                      | Cogumelo<br>venenoso |
| - Toxina HC                                                                                  | Peptídeo<br>cíclico (5 a.a.)       | <i>Helminthosporium</i>             | Fitopatógeno         |
|  Aflatoxina | Policetídeo                        | <i>Aspergillus</i>                  | Micotoxina           |
| - Zearalenona                                                                                | Policetídeo                        | <i>Fusarium</i>                     | Micotoxina           |
| - Fusicoccina                                                                                | Terpenóide                         | <i>Fusicoccum</i>                   | Fitopatógeno         |
| - Xantocilina                                                                                | Shiquímico                         | <i>Penicillium/<br/>Aspergillus</i> | Micotoxina           |

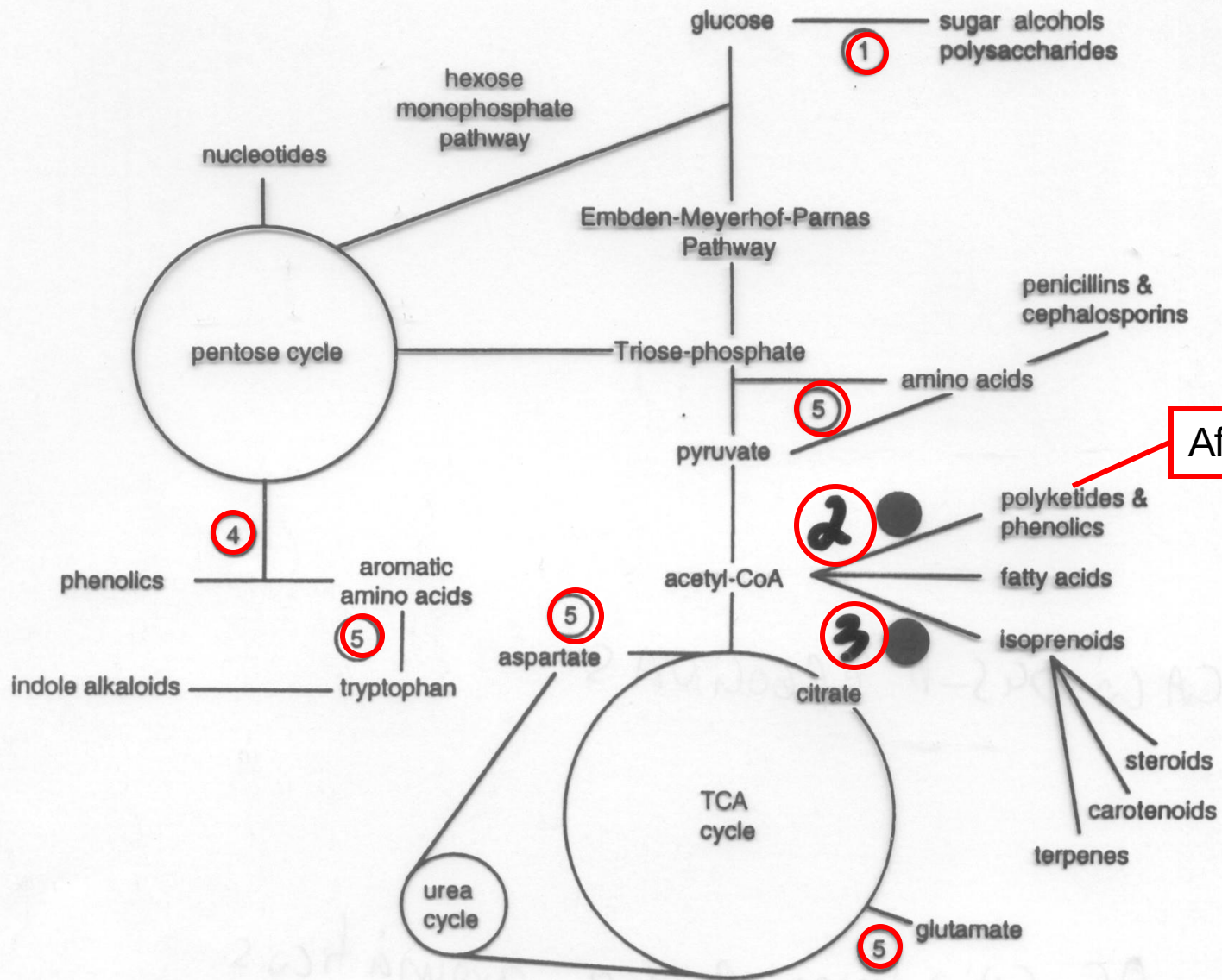
\*) Derivados de a.a. / fenóis, compostos aromáticos / terpenóides / polissacarídeos, glicoproteínas / reguladores de crescimento

# Micotoxina

## AFLATOXINAS

- *Aspergillus flavus* e *A. parasiticus*
- Propriedades carcinogênicas
- Policetídeo derivado de Acetil CoA
- Mínimo de 15 aflatoxinas conhecidas (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>)

