

Basidiomicetos: nueva fuente de metabolitos secundarios

María Antonieta Brizuela, Lisbet García, Lissette Pérez y Mariana Mansur

Instituto Cubano de Investigaciones de los Derivados de la Caña de Azúcar (ICIDCA), La Habana, Cuba

Resumen

El desarrollo alcanzado en las técnicas de aislamiento e identificación de productos hacen que el área de los productos naturales sea la de mayor crecimiento dentro del campo de la química orgánica. En la actualidad se han descrito cerca de un millón de productos naturales aislados a partir de diferentes fuentes, de las cuales los microorganismos constituyen una de las menos estudiadas y que sin embargo ofrece grandes posibilidades para la obtención de nuevas estructuras y actividades biológicas. Dentro de los microorganismos, los basidiomicetos presentan una capacidad de producción de metabolitos biológicamente activos apenas investigada. La amplia gama de productos naturales con actividad biológica producidos por estos hongos abarca desde agentes antimicrobianos, antifúngicos, antivirales y citostáticos hasta enzimas, reguladores de crecimiento y aromas. Estos metabolitos son agrupados generalmente acorde a su naturaleza química, teniendo en cuenta la relación entre ésta y las diferentes actividades biológicas descritas. Como objetivo de este trabajo se pretende ofrecer una visión actualizada de las numerosas e interesantes posibilidades de biosíntesis de los basidiomicetos, lo que avala la conveniencia de profundizar en el cultivo y manejo de estos hongos.

Basidiomicetos, Compuestos biológicamente activos, Productos naturales

Basidiomycetes: A new source of secondary metabolites

Summary

The area of natural products research is the most rapidly growing field of organic chemistry, due to the great technical developments in the isolation and identification techniques. Today, near to one million natural products -isolated from the most diverse living things- are known. Microorganisms are among the least-studied of these. Nevertheless, they offer large possibilities for the discovery of new structures and biological activities. Among the microorganisms, the Basidiomycetes present a production capacity and a range of biologically active metabolites, which have scarcely been investigated. The wide spectrum of natural products with biological activity produced by Basidiomycetes includes antimicrobial agents, antifungal, antiviral and cytotoxic activities, enzymes, plant growth regulators and flavors. These metabolites are generally grouped by their chemical origin, and the relationship between chemical structure and the different biological activities reported. The main objective of this review is to bring an updated revision of the numerous and interesting biosynthetic pathways from basidiomycetes.

Key words

Basidiomycetes, Biologically active compounds, Natural products

El desarrollo alcanzado en las técnicas de aislamiento e identificación de productos y el nivel de las investigaciones mundiales hacen que el área de los productos naturales sea la de mayor crecimiento dentro del campo de la química orgánica. En la actualidad se reportan cerca de un millón de productos naturales aislados a partir de diferentes fuentes. Diversos son los factores que

han incidido en este desarrollo, destacándose como los más importantes el surgimiento de novedosos y sofisticados métodos y técnicas de aislamiento, el creciente desarrollo de la biotecnología y la bioingeniería y la aparición de nuevas demandas en la terapia humana que han conllevado a la apertura de nuevos horizontes para la aplicación de productos microbiales en la medicina, la veterinaria y la agricultura [1]. Los microorganismos constituyen dentro de las fuentes de productos naturales una de las menos estudiadas y que sin embargo ofrece grandes posibilidades para la obtención de nuevas estructuras y actividades biológicas.

Los metabolitos secundarios producidos por los microorganismos constituyen la interfase química entre éstos y el resto del mundo viviente. El alcance de las posibles interacciones (antagónicas, sinérgicas, etc.) entre los microorganismos y otros sistemas vivientes a través

Dirección para correspondencia:

Dra. Mariana Mansur
Instituto Cubano de Investigaciones de los
Derivados de la Caña de Azúcar (ICIDCA)
Vía Blanca 804, Apdo. Postal 4026,
C.P. 11000, La Habana, Cuba.
Fax: +53-7-338236; E-mail: icidca@cenia.inf.cu

Aceptado para publicación el 18 de marzo de 1998

Tabla 1. Diferentes interacciones microbianas con otros sistemas vivientes y metabolitos relacionados con las mismas.

