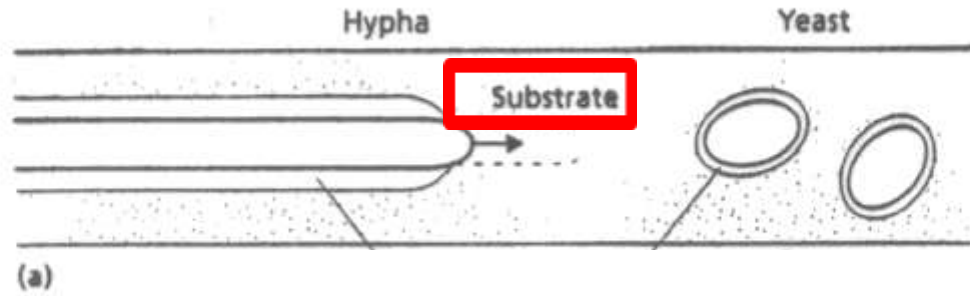
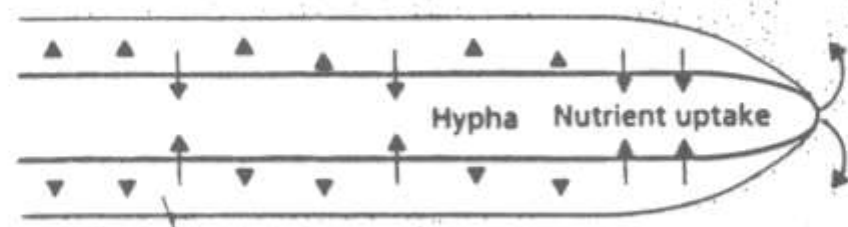


**METABOLISMO DE
MICRORGANISMOS:
FUNGOS E BACTÉRIAS**

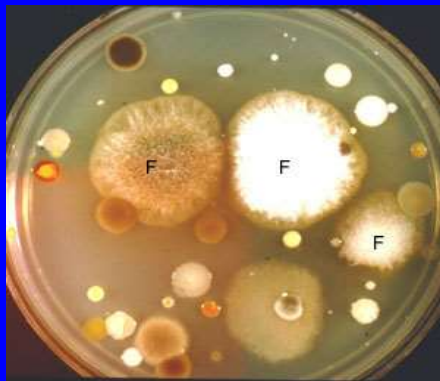
Crescimento de fungos e bactérias



(a)



Enzyme



EXOENZIMAS

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

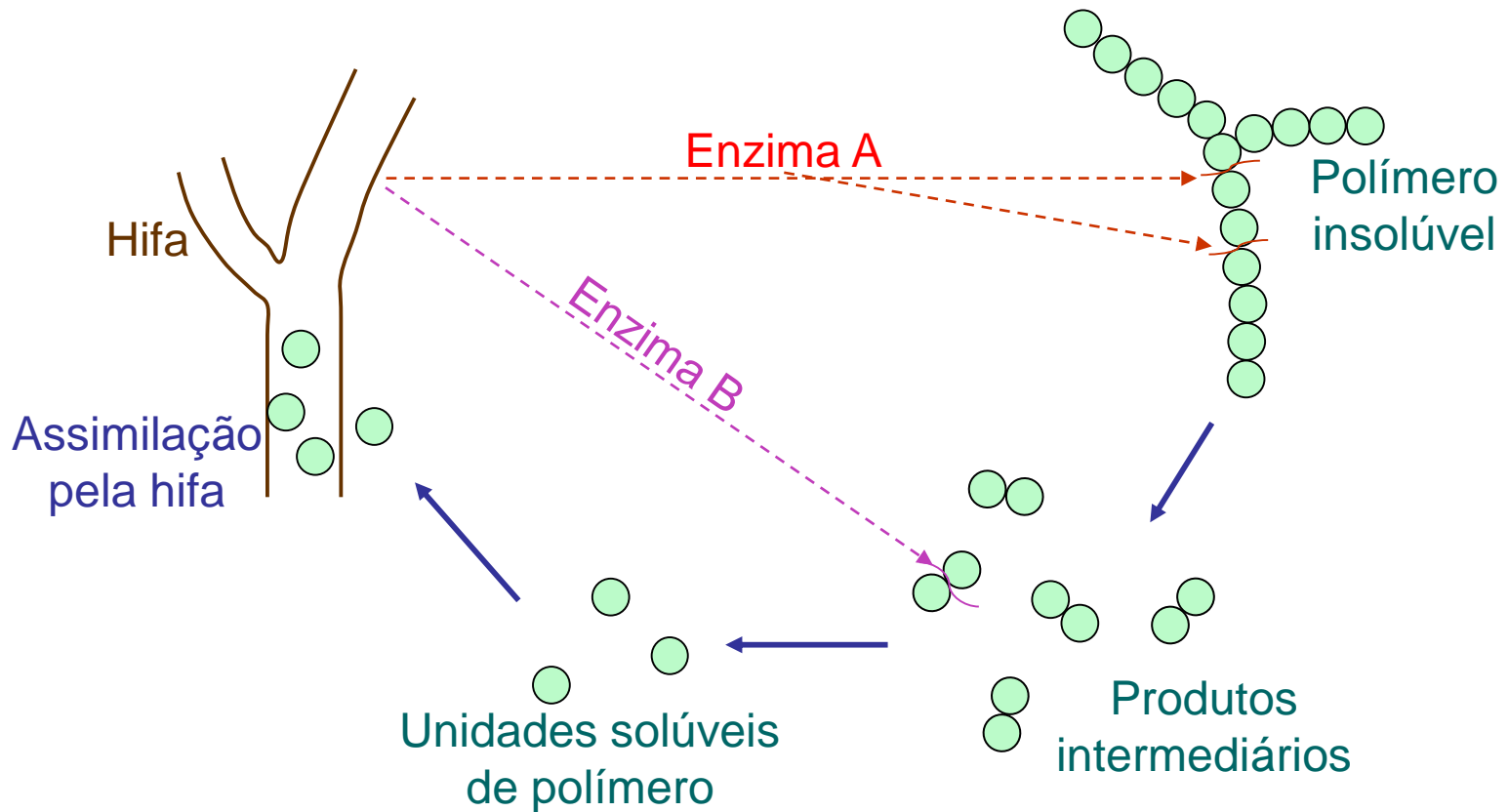
Celulose $\xrightarrow{\text{Celulases}}$ Glicose

Proteínas $\xrightarrow{\text{Proteases}}$ Aminoácidos

Amido $\xrightarrow{\text{Amilases}}$ Glicose

Lipídeos $\xrightarrow{\text{Lipases}}$ Ácidos graxos

DIGESTÃO POR FUNGOS*



*Também válido para bactérias

METABOLISMO

Soma total de todas as reações químicas que suportam a vida

CATABOLISMO

(reações exergônicas – quebra)

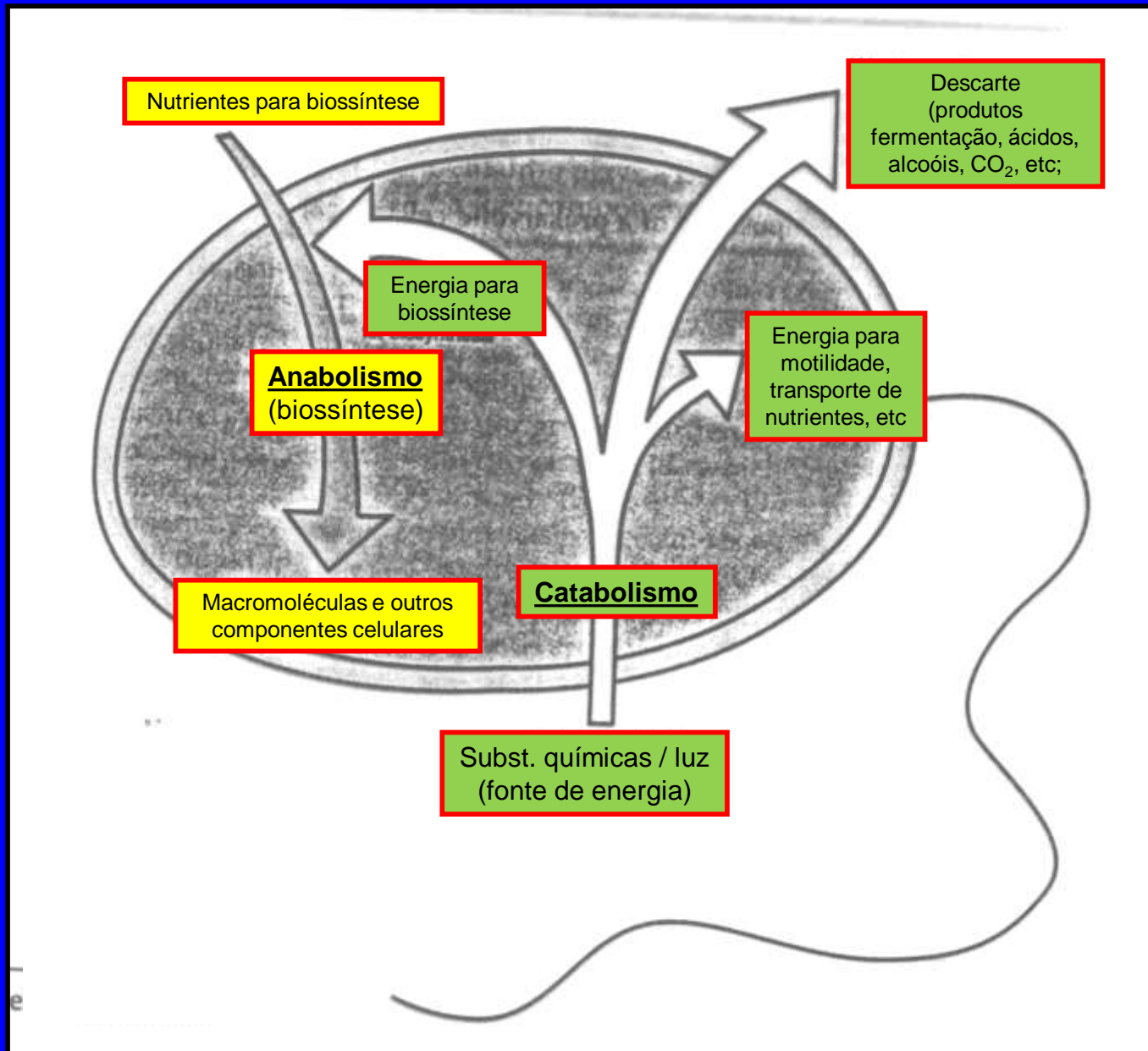
⇒ ATP, NADH, NADPH

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

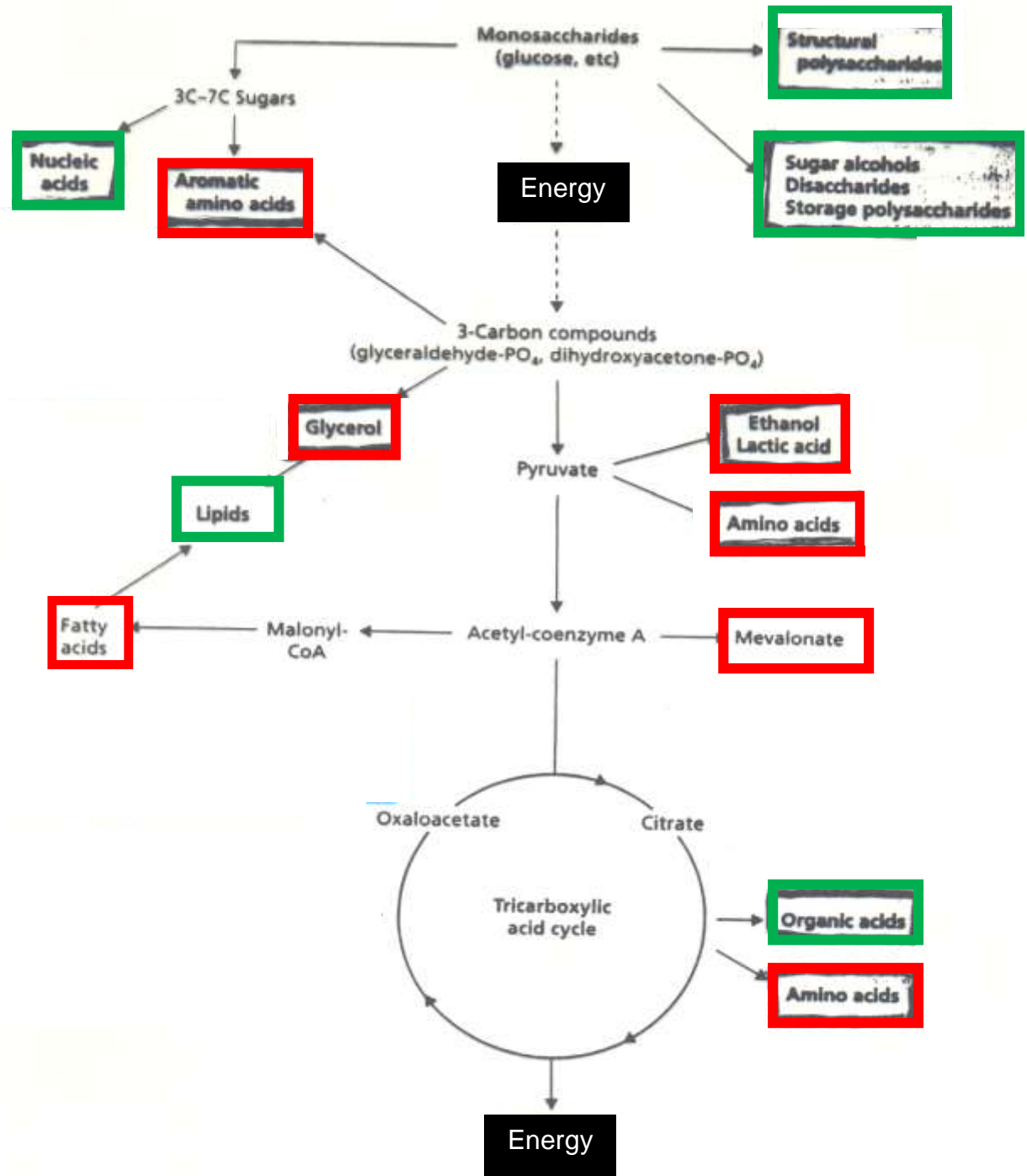
⇒ METABOLISMO DO NITROGÊNIO

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

⇒ SÍNTESE DE MACROMOLÉCULAS

- DNA
- RNA
- Proteínas
- Polissacarídeos
 - Quitina
 - β -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)