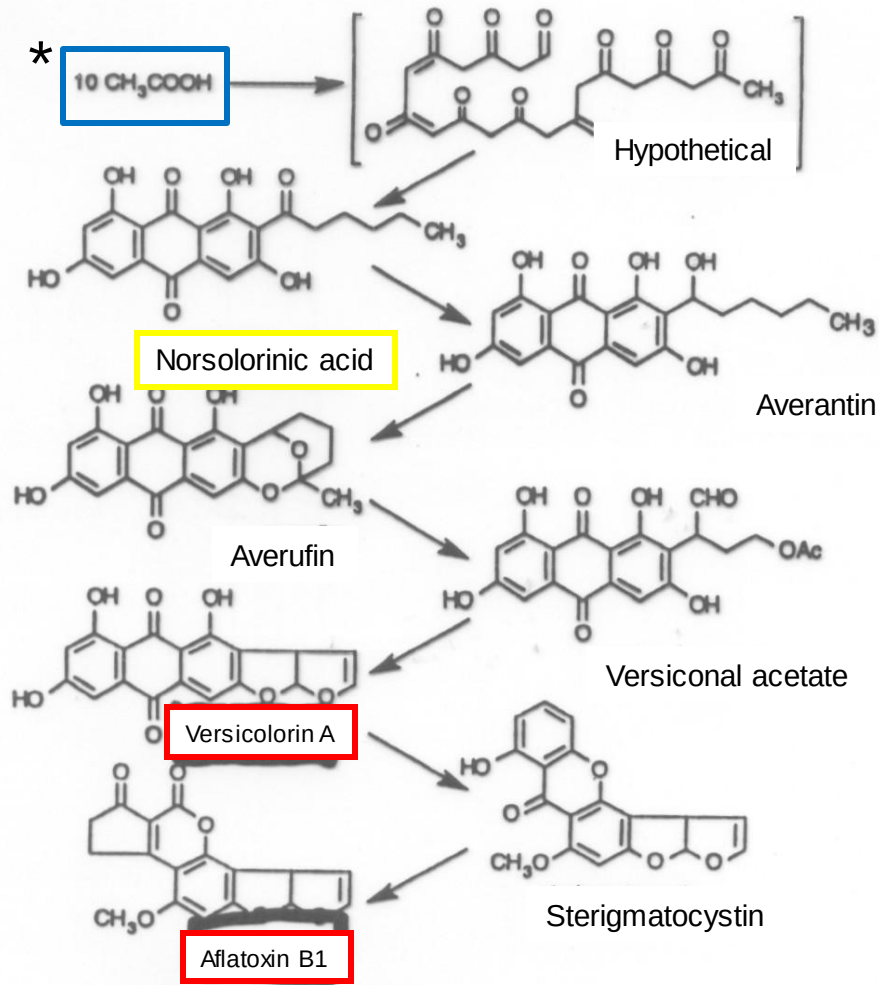




**Figure 1.** Interrelationships of metabolic pathways in primary and secondary metabolism. The principal pathways of secondary metabolism are numbered as follows: (1) glucose-derived metabolites; (2) acetate-malonate pathway; (3) mevalonic acid pathway; (4) shikimic acid pathway; and (5) amino acid-derived pathways.

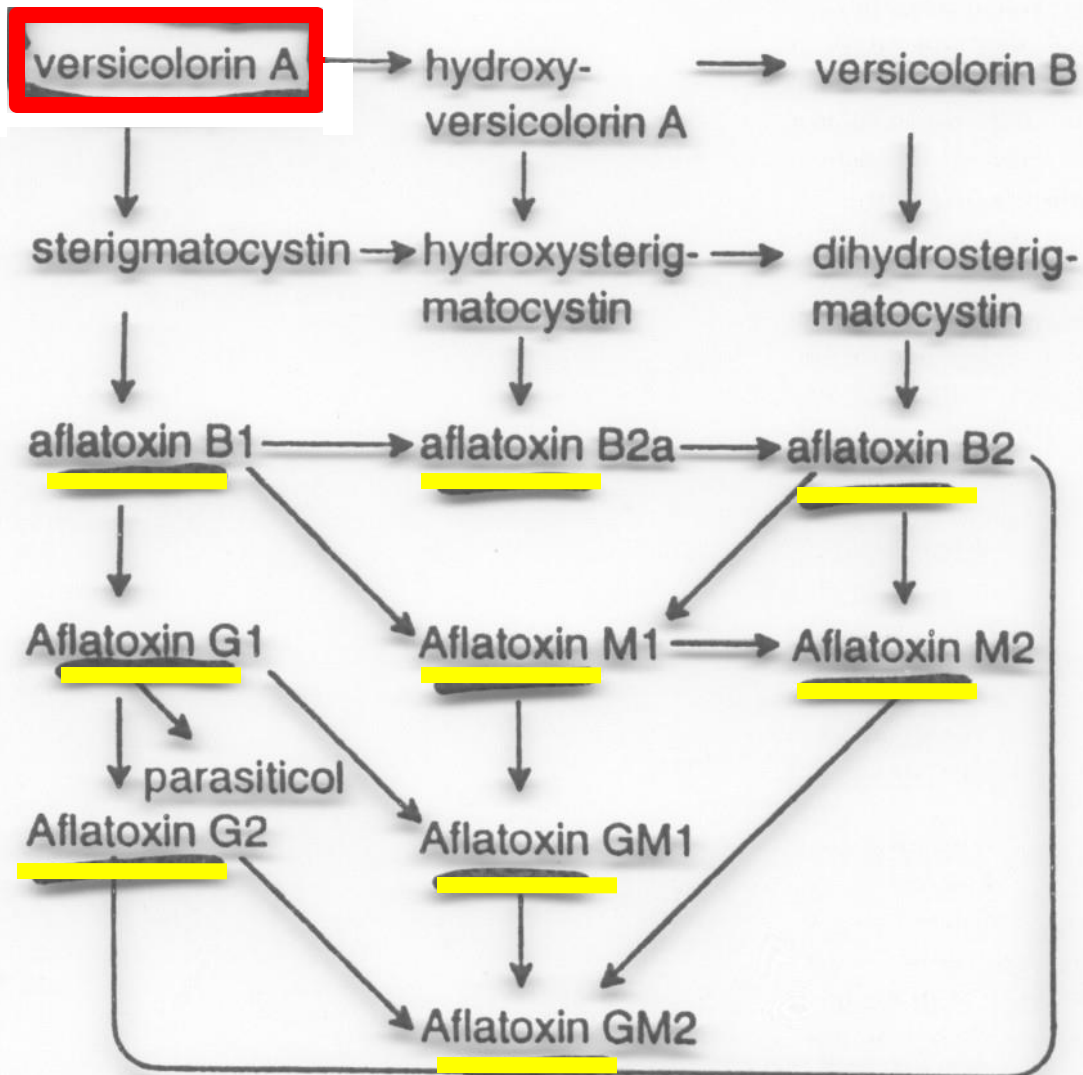


# Biossíntese da aflatoxina



21 enzimas envolvidas na biossíntese da aflatoxina B1

\* ( 9 unidades acetil do malonil CoA + 1 acetil CoA primer )



**Figure 6.** Network of aflatoxin interconversions from versicolorin A.

Os principais fungos produtores de micotoxinas são:

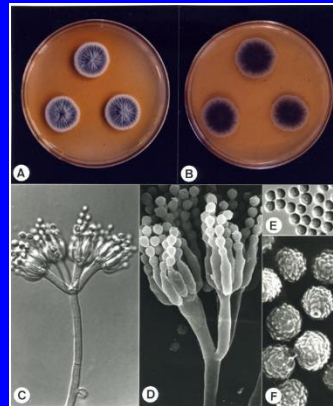
- *Aspergillus* sp
- *Penicillium* sp
- *Fusarium* sp