Microorganismo - Microorganismo:	antibióticos, reguladores microbianos, factores de crecimiento
Microorganismo - Mamíferos:	agentes farmacológica e inmunológicamente activos, inhibidores de enzimas, aditivos nutricionales
Microorganismo -Invertebrados:	antiparasitarios, insecticidas, acaricidas, helminticidas
Microorganismo - Plantas superiores:	fitotoxinas, reguladores del crecimiento en plantas, fitoalexinas y herbicidas

de sus metabolitos secundarios es enorme, y las mismas constituyen una fuente inagotable para la obtención de nuevos metabolitos activos (Tabla 1). El estudio de estas interacciones ha posibilitado que en la actualidad se conozca un gran número de metabolitos secundarios de origen microbiano y de naturaleza diferente a los antibióticos que presentan un variado espectro de actividades biológicas. En la Tabla 2 resumimos los principales representantes de estos "otros" bioactivos. Dentro de los microorganismos reportados como productores de metabolitos biológicamente activos, los basidiomicetos constituyen una clase de hongos, representada por más de 30 000 especies, cuyo metabolismo y capacidad de producción ha sido apenas investigada [2].

Los basidiomicetos producen una amplia gama de productos naturales que abarca desde componentes estructurales con actividad antitumoral e inmunológicamente activos hasta agentes antimicrobianos, antifúngicos, antivirales, citostáticos, enzimas, reguladores de crecimiento y aromas.

Como objetivo de este trabajo se pretende ofrecer una visión actualizada de las numerosas e interesantes posibilidades de biosíntesis de los basidiomicetos, lo que avala la conveniencia de profundizar en el cultivo y manejo de estos hongos.

NUEVOS METABOLITOS A PARTIR DE BASIDIOMICETOS

Componentes estructurales con actividad biológica

La gran cantidad de especies de basidiomicetos que existen en la naturaleza y que constituyen fuentes naturales potenciales de componentes bioactivos ha motivado en las últimas décadas el interés en estudiar estos organismos. Es conocido que ciertos componentes macromoleculares aislados de hongos superiores, tales como polisacáridos, glicoproteínas, ácidos nucleicos, etc., poseen actividad antitumoral, relacionada esta con la activación que provocan dichas sustancias de la respuesta inmunológica en el hospedero. Los polisacáridos antitumorales producidos por basidiomicetos han ido recibiendo en los últimos años una creciente atención, apareciendo en la literatura reportes sobre la obtención de β -glucanos solubles en agua y en álcali, polisacáridos antitumorales aislados a partir de hongos comestibles o medicinales tales como *Grifola frondosa*, *Polyporus confluens*, *Hericiium erinaceum*, *Lentinus edodes* y *Coriolus versicolor* [3-7].

Uno de los basidiomicetos más conocidos es el *L. edodes*, por ser el hongo comestible más cultivado en países como Japón, Corea y China y existir gran tradición de su uso como hongo medicinal. Por estos motivos este organismo ha sido ampliamente estudiado para definir los principios activos que provocan sus efectos medicinales.

Tabla 2. Productos bioactivos de origen microbiano de naturaleza no-antibiótica (Berdy, 1989).

Inhibidores de enzimas:	glicosidasas, proteasas, amilasas, etc...
Agentes farmacológica e inmunológicamente activos:	antiinflamatorios, antiulcerosos, antidiabéticos, espasmolíticos, analgésicos, hipotensores, vasodilatadores, cardiotónicos, anti-trombóticos, hipocolesterolemicos, inmunoestimulantes, inmunosupresores.
Micotoxinas:	antifungicidas, inhibidores de enzimas
Pesticidas, herbicidas y compuestos similares:	fitotoxinas, reguladores del crecimiento en plantas, insecticidas, acaricidas
Agentes antiparasitarios:	antihelmínticos, nematocidas, acaricidas, cesticidas
Reguladores microbianos:	morfogénicos, esporogénicos, etc...
Sinergísticos:	compuestos potenciadores del sinergismo
Factores de crecimiento:	coenzimas
Hormonas y compuestos similares:	hormonas sexuales
Ionofóricos o compuestos formadores de quelatos:	sideraminas, ácidos micólicos, etc...
Otros agentes:	antioxidantes, biosurfactantes, radioprotectores, toxinas, etc...