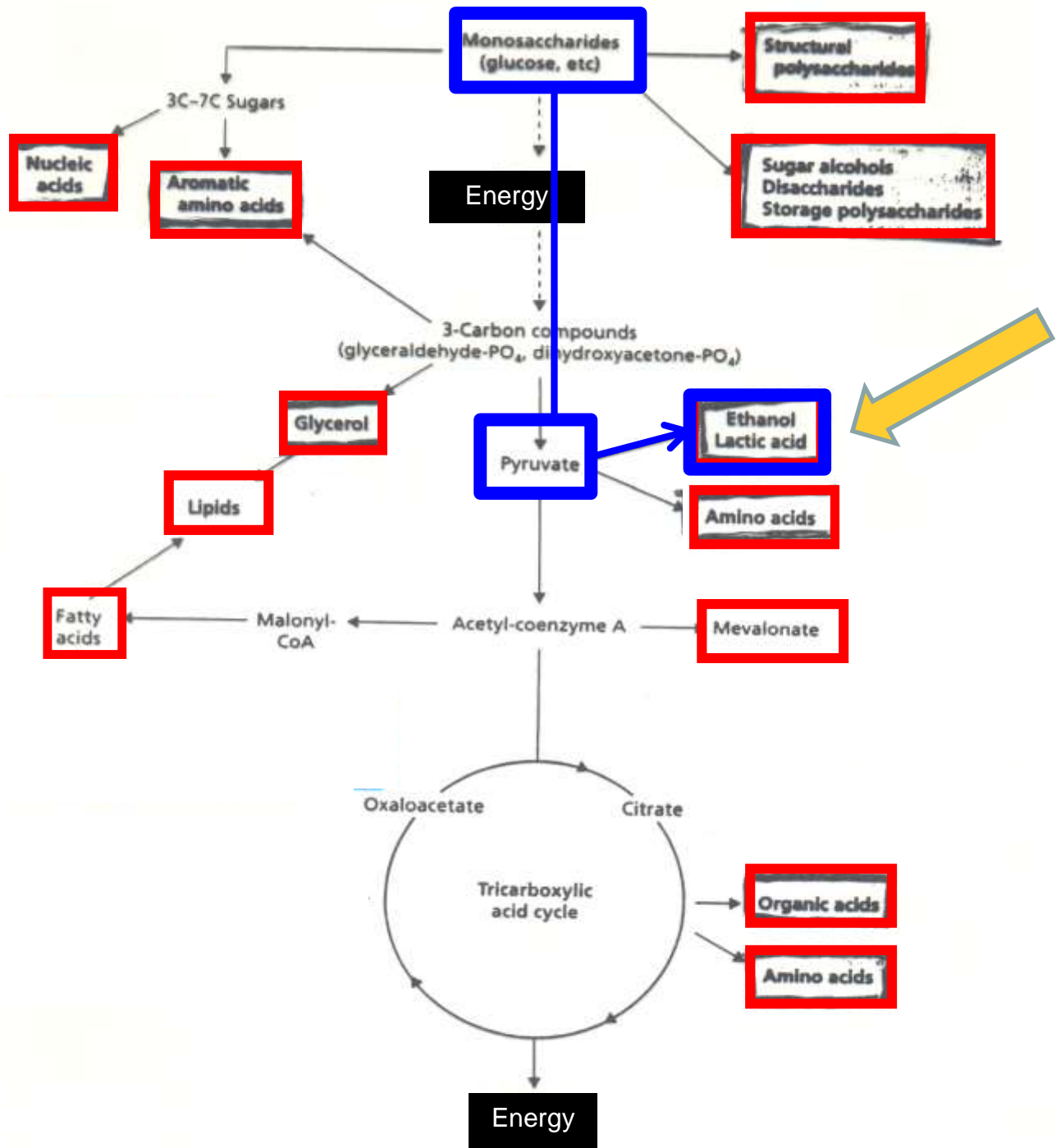
- Cadeia de transporte de elétrons

- Gliconeogênese

**METABOLISMO
PRIMÁRIO**

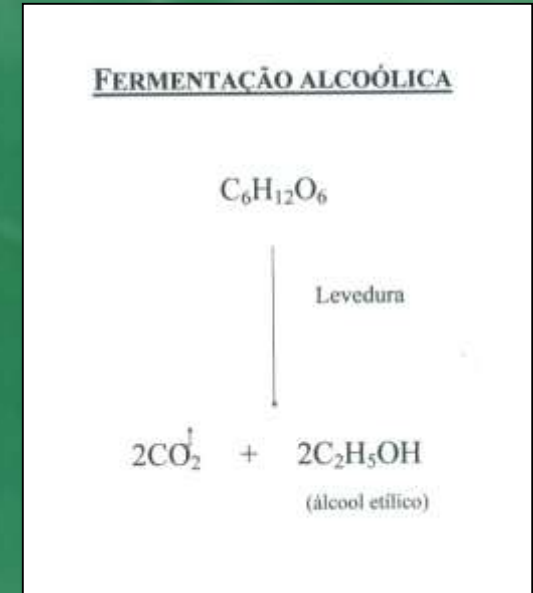
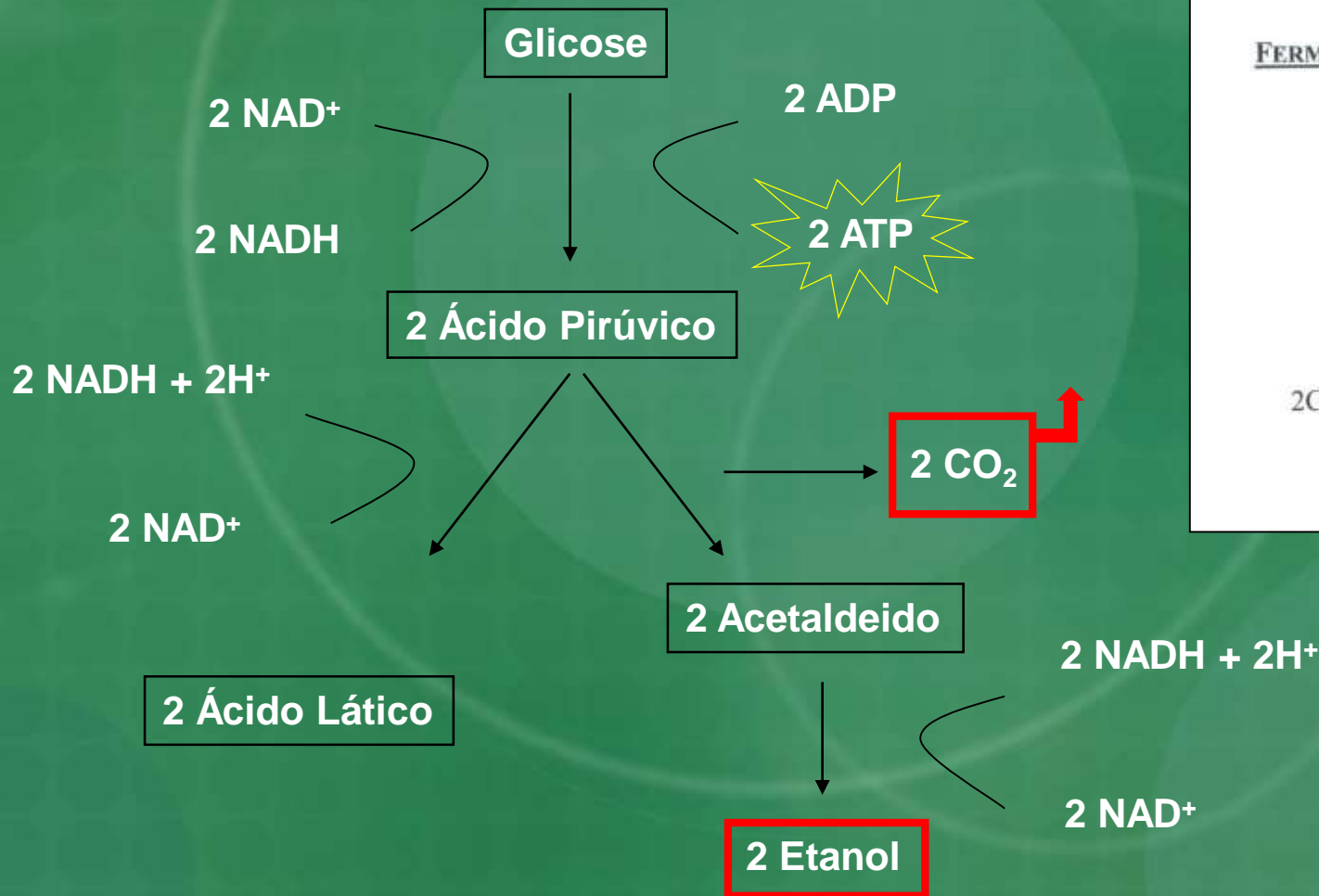
**Fermentação
alcoólica /
lática**

Caminhos metabólicos
nos fungos



Fermentação Alcoólica

(Degradação parcial, anaeróbia, de glicose a CO_2 e etanol)



Fermentação alcoólica

a) Degradação parcial, anaeróbia, de glicose a CO_2 e etanol



b) Agente: levedura *Saccharomyces cerevisiae*

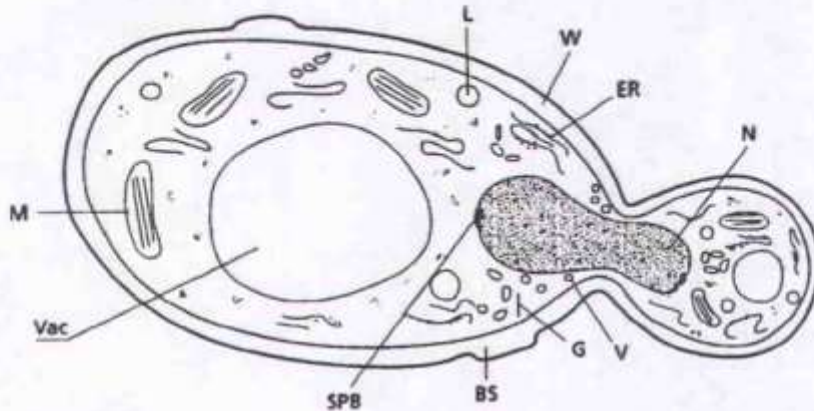
c) Substratos: Polissacarídeos

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)

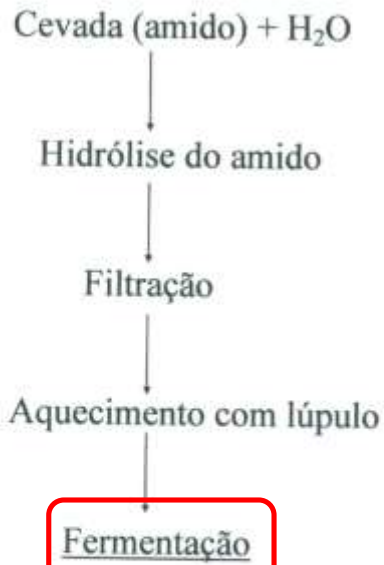
Enzimas (cevada, fungos)

Açúcares fermentáveis simples

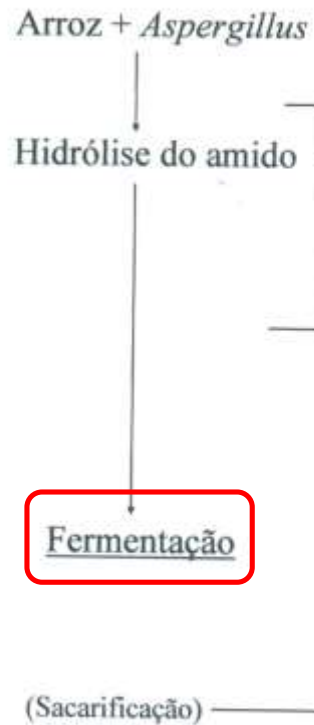
Enzimas (levedura)



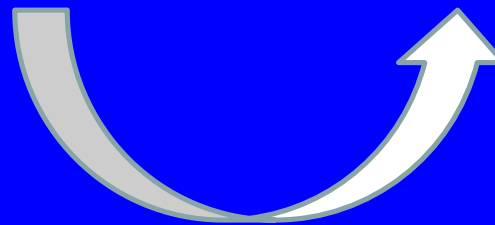
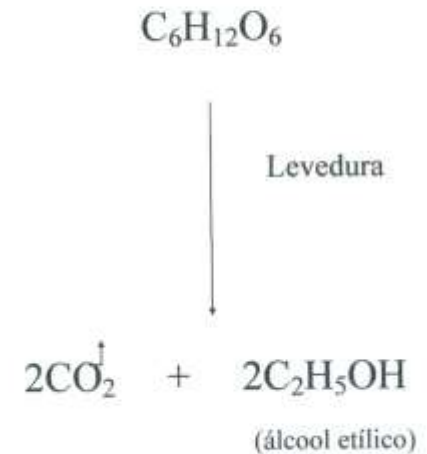
Cerveja