- Grande número de toxinas

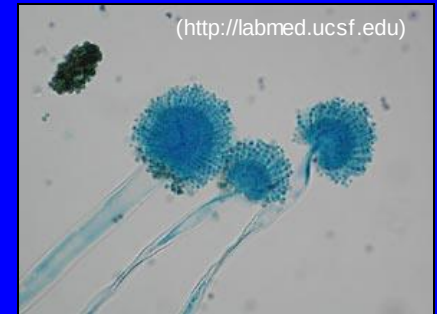
- Grande variedade de toxinas



*Fusarium graminearum*



*Penicillium citrinum*



*Aspergillus flavus*



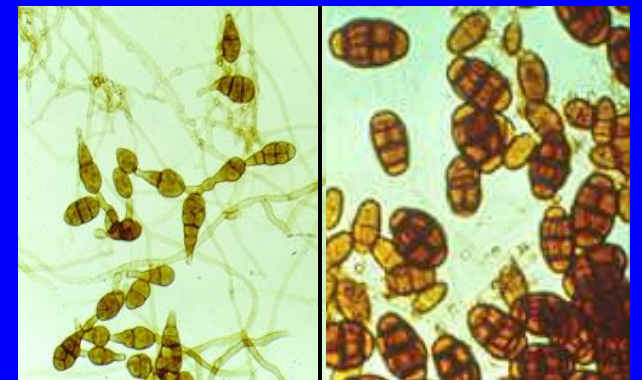
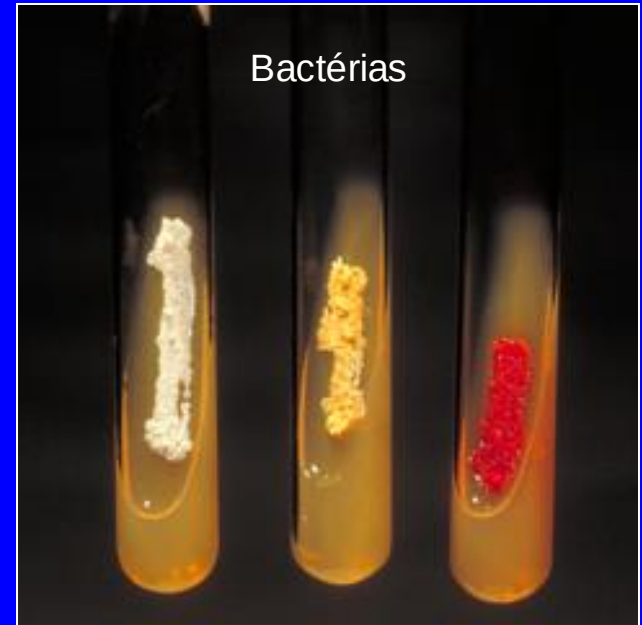
(<http://www.plantpath.cornell.edu>)



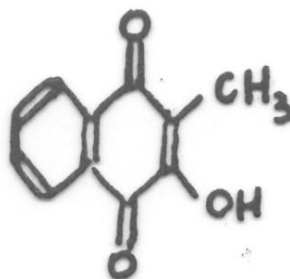
### 3) PIGMENTOS

- Não são essenciais para o crescimento
- Associados com esporos, esporoforos ou estruturas relacionadas
- Alguns importantes na resistência dos esporos sob condições adversas
- Alguns importantes no ciclo de vida

Bactérias

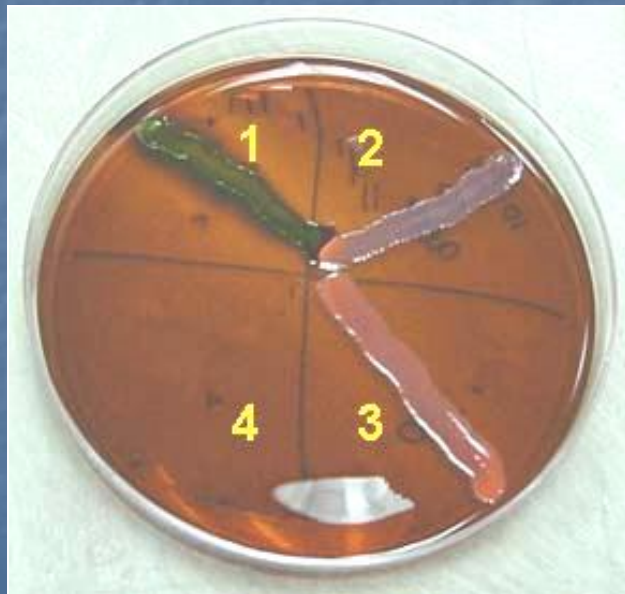


| PIGMENTO          | CÓR             | ESTRUTURA       | ORGANISMO                  |
|-------------------|-----------------|-----------------|----------------------------|
| Fenicina          | amarelo violeta | difenil-quinona | Penicillium phenicium      |
| Espinolusina      | vermelho        | toluquinona     | Aspergillus fumigatus      |
| Fumigatina        | castanho        | toluquinona     | Aspergillus niger          |
| Fenicina          | amarelo         | metil-diquinona | Penicillium phaenicum      |
| Carviolacina      | castanho claro  | antraquinona    | P. carmino-violaceum       |
| Catenarina        | vermelho        | antraquinona    | Helminthosporum catenarium |
| Ácido euródico    | alaranjado      | antraquinona    | P. citreo-roseum           |
| Eritroglaucina    | vermelho        | antraquinona    | A. glaucus                 |
| Funiculosina      | vermelho escuro | antraquinona    | H. funiculosum             |
| Helmitosporina    | castanho        | antraquinona    | H. catenarium              |
| Hidroxicrodina    | alaranjado      | antraquinona    | P. citreo-roseum           |
| Ficion (eurodina) | laranja         | antraquinona    | A. glaucus                 |
| Sulocrina         | amarelo         | benzofenona     | Dospora sulfunea-ochracea  |
| Ravenelina        | amarelo         | metil xantona   | H. ravenelu                |
| Citrivina         | amarelo         | quinóide        | P. citrinum                |



## PIGMENTOS - Bactérias

- compostos coloridos produzidos por algumas bactérias
- em meio de cultivo cores diversas: amarela, marrom, verde, azul, vermelho
- **caracteres usados na identificação bactérias**