Chihara y col. en 1969 aislaron varias fracciones activas a partir de cuerpos fructíferos de *Lentinus*, las cuales correspondieron a polisacáridos [8]. La caracterización estructural de las mismas evidenció la presencia en una de ellas de un glucano lineal con enlaces $\beta(1-3)$, poco soluble en agua y con peso molecular entre 950-1050 kDa. A partir de estos primeros indicios se continuaron los estudios hasta lograr la formulación de un fármaco que se comercializa por la firma Ajinomoto con el nombre de *Lentinan*®. Estudios biológicos han demostrado que contra varios tumores experimentales, el *Lentinan*® prolonga la vida y reduce el tamaño del tumor. Su modo de acción se caracteriza no por efectos citotóxicos directos, sino por la activación mediada del hospedero de sus factores de defensa. Estudios clínicos han demostrado que en combinación con otras drogas incrementa la reducción del tamaño del tumor y prolonga la vida en pacientes con cáncer gástrico [9,10].

El *C. versicolor* perteneciente a la familia de los *Poliporaceae* ha sido usado como medicina en varias enfermedades malignas en China y Japón principalmente. A partir de cultivos miceliales de este hongo se aisló un complejo polisacárido-proteína altamente soluble en agua y de peso molecular promedio de 94 kDa. Este compuesto se comercializa con el nombre de *Krestin*® (PSK), habiéndose evaluado en pacientes operados de cáncer colorectal y para el tratamiento combinado con quimioterapia, radioterapia y cirugía en pacientes con cáncer gastrointestinal, cérvico-uterino, de mamas y pulmonar [7,11].

Antibióticos

Los antibióticos constituyen el grupo más importante de sustancias farmacéuticas sintetizadas por células microbianas. El mismo comprende además compuestos antitumorales y alcaloides.

Los primeros trabajos empleando basidiomicetos, reportados por Florey en 1949 [12] fueron los realizados por Anchel, Hervey y Wilkins en 1941, quienes examinaron extractos de cuerpos fructíferos y cultivos miceliales de más de 2 000 especies de hongos, detectando en los mismos diversas actividades antibióticas y cuyos resultados conllevaron al aislamiento e identificación del pleuromutilin, compuesto utilizado para el tratamiento de las enfermedades producidas por micoplasmas en el ganado vacuno.

A partir de los trabajos de Wakman con actinomicetos y del descubrimiento de que estos microorganismos eran mucho más fáciles de aislar y cultivar y a su vez mucho más prolíferos en la producción de compuestos con aplicaciones médicas y veterinarias, el interés en los antibióticos producidos por basidiomicetos decreció considerablemente [2]. Sólo recientemente y gracias a los progresos alcanzados en la tecnología de las fermentaciones y recobrado de productos, así como al desarrollo de los métodos espectroscópicos para el análisis estructural, es que estos microorganismos recobran su interés como posible fuente de metabolitos secundarios bioactivos. Los compuestos con actividad antibiótica producidos por basidiomicetos han sido agrupados acorde a su naturaleza química, teniendo en cuenta la relación existente entre ésta y las diferentes actividades biológicas reportadas. En la Tabla 3 se muestran algunos ejemplos de esta clasificación.

Tabla 3. Compuestos con actividad antibiótica producidos por basidiomicetos.

Naturaleza química	Microorganismo	Actividad biológica	Producto
Sesquiterpenos y compuestos relacionados	<i>Merulius</i> , <i>Marasmius</i> , <i>Naematoloma</i> , <i>Pleurotellus</i> , <i>Lentinellus</i> , <i>Panaelus</i>	antimicrobiana, antifúngica, antiviral, citotóxica, mutagénica	Merulidial, Naematolin, Pleurotellol, Leianafulveno, Ácido pleurotético, Omphalone, Fulvoferruginin
Diterpenoides	<i>Cyathus</i> , <i>Crinipellis</i>	citotóxica, antifúngica, antibacteriana	Estriatin, Pleuromutilin, Cavipetin
Acetilenos	<i>Marasmius</i> , <i>Clitocybe Coprinus</i> , <i>Pleurotus</i> , <i>Merulius</i>	antibacterial, antifúngica, citotóxica	Escorodonin
Glicolípidos	<i>Ustilago</i> , <i>Schizonella</i>	antimicrobiana, citotóxica	Schizonellina
Policetonas	<i>Merulius</i> , <i>Phlebia</i>	antimicrobiana, hemolítica	Ácido merulínico
Nucleósidos	<i>Clitocybe</i> , <i>Lentinus</i>	antibacteriana, antiviral	Nebularin
Sales de diazonio	<i>Agaricus xanthodermus</i>	antibacteriana, citotóxica	Agaridin