Sakê



FERMENTAÇÃO ALCOÓLICA



METABOLISMO

SECUNDÁRIO

METABOLISMO SECUNDÁRIO

Metabólitos secundários

Derivam-se a partir de diferentes intermediários do metabolismo primário

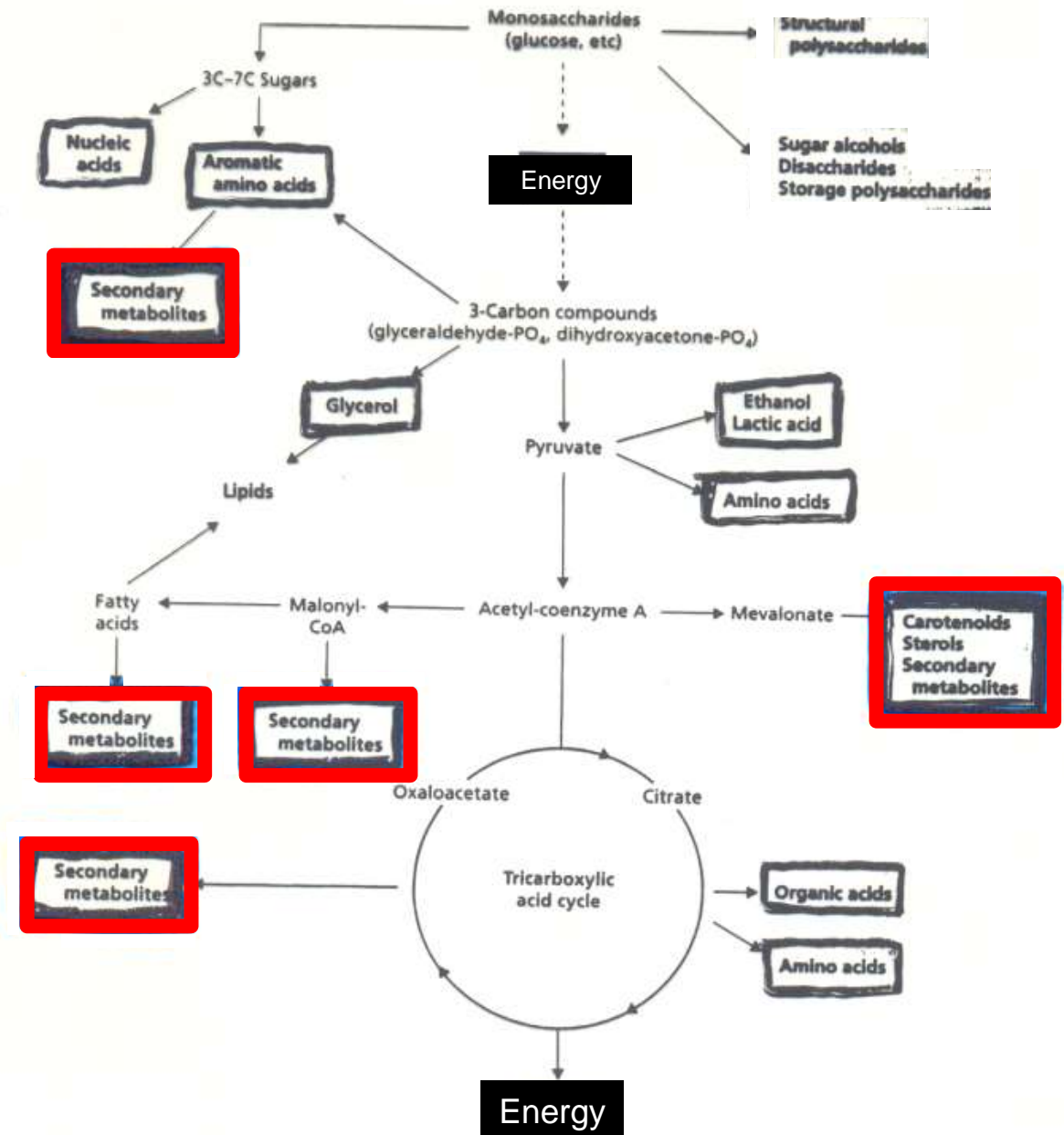


Fig. 6.1 Overview of the basic metabolic pathways of fungi, showing how the main energy-yielding pathways

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

METABOLISMO SECUNDÁRIO

1) Antibióticos

2) Toxinas

3) Pigmentos

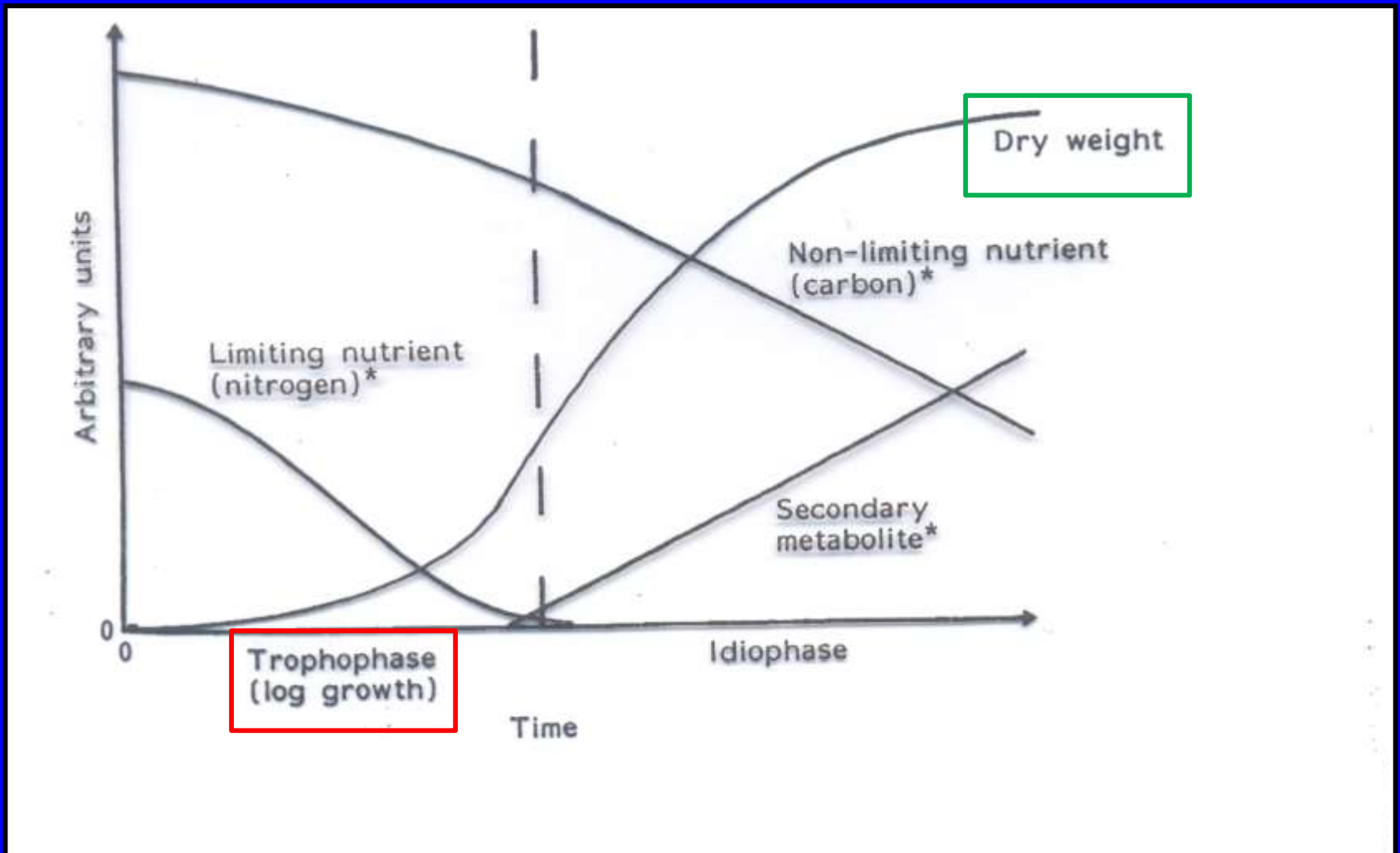
4) Hormônios

METABÓLITOS SECUNDÁRIOS

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

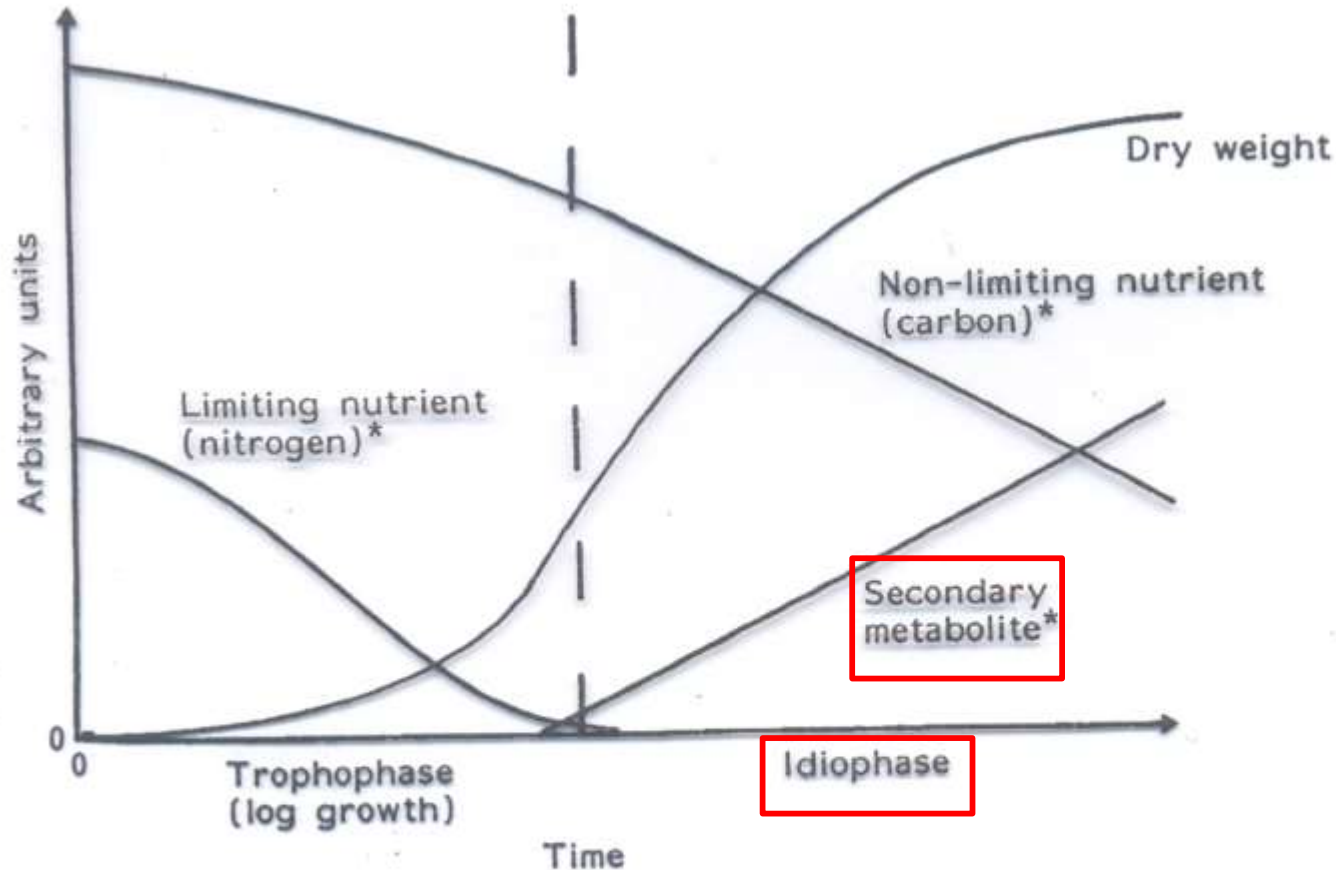
“Um metabólito secundário não é essencial para o crescimento vegetativo de um microrganismo em cultura pura”

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.

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

Metabólitos secundários

Derivam-se a partir de diferentes intermediários do metabolismo primário

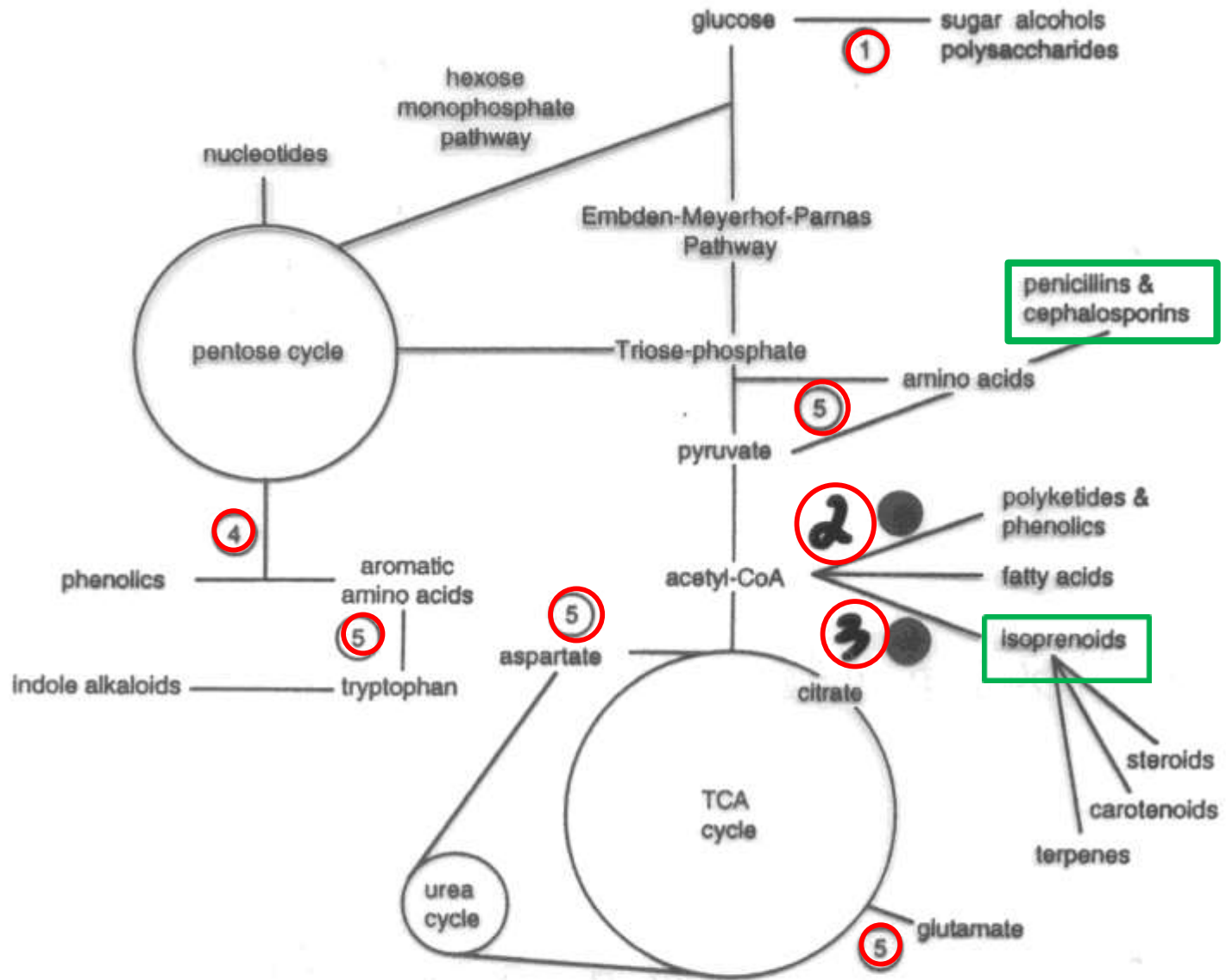


Figure 1. Interrelationships of metabolic pathways in primary and secondary metabolism. The principal pathways of secondary metabolism are numbered as follows: (1) glucose-derived metabolites; (2) acetate-malonate pathway; (3) mevalonic acid pathway; (4) shikimic acid pathway; and (5) amino acid-derived 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 Produtores</i>	<i>Antibióticos</i>
<i>Penicillium</i>	penicilinas
<i>Cephalosporium</i>	cefalosporinas
<i>Streptomyces</i>	estreptocimina, neomicina, canamicina, tobramicina, cloranfenicol, eritromicina, rifampicina, vancomicina, 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*

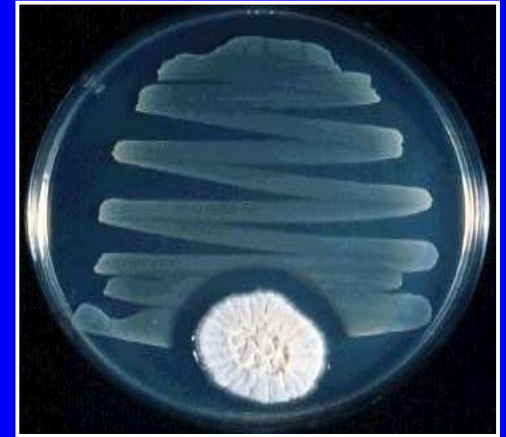


<http://en.wikipedia.org/wiki/Acremonium>



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

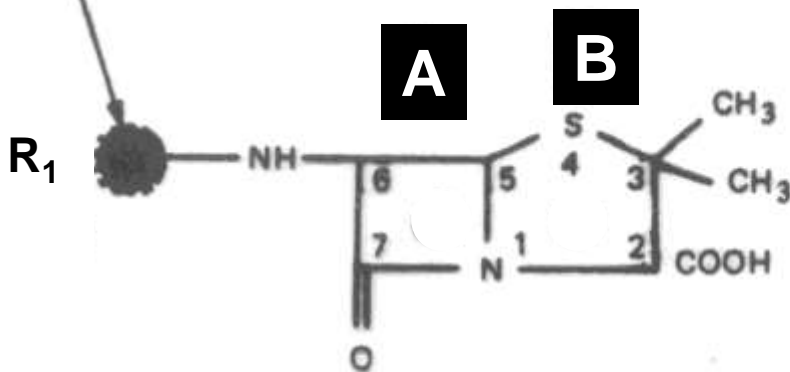


Penicillium notatum, produtor de penicilina, inibindo a bactéria *Bacillus subtilis*



Ácido 6-amino-penicilânico

Cadeia lateral

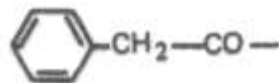


O ácido 6-amino-penicilânico é comum a todas as penicilinas, que se diferenciam pelo tipo de cadeia lateral que substitui um dos átomos de hidrogênio do grupo amino na posição 6. As penicilinas podem ser naturais ou semi-sintéticas. São chamadas naturais as penicilinas integralmente obtidas das culturas 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.