### Meio "ágar eosina-azul de metileno" (EMB)

**Quadrante 1:** Crescimento de *Escherichia coli* (Gram-negativa) - coloração verde metálica.

**Quadrante 3:** Crescimento de *Aerobacter aerogenes* (Gram-negativa) - coloração rosa.

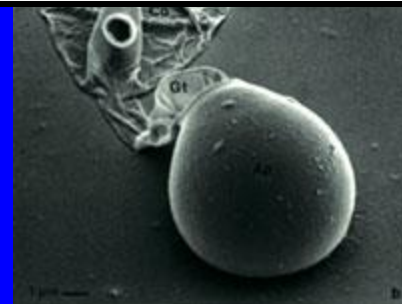
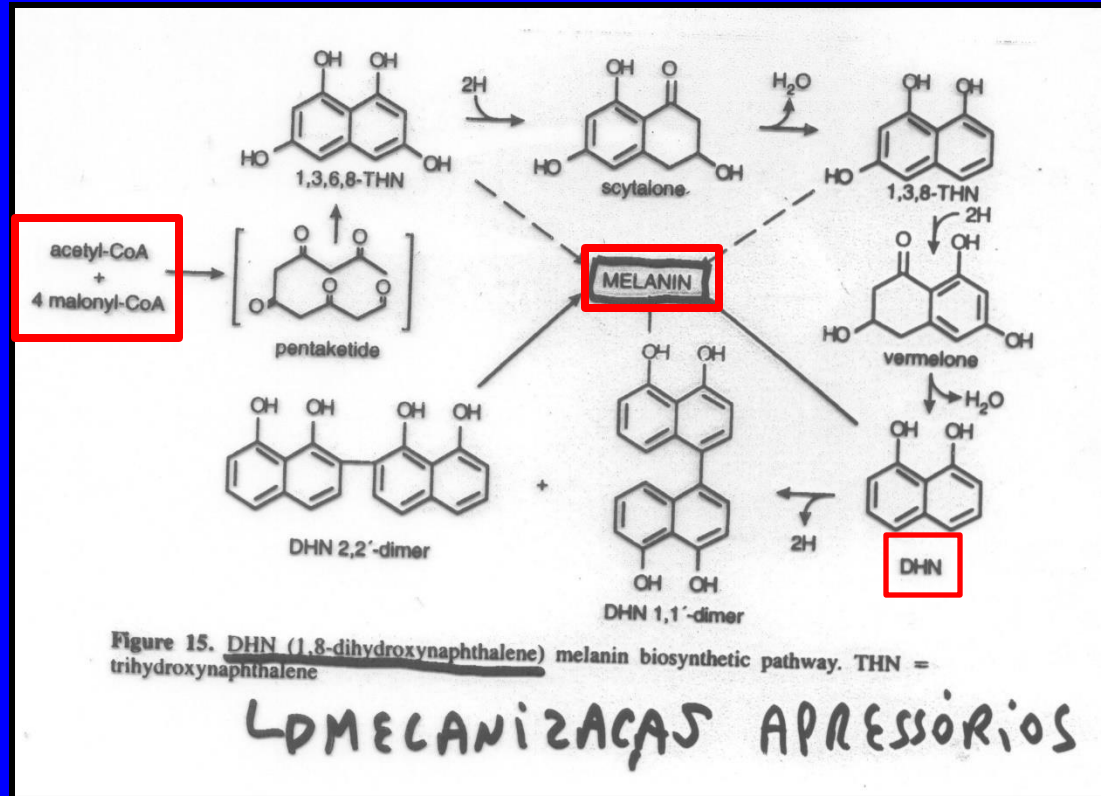
# MELANINAS

- Pigmentos marrom-escuro a preto

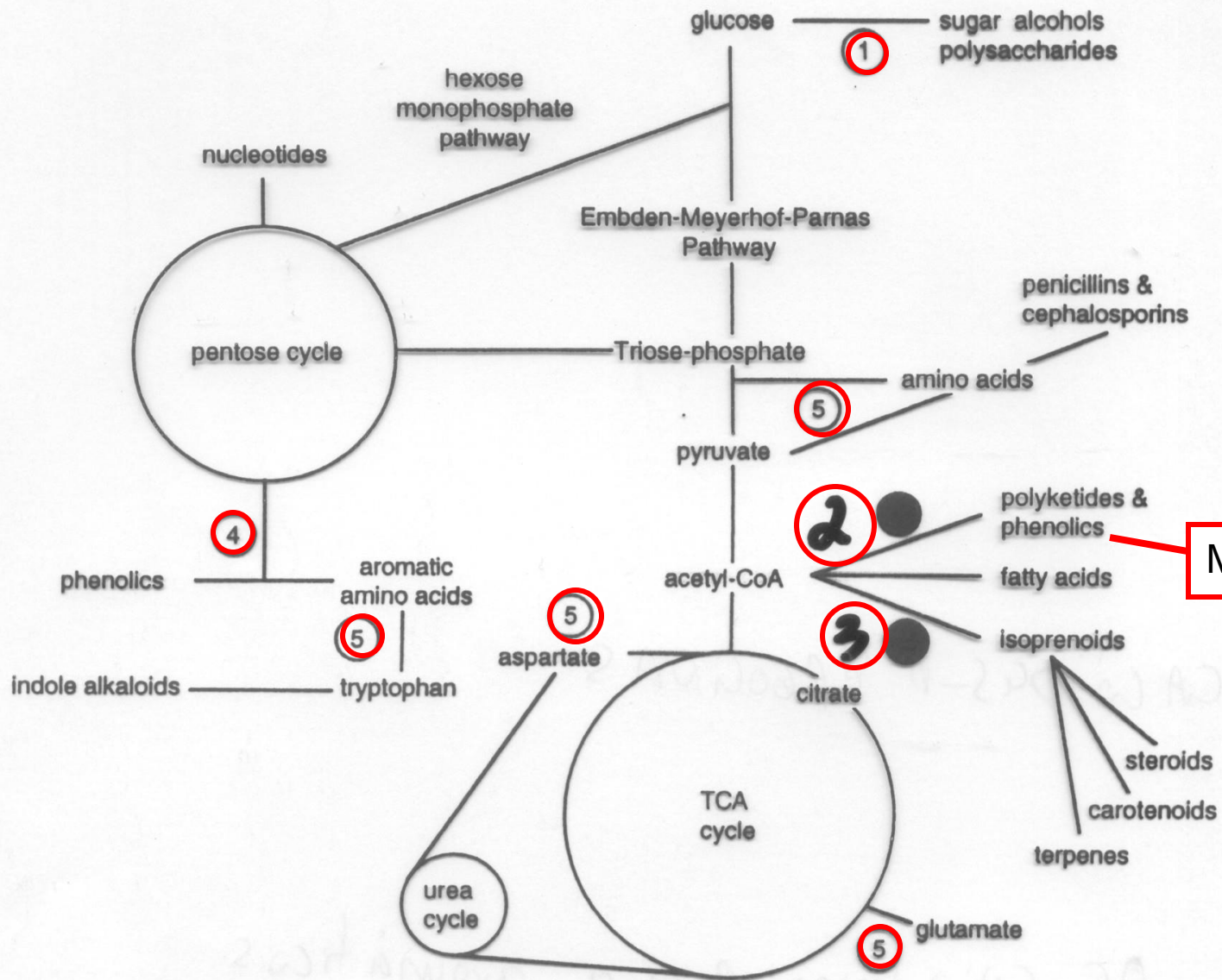
- Animais, plantas, fungos

- Melaninas fúngicas:

- parede celular das hifas e esporos
- natureza fenólica
- estrutura complexa não determinada







**Figure 1.** Interrelationships of metabolic pathways in primary and secondary metabolism. The principal pathways of secondary metabolism are numbered as follows: (1) glucose-derived metabolites; (2) acetate-malonate pathway; (3) mevalonic acid pathway; (4) shikimic acid pathway; and (5) amino acid-derived pathways.