El metabolismo secundario de los basidiomicetos es rico en terpenoides, especialmente sesquiterpenoides, muchos de los cuales poseen estructuras que hasta ahora sólo han sido detectadas en esta clase de microorganismos, mientras que otras están estrechamente vinculadas a los metabolitos de plantas. *Mycena leaiana* es un basidiomiceto de color naranja brillante, perteneciente a los Agaricales, del cual no existe mucha información acerca de la naturaleza química de sus pigmentos. Harttig y col. en 1990, reportan que en cultivos miceliales este microorganismo produce un compuesto con actividad antibiótica y citotóxica que se corresponde con el pigmento amarillo-naranja predominante en el hongo [13]. Los estudios químicos y espectroscópicos revelaron que el compuesto es un sesquiterpenoide derivado del fulveno, llamándolo

leianafulveno. Los cuerpos fructíferos de algunas especies del *Lactarius* son considerados no comestibles debido a su sabor acre y picante; este sabor está determinado por la presencia en ellos de aldehídos sesquiterpénicos con marasmanos y lactaranos en su esqueleto, que se forman enzimáticamente a partir de ácidos grasos [14, 15]. Estos aldehídos insaturados poseen alta actividad antimicrobiana y mutagénica y parecen ser los principios activos responsables de la defensa química en plantas. En la especie de *Lactarius flavidulus* fue aislado un compuesto con actividad antimicrobiana, llamado flavidulol [16]. El merulidial, aislado de cultivos sumergidos de *Merulius tremellosus* posee fuerte actividad antifúngica, mutagénica y citotóxica. Su aldehído sesquiterpénico en forma cristalina inhibe la síntesis del DNA en células ECA (células de carcinoma ascítico de Ehrlich) [17]. El hynophilin, el pleurotellol y el ácido pleurotético son compuestos aislados de fermentaciones de *Pleurotellus hypnophilus*. Mientras que el pleurotellol y el ácido pleurotético pertenecen al grupo de los sesquiterpenoides, el hynophilin es un nuevo miembro de la familia de los hirsutanos a la cual pertenecen un gran número de los típicos metabolitos presentes en basidiomicetos. Estos tres antibióticos poseen alta actividad antimicrobiana y citotóxica [2]. El collybial, aislado de una cepa de *Collybia confluens*, es un sesquiterpenoide que inhibe el crecimiento de bacterias grampositivas, y ha demostrado una potente actividad citotóxica [18].

Los diterpenos producidos por basidiomicetos poseen una estructura propia hasta ahora no encontrada en otras fuentes naturales. Toyota y Hostettmann en 1990 reportan el aislamiento a partir de *Boletinus capines* de una familia de ésteres diterpénicos con actividad antifúngica a los cuales denominaron cavipetin [19]. Asimismo, de cultivos de *Lentinellus omphalodes*, Stärk y col. en 1991 aislaron un antibiótico, al cual denominaron omphalone, un derivado activo de benzoquinonas [20]. También se ha aislado el fulvoferruginin, un sesquiterpenoide del hongo *Marasmius fulvoferrugineus* [21].

Dentro de los compuestos con actividad antagonista en hongos superiores, los poliacetilenos son el grupo más ampliamente caracterizado. Más de 50 de estos compuestos insaturados con actividad antibiótica han sido aislados a partir de especies de *Clitocybe*, *Coprinus*, *Cortinellus*, *Daedalea*, *Marasmius*, *Merulius*, *Pleurotus*, *Polyporus*, *Poria*, etc. [22]. Ejemplo de esto es el escorodin, antibiótico obtenido de cultivos de

Marasmius scorodonius que posee actividad antimicrobiana y una alta actividad antifúngica y citotóxica [23].

Muchos otros metabolitos con actividad antibiótica son obtenidos a partir de basidiomicetos que incluyen compuestos fenólicos, ácidos fenilglicoxídicos sustituidos, purinas, quinonas, derivados terpénicos, etc. [24].