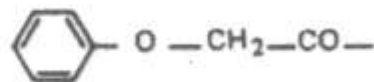
A – anel β -lactâmico

B – anel tiazolidínico

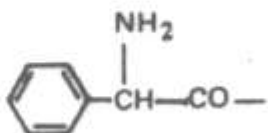
Cadeias laterais de algumas penicilinas



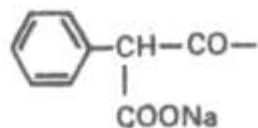
Benzil-penicilina (penicilina G)



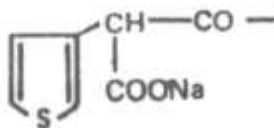
Fenoxi-metil penicilina (penicilina V)



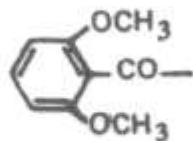
Ampicilina



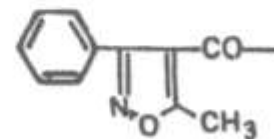
Carbenicilina



Ticarcilina



Meticilina



Oxacilina

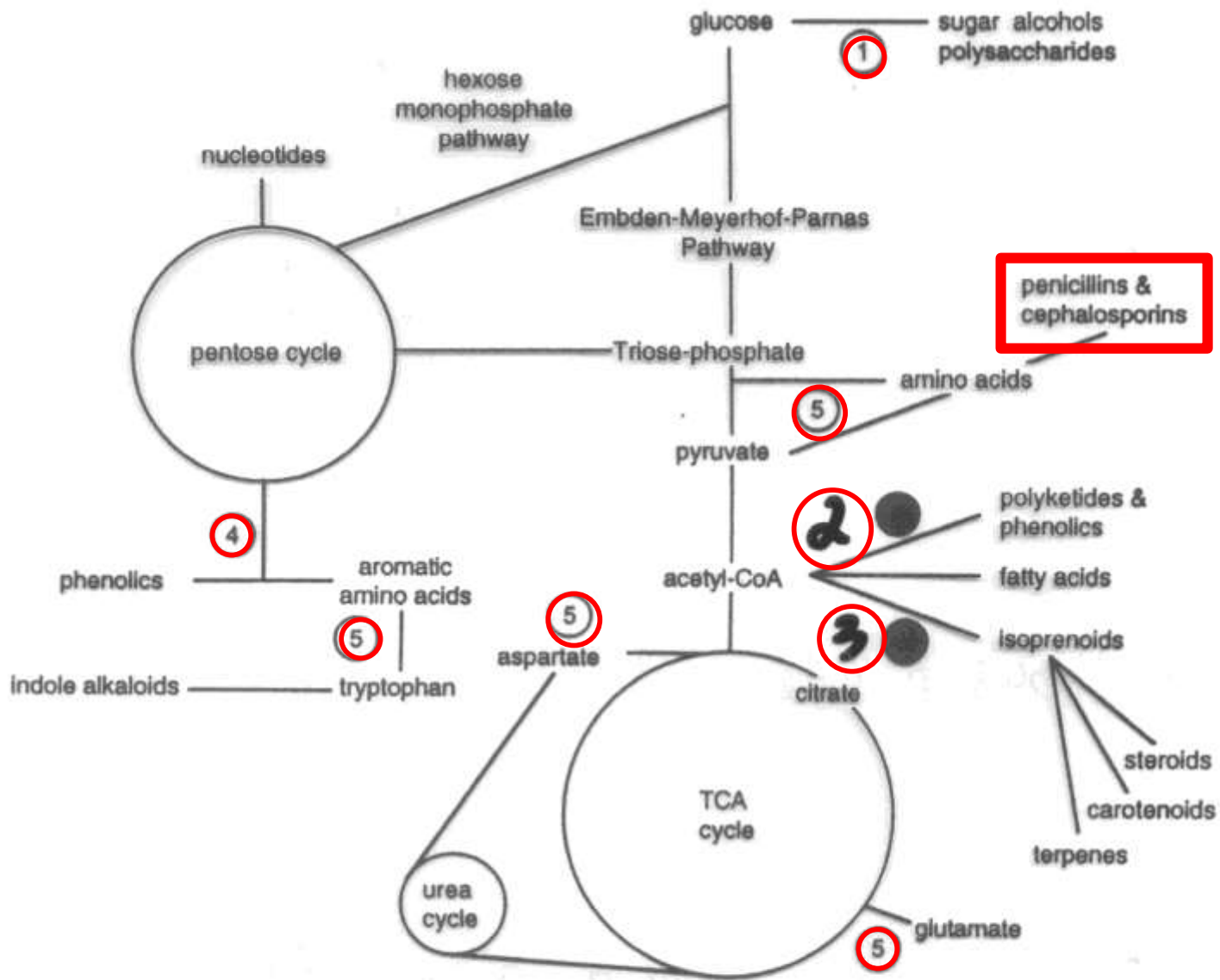
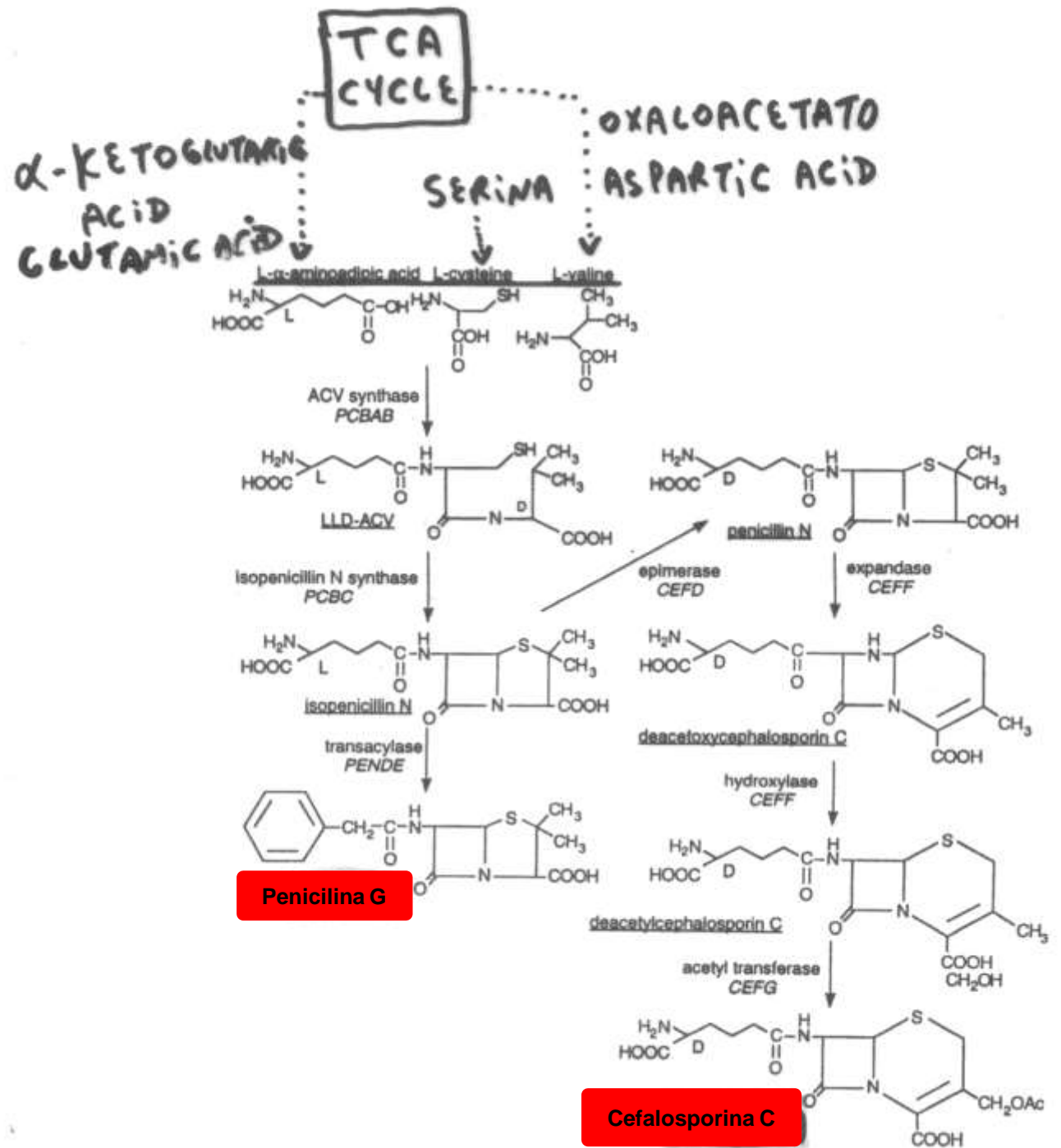


Figure 1. Interrelationships of metabolic pathways in primary and secondary metabolism. The principal pathways of secondary metabolism are numbered as follows: (1) glucose-derived metabolites; (2) acetate-malonate pathway; (3) mevalonic acid pathway; (4) shikimic acid pathway; and (5) amino acid-derived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

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

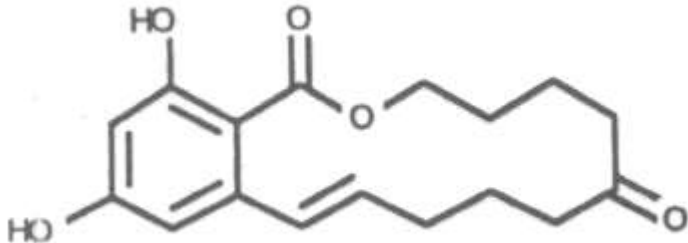
*) Derivados de a.a. / fenóis, compostos aromáticos / terpenóides / polissacarídeos, glicoproteínas / reguladores de crescimento

TOXINAS - NATUREZA QUÍMICA*

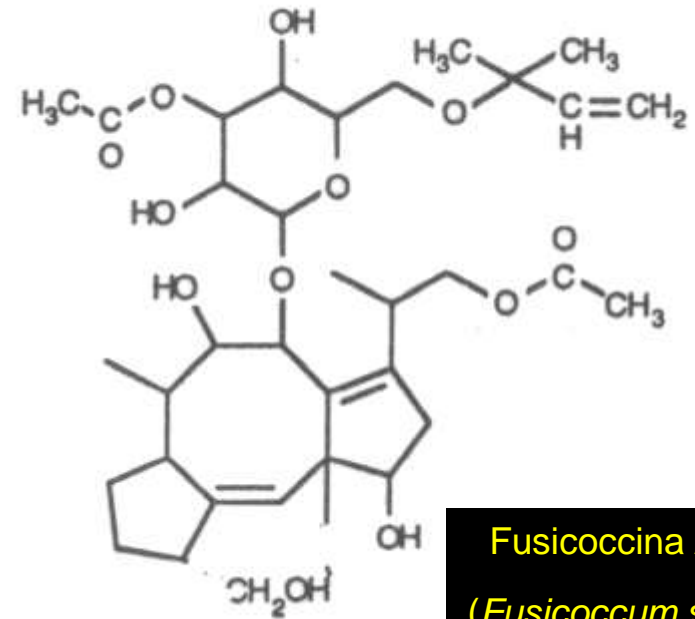
<u>TOXINA</u>	<u>COMPOSIÇÃO/ C.METABOL.</u>	<u>FUNGO</u>	<u>AGRUPAMENTO</u>
Esporodesmina	Trp/Ala	<i>Aspergillus</i>	Micotoxina
Amatoxinas	Peptideo cíclico (8 a.a.)	<i>Amanita</i>	Cogumelo venenoso
Toxina HC	Peptideo cíclico (5 a.a.)	<i>Helminthosporium</i>	Fitopatógeno
Aflatoxina	Policetideo	<i>Aspergillus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

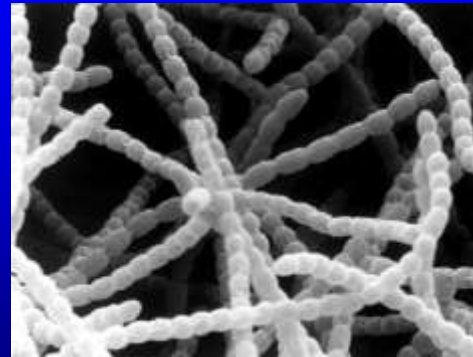
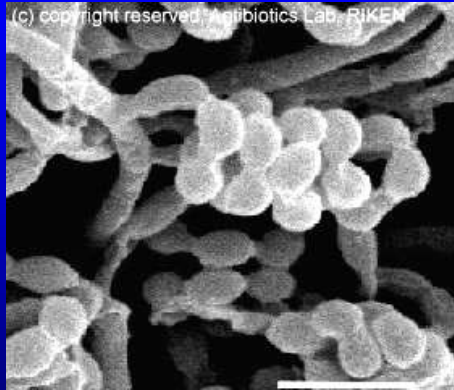
(Toxinas de fitopatógenos)