## CAROTENÓIDES

- Maior parte pigmentos:

→ amarelos



→ laranjas



→ vermelhos



- Terpenóides derivados de acetato  
(caminho do ácido mevalônico)

- Geralmente com 40 carbonos

- Cor depende das ligações duplas nas  
moléculas

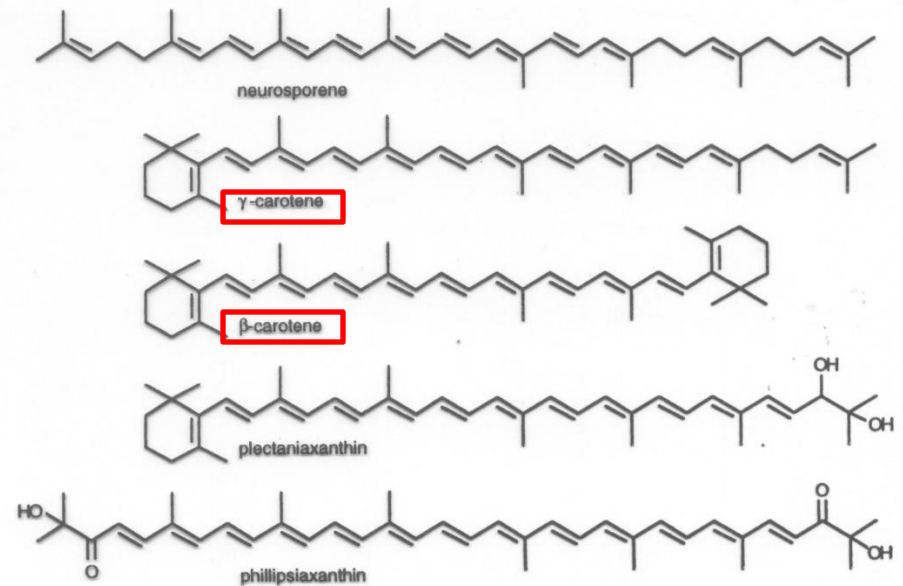
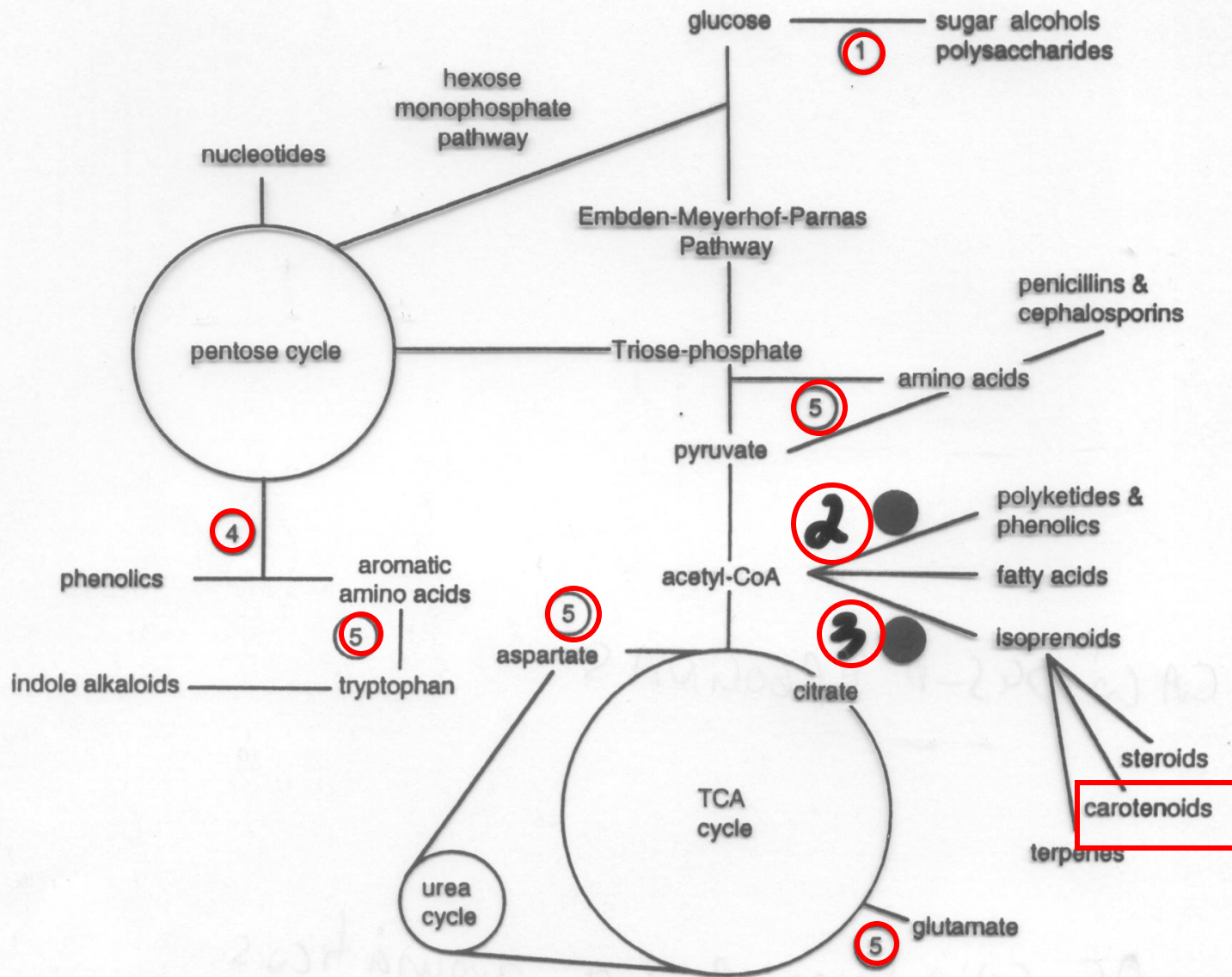


Figure 16. Representative fungal carotenoids.



**Figure 1.** Interrelationships of metabolic pathways in primary and secondary metabolism. The principal pathways of secondary metabolism are numbered as follows: (1) glucose-derived metabolites; (2) acetate-malonate pathway; (3) mevalonic acid pathway; (4) shikimic acid pathway; and (5) amino acid-derived pathways.



## CAROTENÓIDES - IMPORTÂNCIA

- Proteção células → espécies ativas de oxigênio
- Carotenos: precursores de hormônios sexuais em Zygomycetes

## 4) HORMÔNIOS SEXUAIS

### - Atividades:

- ☞ Indução de estruturas gaméticas
- ☞ Quimiotaxia
- ☞ Quimiotropismo

Hormônios – substâncias difusíveis regulando o processo de “acasalamento”

---

Hormônio Natureza

---

Fungo

Função

---

Sirenina/  
Parasina

Isoprenóide

*Allomyces*

Quimiotaxia

Anteridiol/  
Oogoniol

Esteróis

*Achyla*  
*ambisexualis*

Quimiotropismo /  
Indução gametângio /  
Diferenciação de  
gametas

Ácido  
trispórico

Isoprenóide

*Mucor*  
*mucedo*

Indução de zigóforo

Fatores a,  $\alpha$

Peptídeo  
(12-13 a.a.)