Mención aparte merecen el mucidin, las estrobilurinas, las oudemansinas y sus análogos sintéticos, compuestos que constituyen una nueva familia de inhibidores de la respiración, cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la transferencia electrónica en el complejo bc₁ de la cadena respiratoria mitocondrial. El mucidin, antibiótico-antifúngico aislado de cultivos miceliales del basidiomiceto *Oudemansiella mucida*, presenta alta actividad citotóxica frente a una gran variedad de bacterias y

levaduras. Por sus propiedades ha sido utilizado en el tratamiento tópico de la dermatomycosis y bajo el nombre comercial de *Mucidermin Spofa*® se emplea en la terapia local de varias enfermedades micóticas de la piel; siendo éste el primer antibiótico aplicado clínicamente en la República Checa y a su vez el primer antibiótico producido industrialmente a partir de un cultivo de basidiomicetos [25-29]. Las estrobilurinas, las oudemansinas y sus análogos sintéticos inhiben el crecimiento de células humanas y animales así como de una amplia variedad de hongos [30,31]. Debido a su acción tan específica, estos antibióticos se han convertido en valiosas herramientas para la elucidación de los mecanismos de transferencia electrónica en los complejos bc₁ de eucariotas de la cadena respiratoria.

El agaridin, compuesto bioactivo aislado de cuerpos fructíferos de *Agaricus xanthodermus*, presenta actividad antimicrobiana frente a bacterias tanto gram-positivas como gram-negativas, y es el primer compuesto diazonio aislado en basidiomicetos [32].

Del *Lentinus adhaerens* ha sido aislado un metabolito con actividad antitrombótica, el 2-metoxi-5-metil-1,4-benzoquinona, el primero de este tipo aislado a partir de cultivos de basidiomicetos [33].

Aromas

La demanda de aromas para uso alimentario ha ido aumentando considerablemente durante las últimas décadas. La extracción a partir de materias primas naturales y la síntesis por vía química han sido las formas clásicas de producción. No obstante, en los últimos años se ha incrementado la tendencia a la obtención de los llamados compuestos "naturales" por la vía de síntesis y bioconversión de los microorganismos [34,35].

Los cultivos miceliales de basidiomicetos son una fuente potencial de sustancias aromáticas. El rol de estos metabolitos aún no ha sido totalmente esclarecido, ya que algunos de estos compuestos presentan a su vez actividad antifúngica y pueden definir la función de los hongos como antagonistas ante otros microorganismos. Otros de estos compuestos son inductores de la germinación, crecimiento micelial o de la fructificación [36].

En la Tabla 4 se reportan algunos aromas a partir de micelios de basidiomicetos crecidos en medios sintéticos. Los aromas en general se clasifican según su grupo químico. Los compuestos de anillo bencénico son numerosos, presentando propiedades aromáticas interesantes para la industria alimentaria [37,38], y su metabolismo está relacionado fundamentalmente con las propiedades ligninolíticas de los basidiomicetos [39].

Los terpenos son producidos por géneros tales como *Clitocybe*, *Ischnoderma*, *Lactarius*, *Lentinus*, *Pleurotus*, *Phlebia*, *Polyporus*, *Trametes* y *Poria* y son los responsables de las propiedades aromáticas de los aceites esenciales [34,40]. Por otra parte, las lactonas son las causantes de los olores frutales en los cultivos miceliales de basidiomicetos, razón por la cual son muy cotizadas en el campo alimentario y de cosméticos [36].

Además de las estructuras anteriormente mencionadas, existen otras, como los alcoholes, aldehídos, ésteres, cetonas alifáticas y compuestos azufrados que determinan toda una serie de olores característicos en estos microorganismos. Ejemplo de esto lo constituyen los compuestos azufrados que provocan el olor aliáceo del *Marasmius* [41] y el aroma típico del hongo comestible *L. edodes* [42,43].

Enzimas, inhibidores y reguladores

Una de las ventajas más significativas de los basidiomicetos lo constituye su amplio espectro de actividades enzimáticas, lo que conlleva a que estos microorganismos jueguen un papel importante en diversos sistemas biológicos.

La obtención de un nuevo tipo de bilirubin-oxidasa con características muy apropiadas para su producción industrial a partir de *Trachyderma tsunodae* es reportada por Matsui en 1986 [44]. Dicha enzima permite la determinación cuantitativa de bilirubina en fluidos biológicos con resultados muy superiores a los obtenidos por determinación química.

Cepas pertenecientes al género *Lentinus*, *Oudemansiella*, *Coprinus*, *Auricularia*, *Poria*, etc. producen una colesterol-oxidasa diferente a las conocidas hasta el momento, la cual se emplea en laboratorios clínicos para la determinación enzimática de colesterol [45].

Interesante resulta también la capacidad de producción de inhibidores de enzimas. Es conocido que la acción de muchos agentes farmacológicos está dada por su capacidad para inhibir determinadas enzimas y que además, numerosas enfermedades están asociadas a una excesiva o no regulada actividad enzimática, por lo que inhibidores de enzimas pueden aportar numerosas actividades farmacológicas beneficiosas.