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

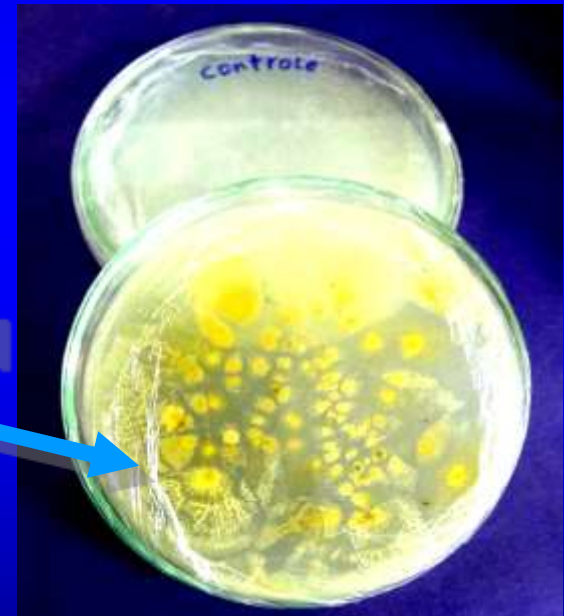
Sarna comum – doença em batata



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

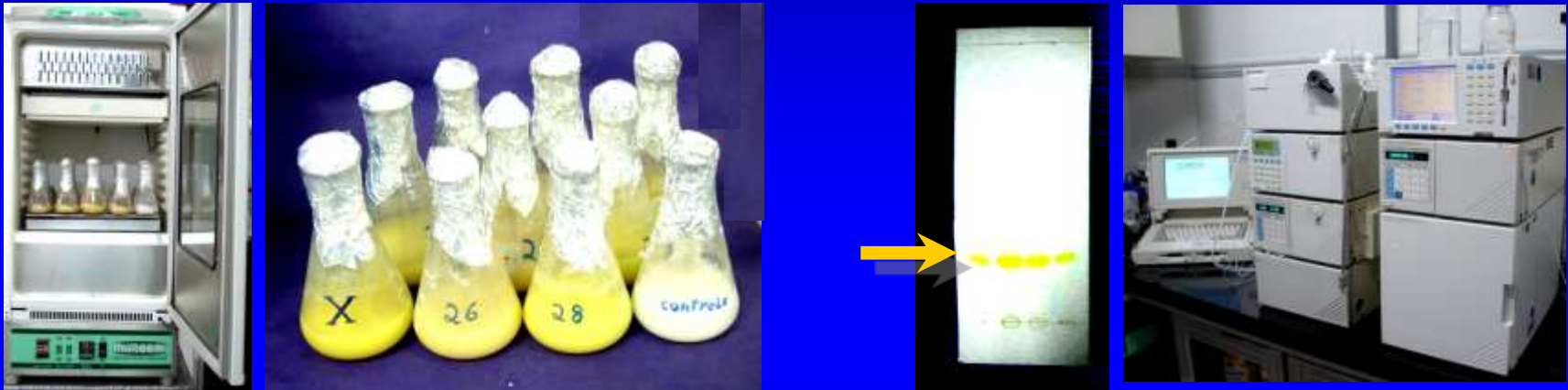


Taxtomina A - fitotoxina



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

Produção da taxtomina



cultivo em
meio líquido
(pH 7,2)

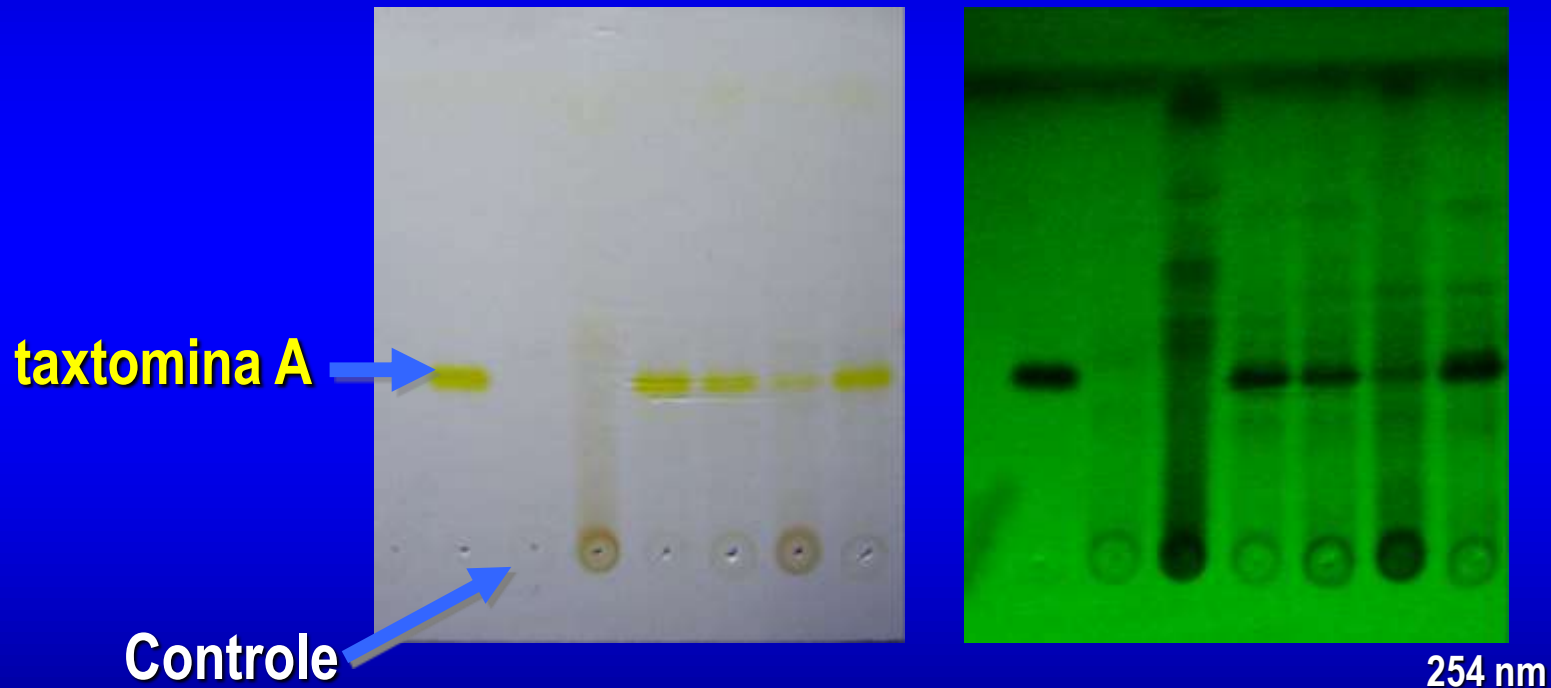
extração
c/ acetato
de etila

identificação por **TLC**

quantificação por **HPLC***

*(HPLC – high performance liquid chromatography)

Taxtomina A : Identificação



TLC = thin layer chromatography

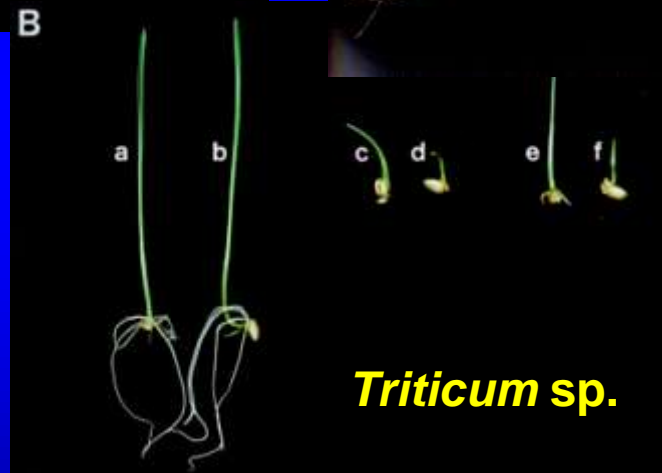
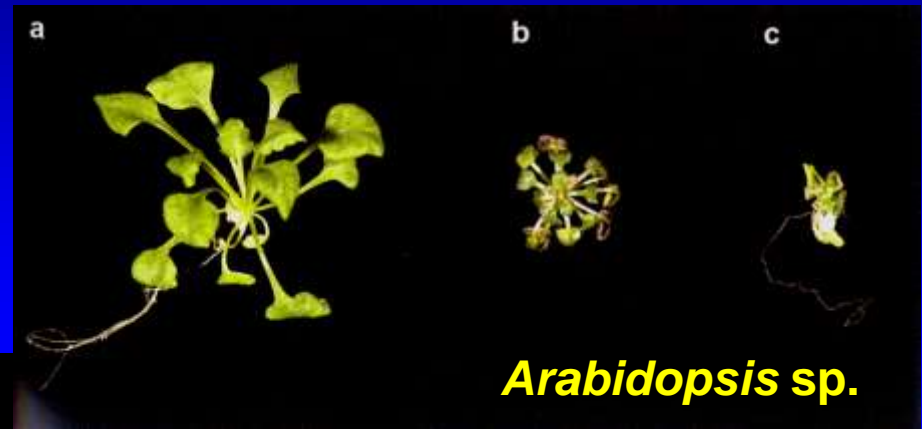
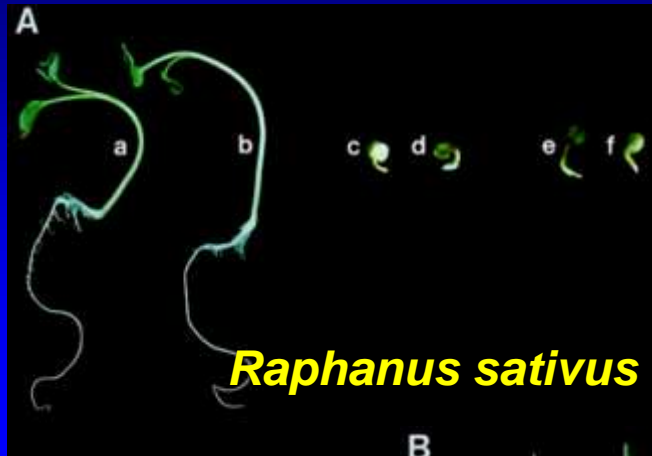
Taxtamina A : produção por diferentes isolados da bactéria



16 – Altamente produtor

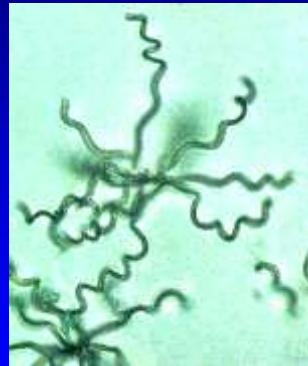
79 – Intermediário

26 – Pouco produtor



✓ Ação sobre várias espécies vegetais

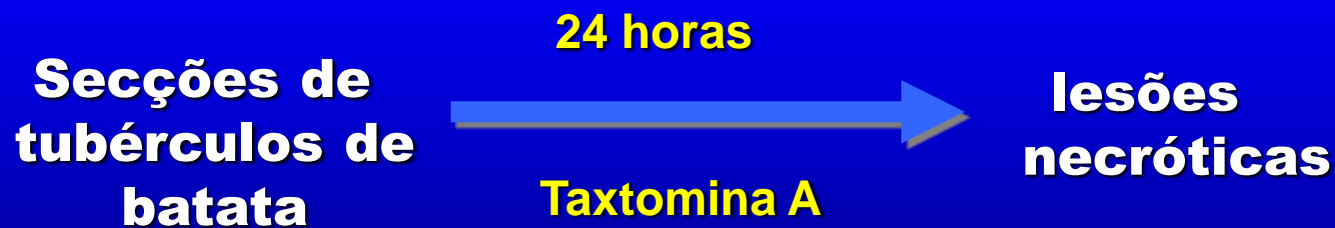
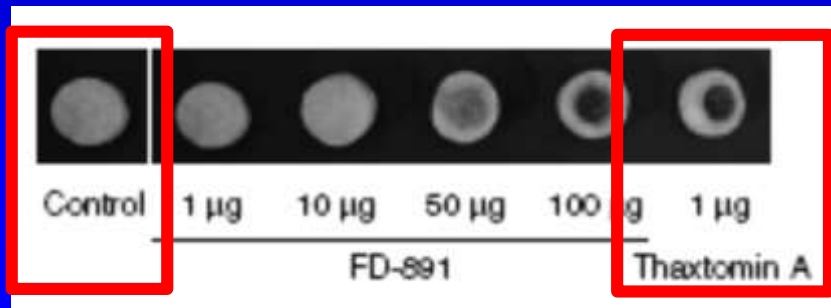
Taxtomina A – mecanismos de ação



Mecanismo de ação

- Alterações no processo de **divisão mitótica**
- Bloqueio da **biossíntese de celulose**
- Alterações no fluxo de **Ca²⁺** e **H⁺** na membrana plasmática
- **Morte celular** programada