*Saccharo-*  
*myces*  
*cerevisiae*

Formação de  
célula diplóide  
(gemulação ilimitada)

---

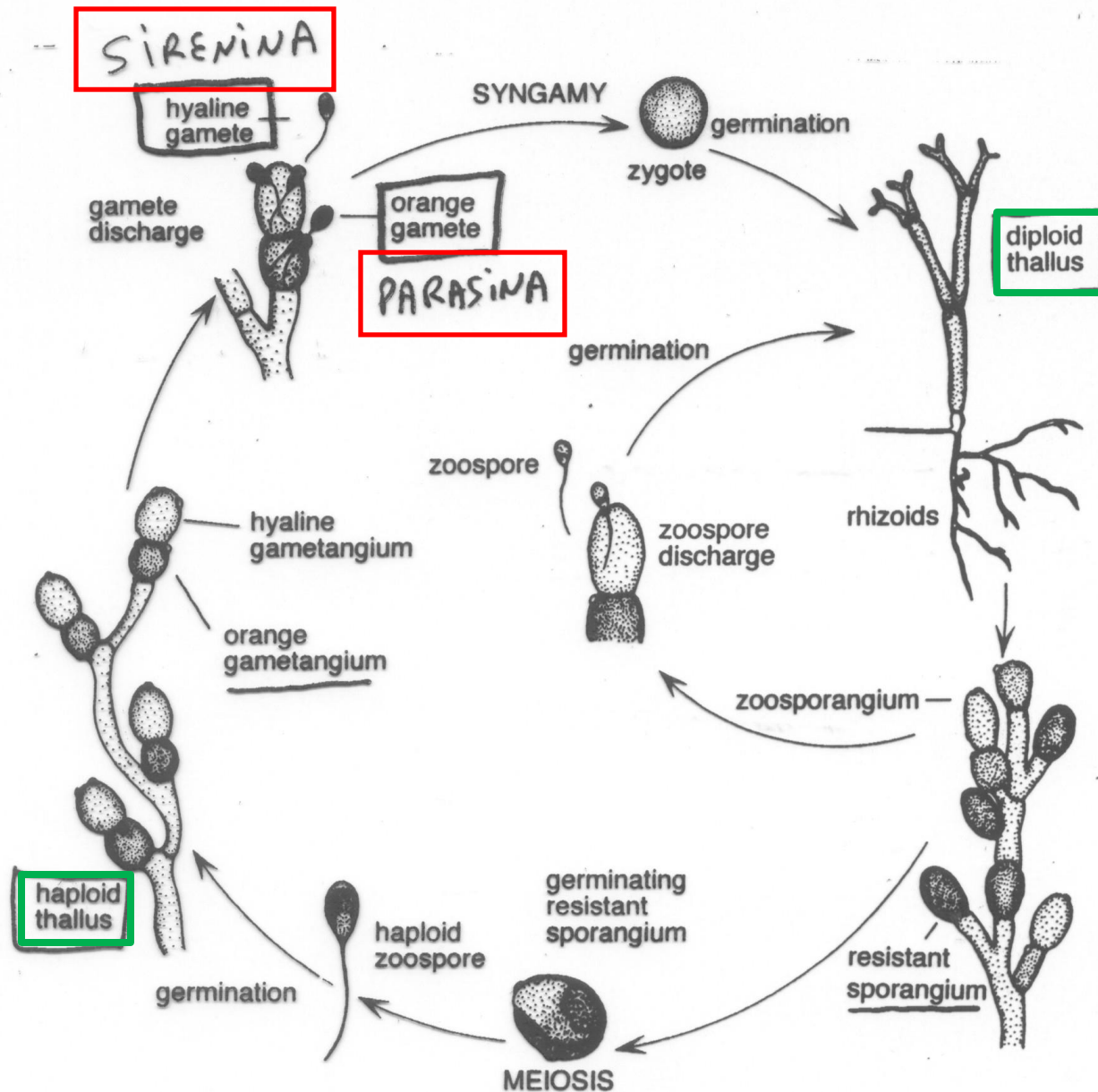
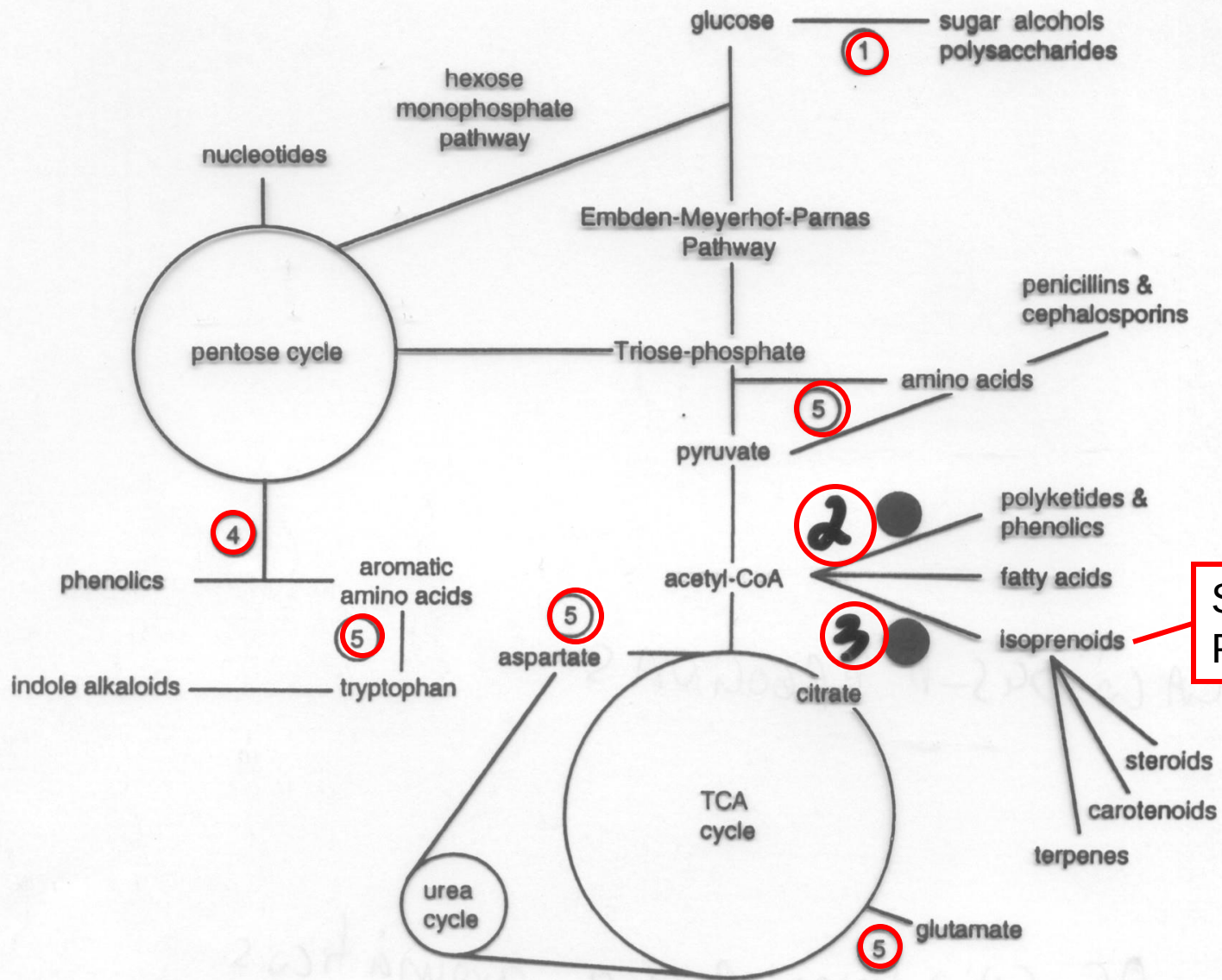