Estudios realizados con células humanas (HeLa) han evidenciado que el pigmento amarillo producido por cultivos superficiales del basidiomiceto *Xerula melanotricha* bloquea la incorporación del ¹⁴C-acetato y del ¹⁴C-ácido melavónico al colesterol, lo que avala su posible utilización como anticolesterolemico [46]. También se ha reportado recientemente la potencialidad del ácido phlebiacrysoico, aislado a partir de cultivos de *Phlebia chrysocrea*, de inhibir la síntesis de los leucotrienos [47].

Atsumi en 1990 reporta que cultivos filtrados del basidiomiceto *Phellinus* sp. muestran fuerte actividad inhibitoria frente a la β-glucosidasa. El aislamiento y elucidación estructural del principio activo evidenció la obtención de un nuevo compuesto al cual denominaron cyclophelitol [48].

Por último, nos quisiéramos referir muy brevemente a la capacidad de los basidiomicetos para producir compuestos reguladores del crecimiento vegetal. El 3,5-dicloro-4-metoxibencil alcohol, metabolito aislado de

Tabla 4. Aromas asignados a micelios de basidiomicetos cultivados en medio sintético.

Olor	Especie	Olor	Especie
Aliáceo	<i>Marasmius alliaceus</i>	Cítrico, limón	<i>Poria xantha</i>
Benzaldehído, aromático	<i>Polyporus benzoinus</i>	Manzana	<i>Daedalea quercina</i> , <i>Polyporus betulinus</i>
Laurel, cereza	<i>Fomes scutellatus</i> , <i>Polyporus abducens</i> , <i>Polyporus frondosus</i>	Perfumado	<i>Pleurotus sapidus</i> , <i>Stereum sanguinolentum</i>
Anisado	<i>Polyporus schweinitzii</i> , <i>Trametes suaveolens</i>	Perfumado, terpenico, vainilla	<i>Bjerkandera adusta</i>
Anisado, bálsamo del Perú	<i>Lentinus lepideus</i>	Agua de colonia	<i>Poria cocos</i>
Frutal	<i>Phellinus igniarius</i> , <i>Phellinus laevigatus</i> , <i>Phellinus tremulae</i> , <i>Poria aurea</i>	Narciso	<i>Polyporus cocreus</i>
Floral	<i>Pleurotus enosmus</i>	Vainilla	<i>Stereum murayi</i>
Frutal, plátano	<i>Stereum rugosum</i>	Rosa, anís, frutal	<i>Trametes odorata</i>

cultivos de *Hypholoma* sp., inhibe a concentraciones de 50 mg/mL la síntesis de las enzimas hidrolíticas. Investigaciones sobre su modo de acción revelaron que el mismo actúa en las primeras etapas de la ruta biosintética inducida por el ácido giberélico. Ensayos *in vivo* demostraron que la germinación de semillas de diferentes plantas es inhibida por este compuesto [49].

CONCLUSIONES

En general, los basidiomicetos presentan la capacidad de producir una gran variedad de moléculas aromáticas tanto en medio natural como sintético. Aunque las

bacterias y levaduras ofrecen ventajas considerables con respecto a los hongos en cuanto a facilidades tecnológicas de cultivo y conocimientos biológicos más completos, los basidiomicetos y hongos miceliarios en general presentan potencialidades de biosíntesis más interesantes y numerosas, por lo que resulta conveniente profundizar en el cultivo y manejo de estos microorganismos, con el fin de identificar metabolitos nuevos y útiles al hombre.

Agradecemos a Caridad Alonso el trabajo de mecanografía y edición.