Reação de cultivares de batata a taxtomina A



Reação de cultivares de batata a Taxtomina A



TOXINAS - NATUREZA QUÍMICA*

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

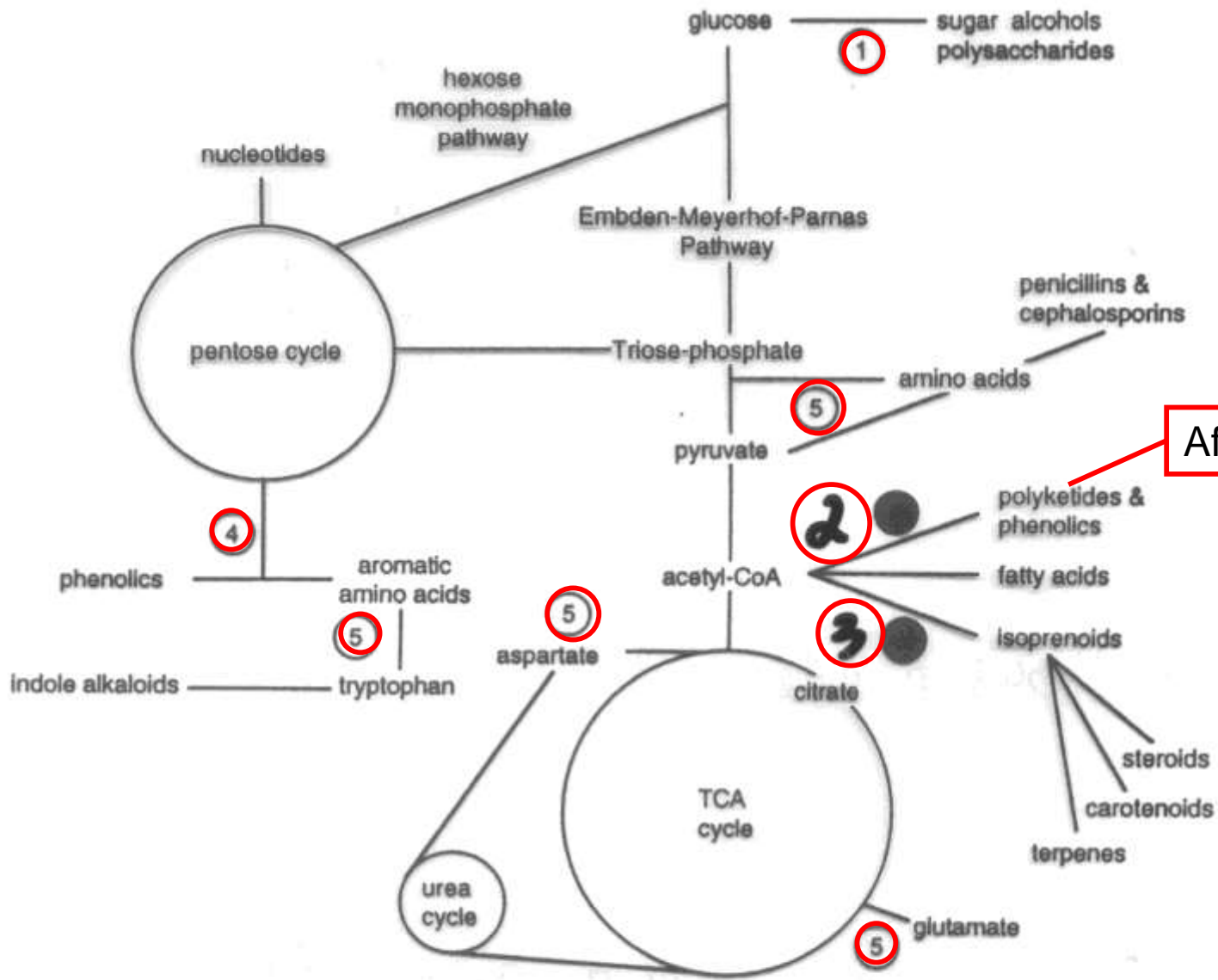
*) Derivados de a.a. / fenóis, compostos aromáticos / terpenóides / polissacarídeos, glicoproteínas / reguladores de crescimento

Micotoxina

AFLATOXINAS

- *Aspergillus flavus* e *A. parasiticus*
- Propriedades carcinogênicas
- Policetídeo derivado de Acetil CoA
- Mínimo de 15 aflatoxinas conhecidas (B₁, B₂, G₁, G₂)

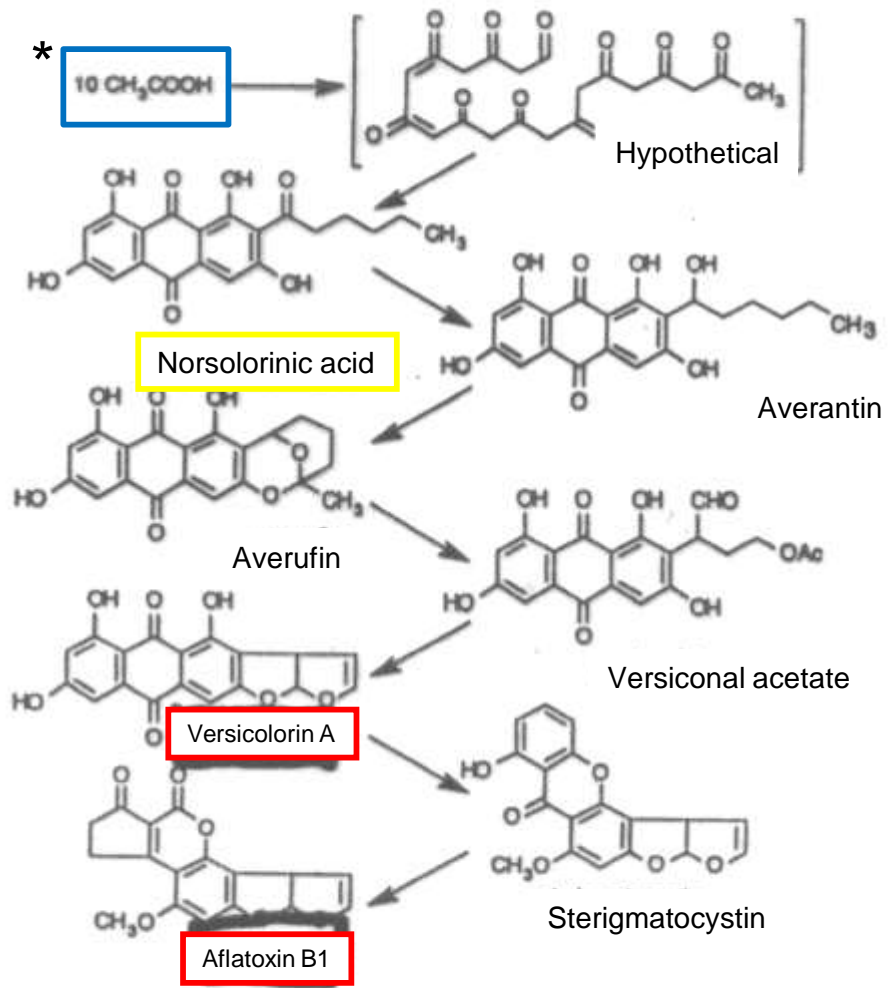




Aflatoxinas

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)

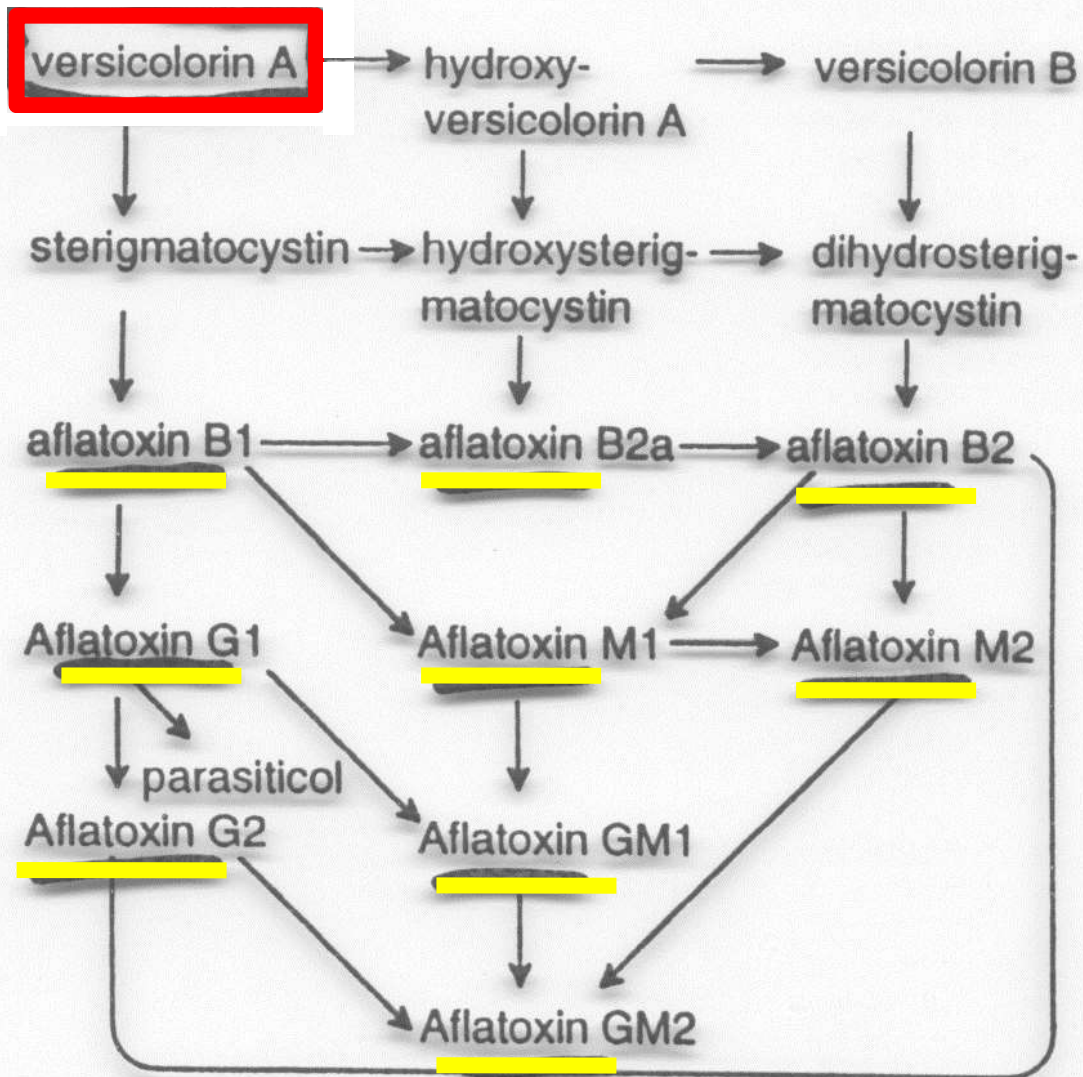


Figure 6. Network of aflatoxin interconversions from versicolorin A.

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



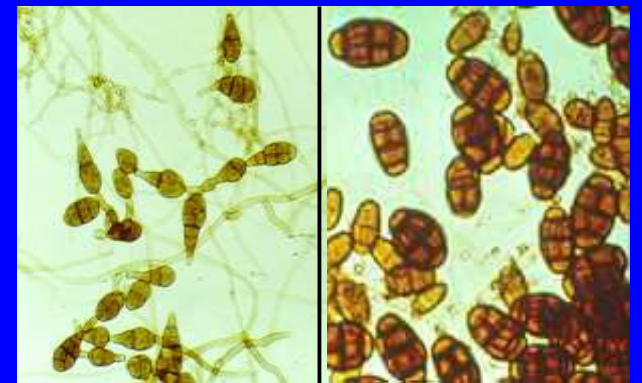
Aspergillus flavus



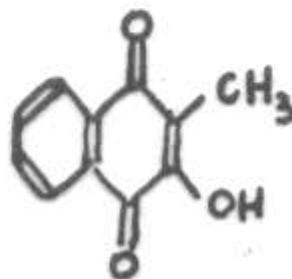
(<http://www.plantpath.cornell.edu>)

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



PIGMENTO	CÓR	ESTRUTURA	ORGANISMO
Fenicina	amarelo violeta	difenil-quinona	Penicillium phenicium
Espinolusina	<u>vermelho</u>	toluquinona	Aspergillus fumigatus
Fumigatina	castanho	toluquinona	Aspergillus niger
Fenicina	<u>amarelo</u>	metil-diquinona	Penicillium phaenicum
Carviolacina	castanho claro	antraquinona	P. carmino-violaceum
Catenarina	vermelho	antraquinona	Helminthosporum catenarium
Ácido euródico	<u>alaranjado</u>	antraquinona	P. citreo-roseum
Eritroglaucina	vermelho	antraquinona	A. glaucus
Funiculosina	vermelho escuro	antraquinona	H. funiculosum
Helmitosporina	castanho	antraquinona	H. catenarium
Hidroxicrodina	<u>alaranjado</u>	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



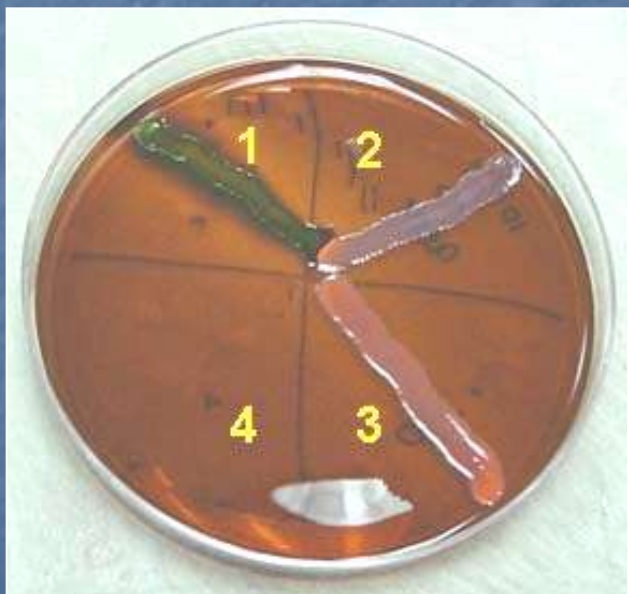
PIGMENTOS - Bactérias

- 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.



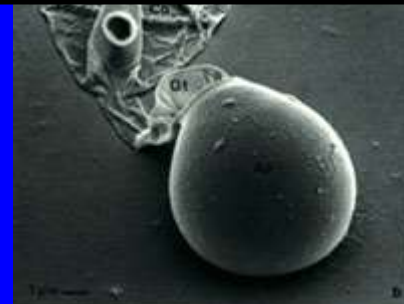
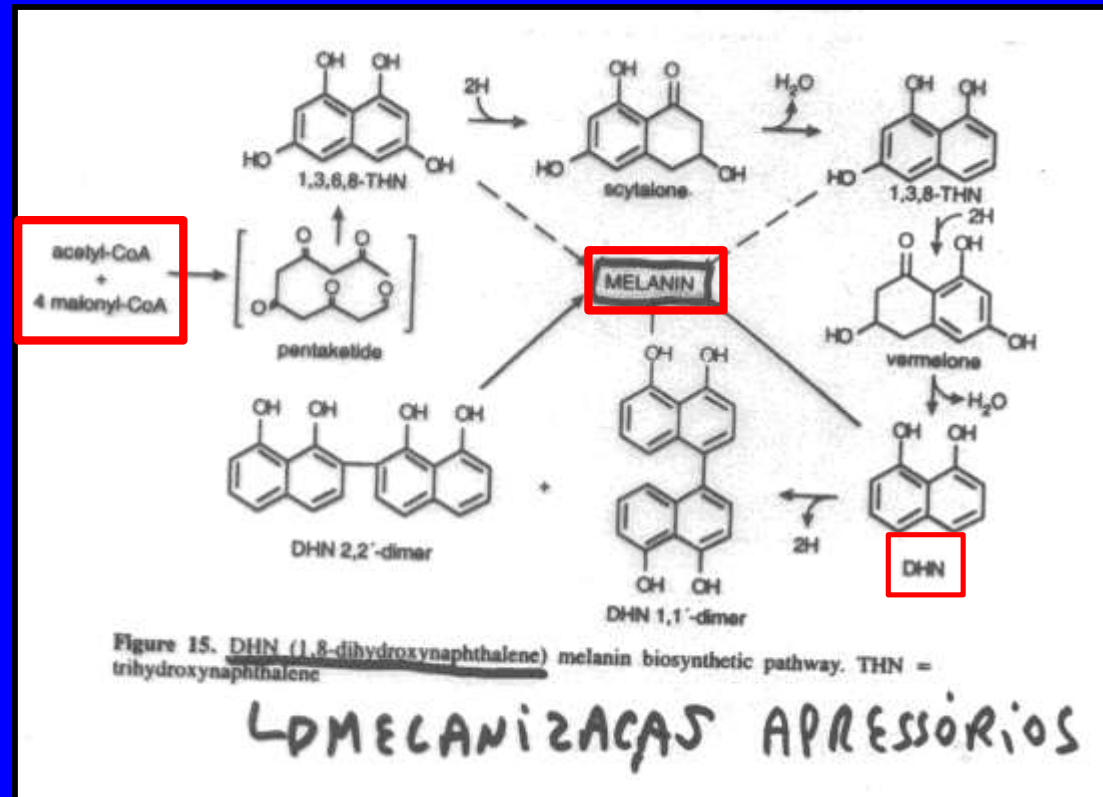
MELANINAS