Figure 9. Life cycle of *Allomyces*. Drawings by A. Edwards.



Sirenina /  
Parasina

**Figure 1.** Interrelationships of metabolic pathways in primary and secondary metabolism. The principal pathways of secondary metabolism are numbered as follows: (1) glucose-derived metabolites; (2) acetate-malonate pathway; (3) mevalonic acid pathway; (4) shikimic acid pathway; and (5) amino acid-derived pathways.

## **FATORES INFLUENCIANDO O METABOLISMO SECUNDÁRIO**

- Enzimas frequentemente ausentes / inativas durante crescimento vegetativo
- Limitação de nutrientes c/ excesso de carbono  $\Rightarrow$  estimula
- Nitrogênio disponível (fácil assimilação - amônia)  $\Rightarrow$  inibe
- OUTROS FATORES:

Incubação: agitação, aeração, etc.

Temperatura: (5-10 °C < faixa crescimento vegetativo)

Fosfato: 1 mM (favorece) / 10 mM (inibe)

Micronutrientes: Zn importante



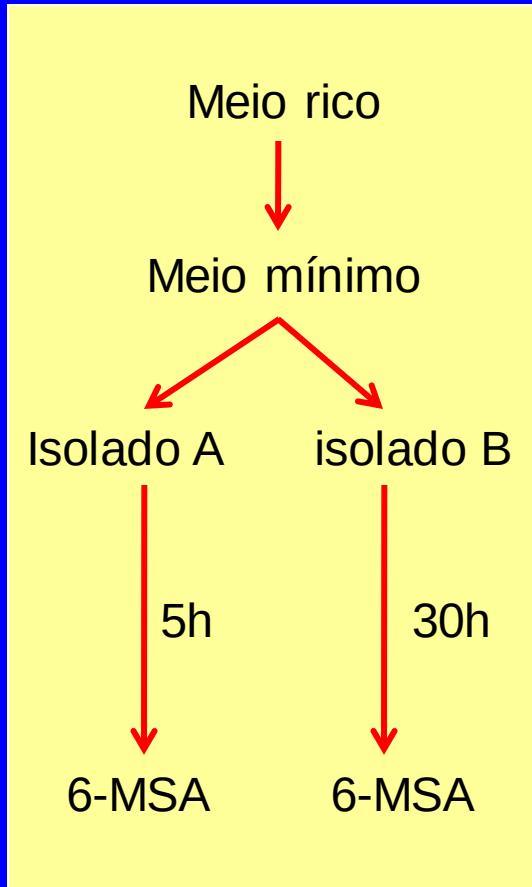
**Table 3. The Role of Trace Metals in Secondary Metabolism in Several Fungi [42]**

| Fungus                         | Metabolite         | Metal | Conc. ( $\mu$ M) | Effect    |
|--------------------------------|--------------------|-------|------------------|-----------|
| <i>Aspergillus flavus</i>      | Aflatoxin          | Zn    | 5                | Stimulate |
|                                |                    | Zn    | 200              | Inhibit   |
| <i>A. niger</i>                | Malformin          | Mn    | 1                | Stimulate |
|                                |                    | Mn    | 10               | Inhibit   |
| <i>Claviceps paspali</i>       | Lysergic acid      | Zn    | 5                | Stimulate |
| <i>C. purpurea</i>             | Ergotamine         | Zn    | 10               | Stimulate |
| <i>Fusarium vasinfectum</i>    | Fusaric acid       | Zn    | 3                | Stimulate |
|                                |                    | Zn    | 6                | Inhibit   |
| <i>Penicillium chrysogenum</i> | Penicillin         | Zn    | 1                | Stimulate |
|                                |                    | Zn    | 30               | Inhibit   |
|                                |                    | Fe    | 20               | Stimulate |
|                                |                    | Cu    | 10               | Inhibit   |
| <i>P. griseofulvum</i>         | Griseofulvin       | Zn    | 200              | Inhibit   |
| <i>P. urticae</i>              | 6-Methylsalicylate | Zn    | 1                | Inhibit   |
|                                | Gentisyl alcohol   | Zn    | 1                | Stimulate |
|                                |                    | Fe    | 15               | Inhibit   |
|                                | Patulin            | Zn    | 1                | Stimulate |
|                                |                    | Fe    | 15               | Stimulate |



## Patulina

(antibiótico produzido por *Penicillium urticae*)



Os isolados exibiam curva crescimento (biomassa; peso seco) similar

6-metilsalicilato

ácido gentísilico

patulina

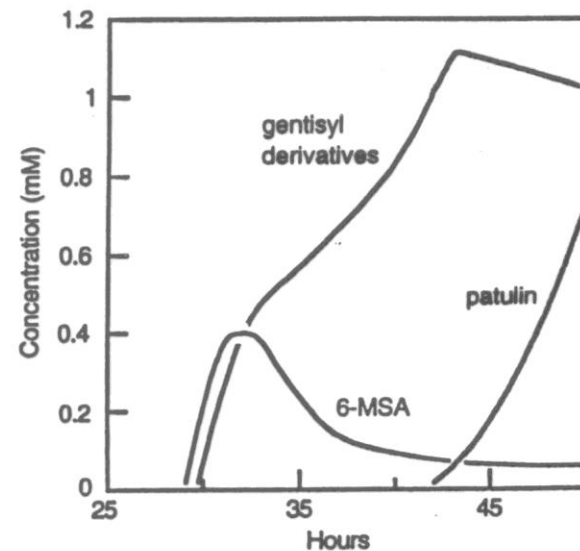


Figure 8. Accumulation of metabolites during patulin formation. From the data of Bu'Lock [26].