Bibliografía

- Berdy J. The discovery of new bioactive microbial metabolites. *Progress in Industrial Microbiology* 1989; 27: 3-25.
- Anke T. Basidiomycetes: A source for new bioactive secondary metabolites. *Progress in Industrial Microbiology* 1989; 27: 51-66.
- Mizuno T, Ohsawa K, Hagiwara N, Kuboyama R. Fractionation and characterization of antitumor polysaccharides from Maitake, *Griifola frondosa*. *Agric Biol Chem* 1986; 50: 1679-1688.
- Mizuno T, Ando M, Sugie R, *et al.* Antitumor activity of some polysaccharides isolated from an edible mushroom, Ningyotake, the fruiting body and the cultured mycelium of *Polyporus confluens*. *Biosci Biotech Biochem* 1992; 56:34-41.
- Mizuno T, Wasa T, Ito H, Suzuki C, Ukai N. Antitumor-active polysaccharides isolated from the fruiting body of *Hericium erinaceum*, an edible and medicinal mushroom called Yamabushitake or Houtou. *Biosci Biotech Biochem* 1992; 56: 347-348.
- Sasaki T, Takasuka N. Further study of the structure of Lentinan, an antitumor polysaccharide from *Lentinus edodes*. *Carbohydr Res* 1976; 47: 99-104.
- Ito H, Hidaka H, Sugiura M. Effects of Coriolan, an antitumor polysaccharide, produced by *Coriolus versicolor* Iwade. *Jap J Pharmacol* 1979; 29: 953-957.
- Chihara G, Maeda Y, Hamuro J, Sasaki T, Fukuoka F. Inhibition of mouse sarcoma-180 by polysaccharides from *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. *Nature (Lond.)* 1969; 222: 687-688.
- Furue H, Itoh I, Kimura T, *et al.* Phase III study on Lentinan. *Jap J Cancer Chemother* 1981; 8: 944-982.
- Taguchi T, Furue H, Kimura T, *et al.* End-point results of phase III study of Lentinan. *Jap J Cancer Chemother* 1985; 12: 366-384.
- Fujii T, Saito K, Matsunaga K, *et al.* Prolongation of the survival period with the biological response modifier PSK in rats bearing N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary gland tumors. *In-vivo* 1995; 9: 55-58.
- Florey HW, Chain W, Heatley NG, *et al.* *Antibiotics*. London, Oxford University Press, 1949.
- Harttig U, Anke T, Scherer A, Steglich W. Leianafulvene, a sesquiterpenoid fulvene derivative from cultures of *Mycena leiana*. *Phytochemistry* 1990; 29: 3942-3944.
- Anke H, Bergendorff O, Sterner O. Assays of the biological activities of guaiane sesquiterpenoids. *Food Chem Toxic* 1989; 27: 393-397.
- Daniewski WM, Gumulka M, Truzewska D, Jacobson U, Norin T. Monohydroxylactones of *Lactarius vellereus*. *Phytochemistry* 1996; 41: 1093-1096.
- Takahashi A, Kusano G, Ohta T, Nozoe S. The constituents of *Lactarius flavidulus* Imai. *Chem Pharm Bull* 1988; 36: 2366-2370.
- Sterner O, Anke T, Sheldrick WS, Steglich W. New sterpurane and isolactarane sesquiterpenes from the fungus *Merulius tremellosus*. *Tetrahedron* 1990; 46: 2389-2400.
- Toyota M, Hostettmann K. Antifungal diterpene esters from the mushroom *Boletinus cavipes*. *Phytochemistry* 1990; 29: 1485-1489.
- Stärk A, Anke T, Mocek U, Steglich W. Omphalone, an antibiologically active benzoquinone derivative from fermentations of *Lentinellus omphalodes* (1). *Z Naturforsch* 1991; 46: 989-992.
- Klein J, Anke T, Sheldrick WS, Bross M, Steffan B, Steglich W. Fulvoferruginin, a carotane antibiotic from *Marasmius fulvoferrugineus* Gilliam (1). *Z Naturforsch* 1990; 45: 845-850.
- Hegnauer R. *Chemotaxonomic der Pflanzen*. Switzerland. Basel, Birkhauser Verlag, 1962.
- Anke T, Kupka J, Schramm G, Steglich W. Antibiotics from basidiomycetes X. Scorodonin, a new antibacterial and antifungal metabolite from *Marasmius scorodnius* (Fr.) Fr. *J Antibiotics* 1980; 33: 463-467.
- Simon B, Anke T, Anders U, Neuhaus M, Hansske F. Collybial, a new antibiotic sesquiterpenoid from *Collybia confluens* (Basidiomycetes). *Z Naturforsch* 1995; 50c: 173-180.
- Benedict RG, Brady LR. Antimicrobial activity of mushroom metabolites. *J Pharm Sci* 1972; 61: 1820-1822.
- Musilek V, Cerna J, Sasek V, Semerdzieva M, Vondracek M. Antifungal antibiotic of the basidiomycete *Oudemansiella mucida*. *Folia Microbiol* 1969; 14: 377-388.
- Nerud F, Musilek V. Composition of lipids and production of Mucidin in a submerged culture of the basidiomycete *Oudemansiella mucida*. *Folia Microbiol* 1976; 21: 488-492.
- Zouchova Z, Nerud F, Musilek V. Effect of glucitol on the production of Mucidin in *Oudemansiella mucida*. *Folia Microbiol* 1982a; 27: 35-37.
- Zouchova Z, Wurst M, Nerud F, Musilek V. Metabolism of aromatic acids in the antibiotic-producing basidiomycete *Oudemansiella mucida*. *Folia Microbiol* 1982b; 27: 446-450.
- Subik J, Behun M, Smigan P, Musilek V. Mode of action of Mucidin, a new antifungal antibiotic produced by the basidiomycete *Oudemansiella mucida*. *Biochim Biophys Acta* 1974; 343: 363-370.
- Weber W, Anke T, Steffan B, Steglich W. Antibiotics from basidiomycetes XXXII. Strobilurin E: A new cytostatic and antifungal (E)- β -methoxyacrylate antibiotic from *Crepidotus fulvotomentosus* Peck. *J Antibiot* 1990; 43: 207-212.
- Weber W, Anke T, Bross M, Steglich W, Strobilurin D, Strobilurin F. Two new cytostatic and antifungal (E)- β -Methoxyacrylate antibiotics from *Cyphellopsis anomala* (1). *Planta Med* 1990; 56: 446-450.
- Dornberger K, Lich H, Zureck A. Antibiotics from Basidiomycetes. The 4-hydroxy-benzenediazonium ion, an antimicrobial, cytotoxic and antineoplastic metabolite from the Basidiomycete *Agaricus xanthodermus* (Agaricales). *Progr Ind Microbiol* 1989; 27: 67-77.
- Lauer U, Anke T, Hansske F. Antibiotics from basidiomycetes XXXVIII. 2-methoxy-5-methyl-1,4-benzoquinone, a thromboxane A2 receptor antagonist from *Lentinus adhaerens*. *J Antibiotics* 1991; 44: 59-65.
- Janssens L, DePooter HL, Schamp NM, Vandamme EJ. Production of flavours by microorganisms. *Proc Biochem* 1992; 27: 195-215.
- Schindler J, Schmid RD. Fragrance or aroma chemicals-microbial synthesis and enzymatic transformation- a review. *Proc Biochem* 1982; 17: 2-8.
- Gross B, Asther M. Aromes de basidiomycetes: caractéristiques, analyses et productions. *Sciences des Aliments* 1989; 9: 427-454.
- Berger RG, Neuhauser K, Drawert F.