- Pigmentos marrom-escuro a preto

- Animais, plantas, fungos

- Melaninas fúngicas:

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



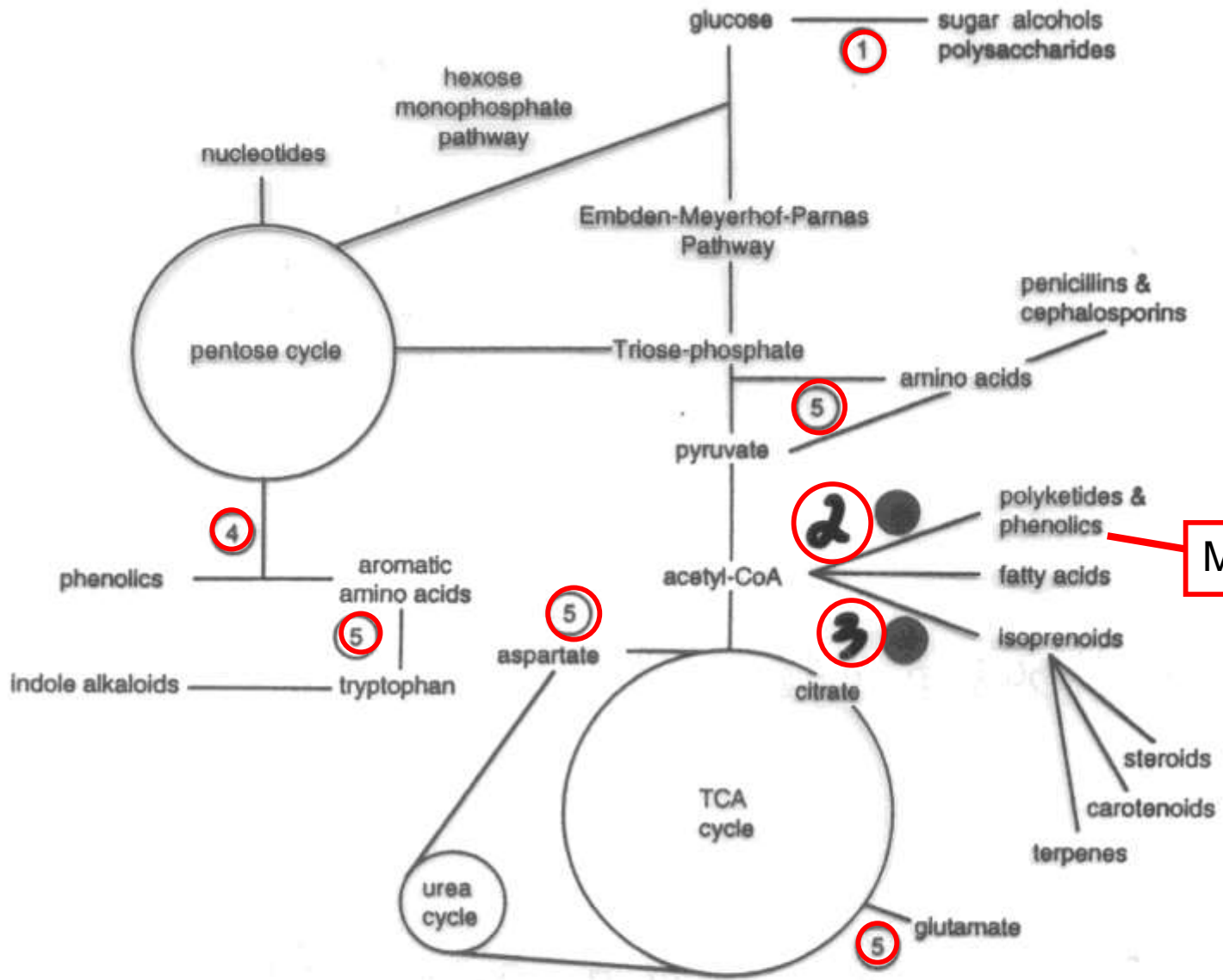


Figure 1. Interrelationships of metabolic pathways in primary and secondary metabolism. The principal pathways of secondary metabolism are numbered as follows: (1) glucose-derived metabolites; (2) acetate-malonate pathway; (3) mevalonic acid pathway; (4) shikimic acid pathway; and (5) amino acid-derived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

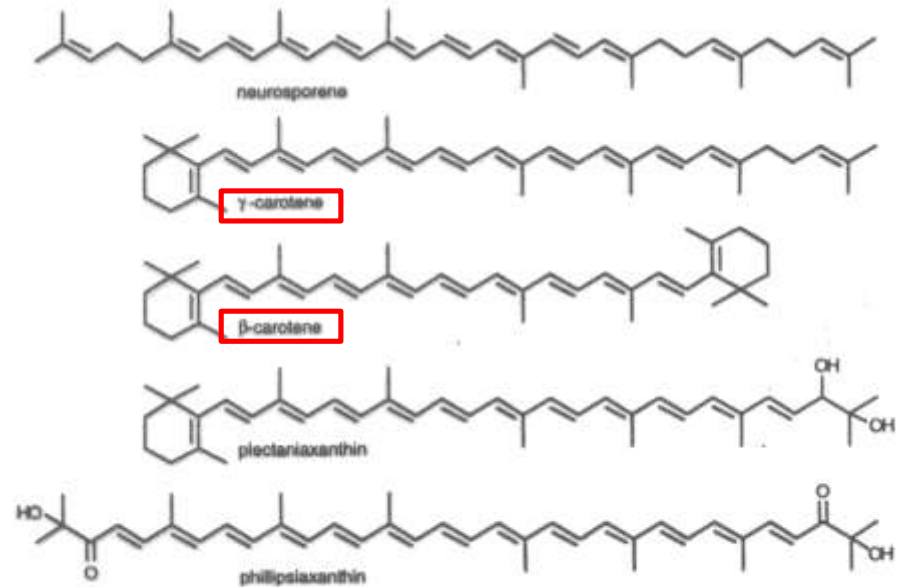


Figure 16. Representative fungal carotenoids.

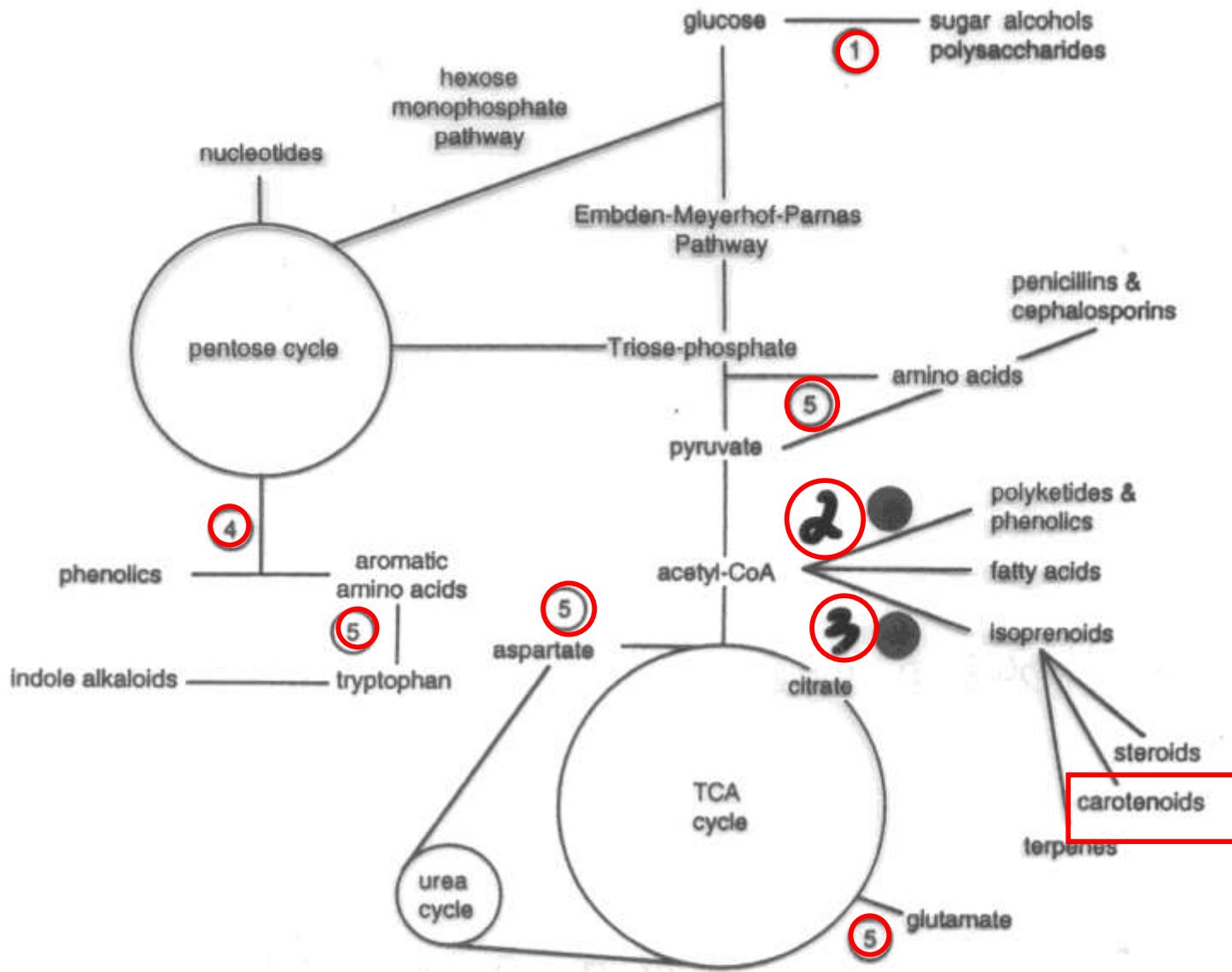


Figure 1. Interrelationships of metabolic pathways in primary and secondary metabolism. The principal pathways of secondary metabolism are numbered as follows: (1) glucose-derived metabolites; (2) acetate-malonate pathway; (3) mevalonic acid pathway; (4) shikimic acid pathway; and (5) amino acid-derived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

<u>Hormônio</u>	<u>Natureza</u>	<u>Fungo</u>	<u>Função</u>
-----------------	-----------------	--------------	---------------

Sirenina/ Parasina	Isoprenóide	<i>Allomyces</i>	Quimiotaxia
-----------------------	-------------	------------------	-------------

Anteridiol/ Oogoniol	Esteróis	<i>Achyla ambisexualis</i>	Quimiotropismo / Indução gametângio / Diferenciação de gametas
-------------------------	----------	--------------------------------	---

Ácido trispórico	Isoprenóide	<i>Mucor mucedo</i>	Indução de zigóforo
---------------------	-------------	-------------------------	---------------------

Fatores α , α	Peptídeo (12-13 a.a.)	<i>Saccharo- myces cerevisiae</i>	Formação de célula diplóide (gemulação ilimitada)
-----------------------------	--------------------------	---	---

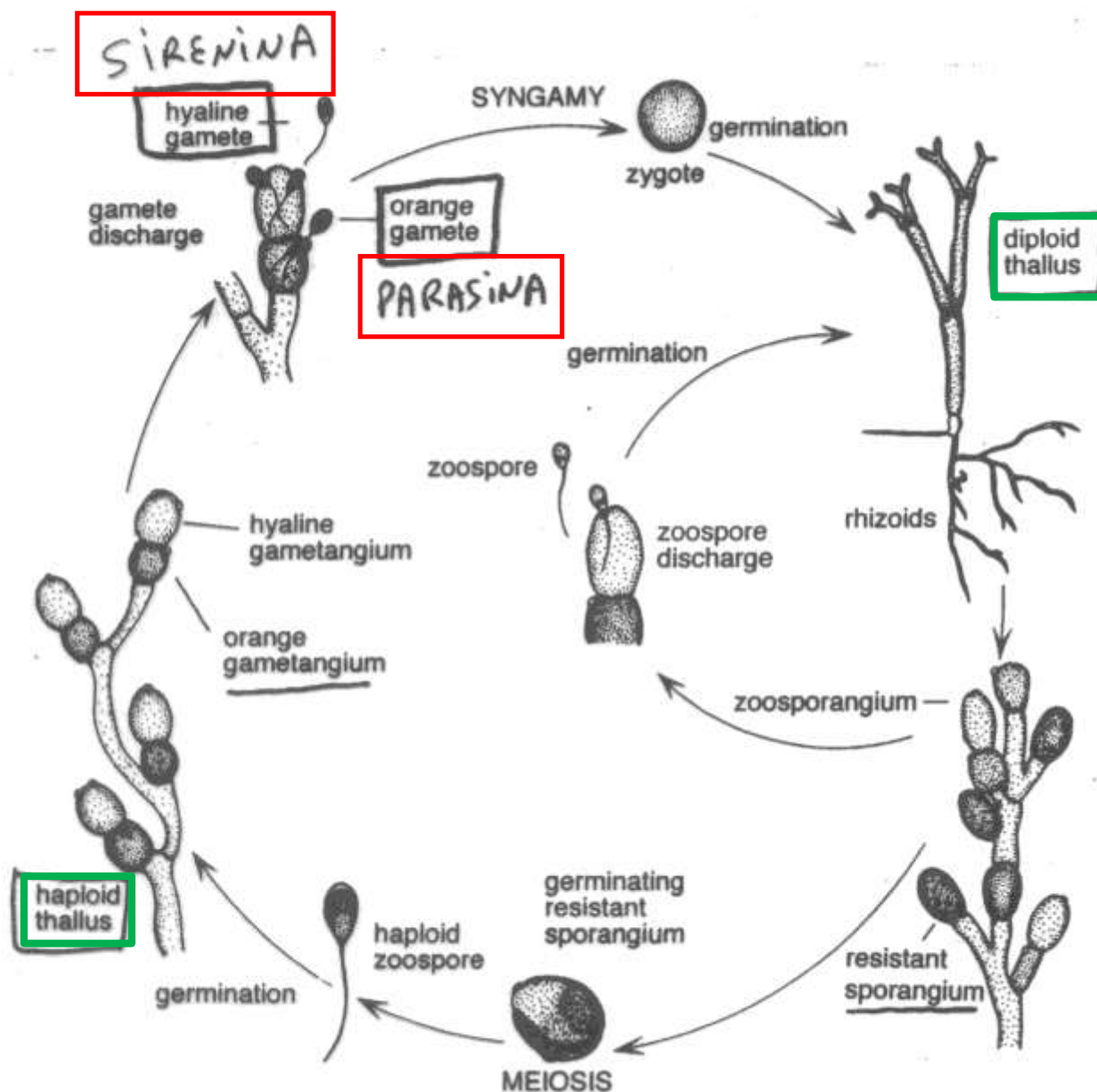


Figure 9. Life cycle of *Allomyces*. Drawings by A. Edwards.