The multiplicity of products related to a common secondary pathway is typical of many microorganisms

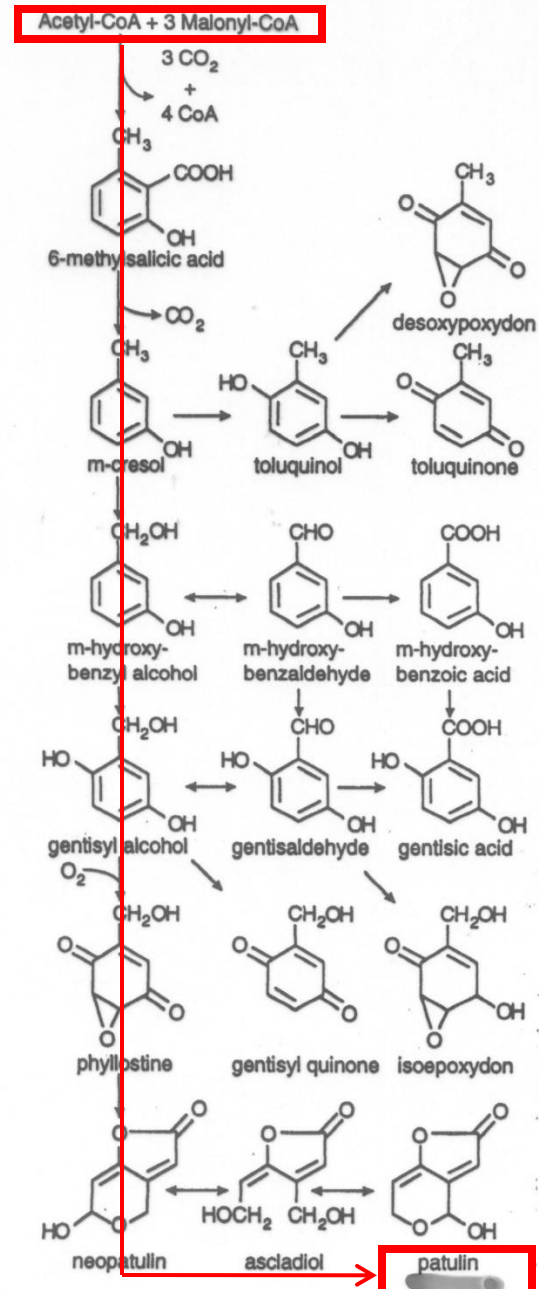
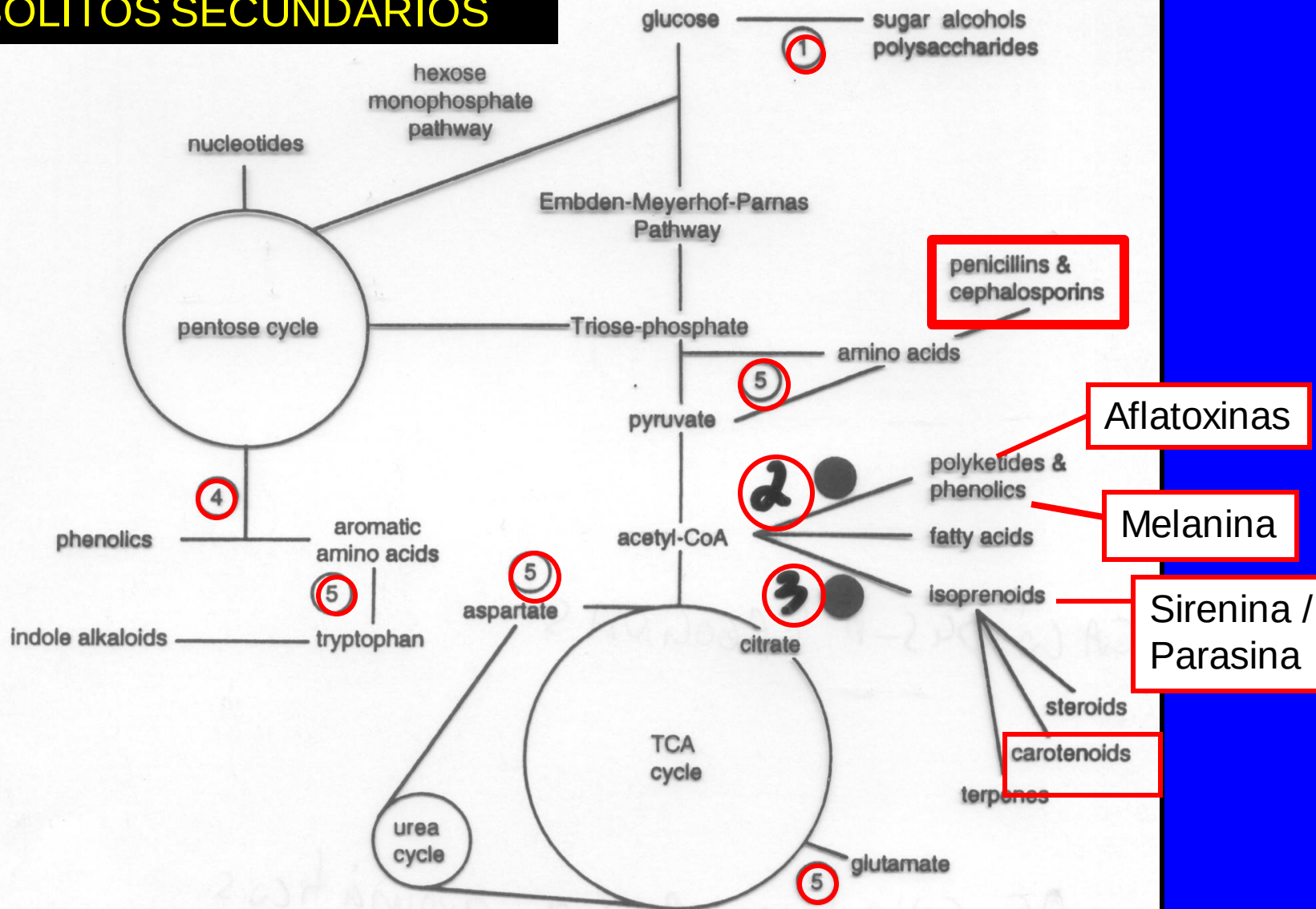


Figure 4. Patulin biosynthetic pathway with branches to secondary products.

# METABÓLITOS SECUNDÁRIOS



**Figure 1.** Interrelationships of metabolic pathways in primary and secondary metabolism. The principal pathways of secondary metabolism are numbered as follows: (1) glucose-derived metabolites; (2) acetate-malonate pathway; (3) mevalonic acid pathway; (4) shikimic acid pathway; and (5) amino acid-derived pathways.