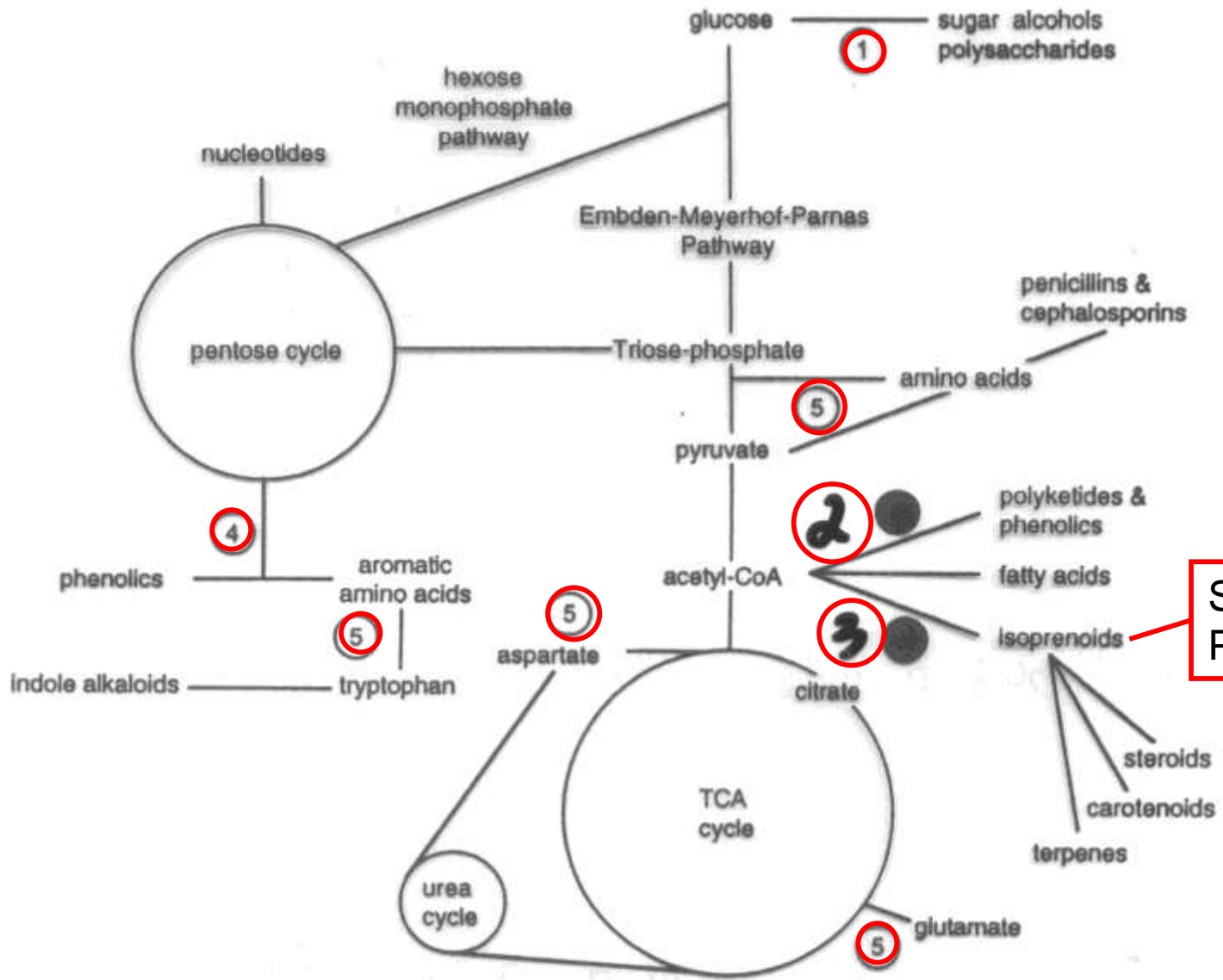


Figure 1. Interrelationships of metabolic pathways in primary and secondary metabolism. The principal pathways of secondary metabolism are numbered as follows: (1) glucose-derived metabolites; (2) acetate-malonate pathway; (3) mevalonic acid pathway; (4) shikimic acid pathway; and (5) amino acid-derived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

FATORES INFLUENCIANDO O METABOLISMO SECUNDÁRIO

- Enzimas frequentemente ausentes / inativas durante crescimento vegetativo
- Limitação de nutrientes c/ excesso de carbono ⇔ estimula
- Nitrogênio disponível (fácil assimilação - amônia) ⇔ inibe

- OUTROS FATORES:

Incubação: agitação, aeração, etc.

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

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

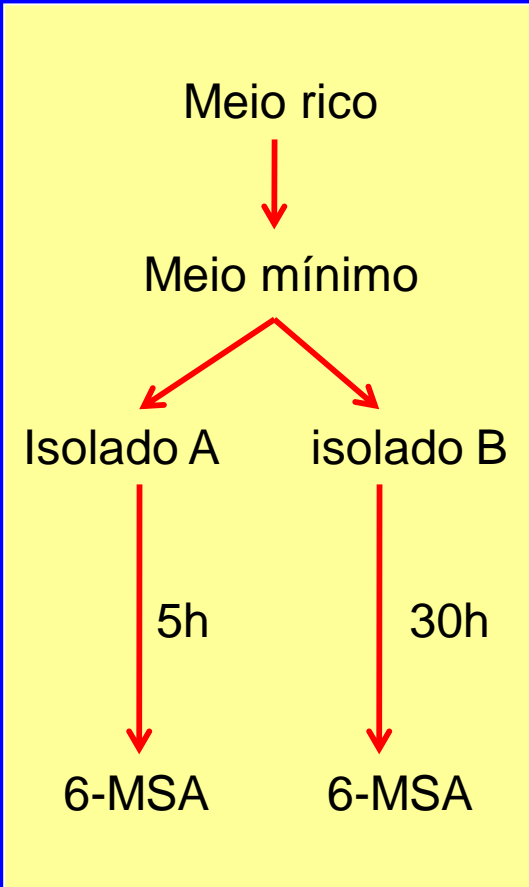
Micronutrientes: Zn importante

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

Fungus	Metabolite	Metal	Conc. (μM)	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 exibem curva crescimento (biomassa; peso seco) similar

6-metilsalicilato

ácido gentísilico

patulina

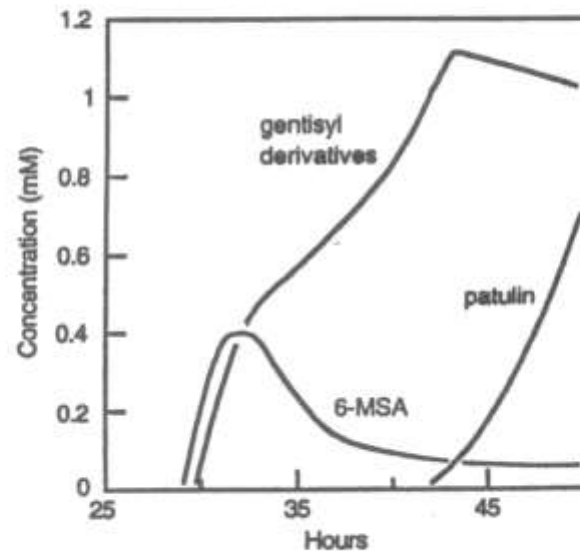


Figure 8. Accumulation of metabolites during patulin formation. From the data of Bu'Lock [26].

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

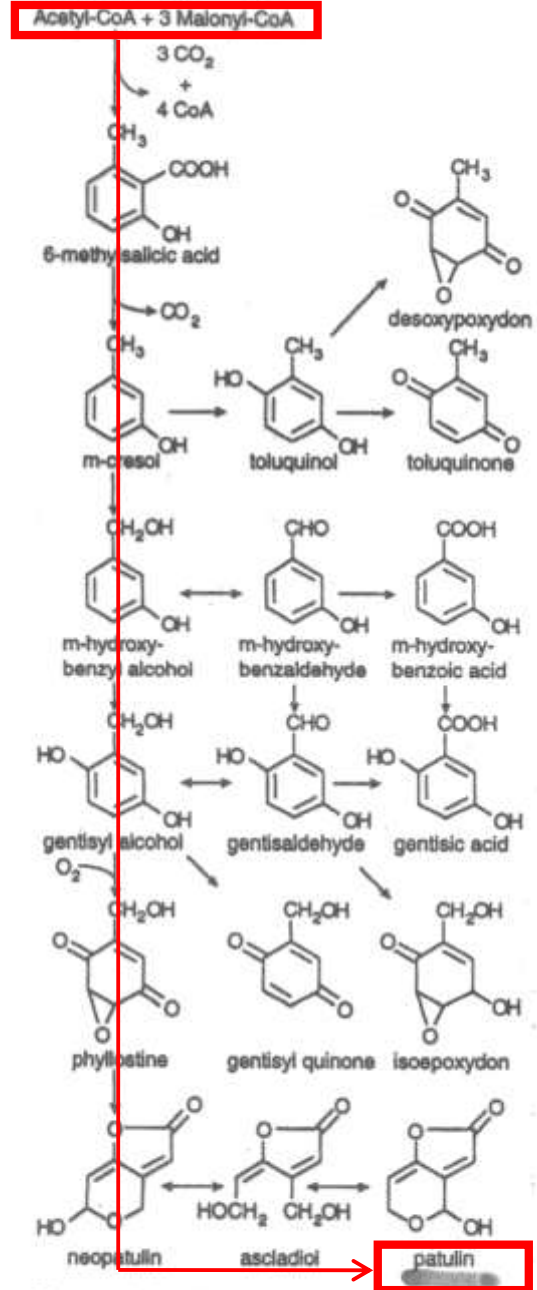


Figure 4. Patulin biosynthetic pathway with branches to secondary products.

METABÓLITOS SECUNDÁRIOS

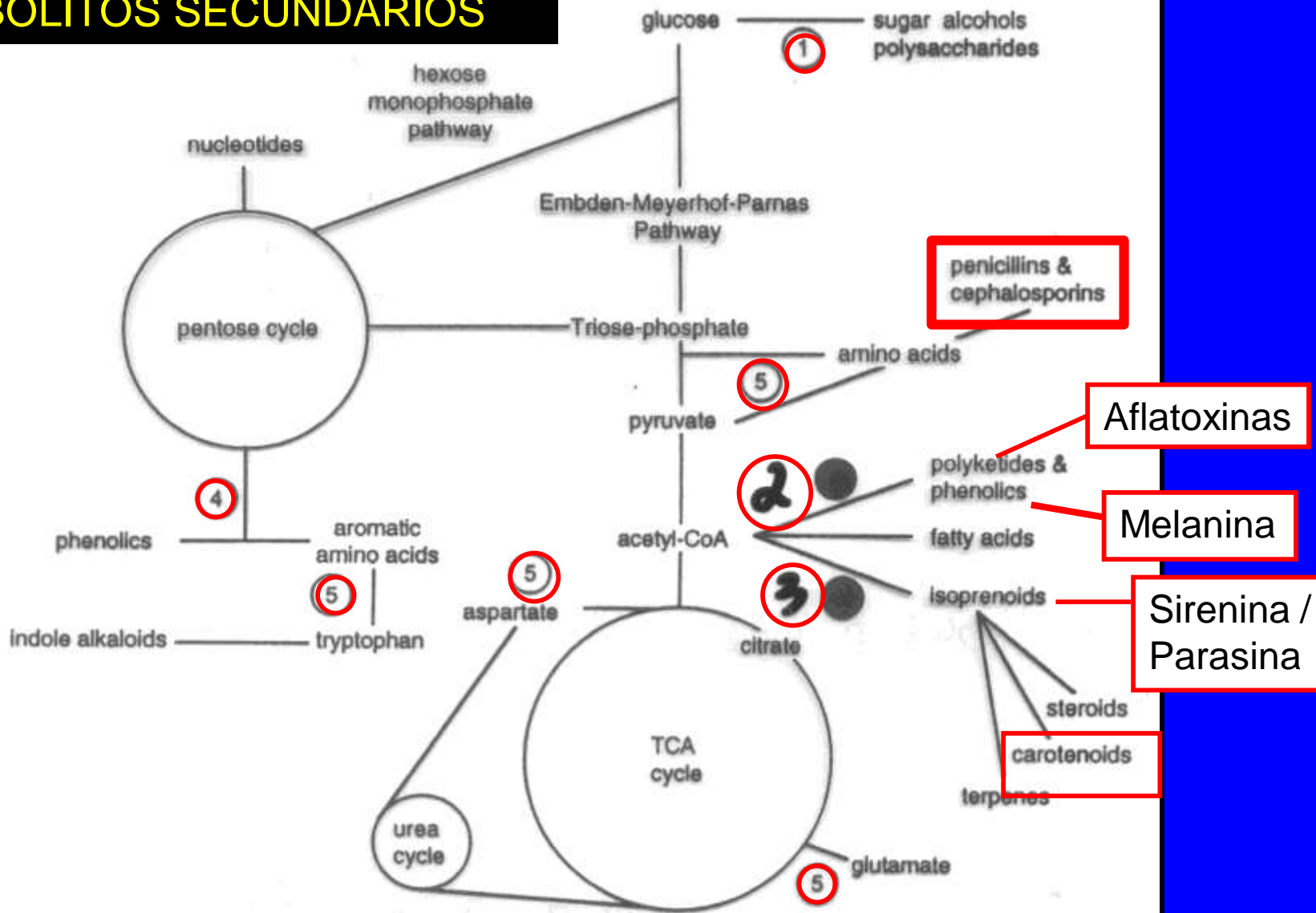


Figure 1. Interrelationships of metabolic pathways in primary and secondary metabolism. The principal pathways of secondary metabolism are numbered as follows: (1) glucose-derived metabolites; (2) acetate-malonate pathway; (3) mevalonic acid pathway; (4) shikimic acid pathway; and (5) amino acid-derived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