- Characterization of the odour principles of some Basidiomycetes: *Bjerkandera adusta*, *Poria aurea*, *Tyromyces sambuceus*. Flavour Fragrance J 1986; 1: 181-185.
38. Berger RG, Neuhauser K, Drawert F. Biotechnological production of flavour compounds: III. High productivity fermentation of volatile flavours using a strain of *Ischnoderma benzoinum*. Biotech Bioeng 1987; 30: 987-990.
39. Wood WF, Deshazer DA, Largent DL. The identity and metabolic fate of volatiles responsible for the odor of *Hydnellum suaveolens*. Mycologia 1988; 80: 252-255.
40. Breheret S, Talou T, Rapior S, Bessiere JM. Monoterpenes in the aromas of fresh wild mushrooms (basidiomycetes). J Agric Food Chem 1997; 45:831-836.
41. Gmelin R, Luxa HH, Roth K, Hofle G. Dipeptide precursor of garlic odour in *Marasmius* species. Phytochemistry 1976; 15: 1717-1721.
42. Chen CC, Chen SD, Chen JJ, Wu CM. Effect of pH value on the formation of volatiles of shiitake (*Lentinus edodes*), an edible mushroom. J Agric Food Chem 1984; 32: 99-1001.
43. Chen CC, Liu SE, Wu CM, Ho CT. Enzymic formation of volatile compounds in shiitake mushroom (*Lentinus edodes* Sing.). En: Parliment TH, Croteau R (Eds.). Biogeneration of aromas. Washington, A.S.C. Symposium Series, 1986; 317: 176-183.
44. Matsui S, Yoshima Y, Taniguchi T. Novel bilirubin oxidase, its production and use. US Patent 4,600,689; 1986.
45. Matsui S, Yoshima Y, Taniguchi T. Cholesterol oxidase and process for producing same. US Patent 4,425,435; 1984.
46. Kuhnt D, Anke T, Besl H. Antibiotics from basidiomycetes XXXVII. New inhibitors of cholesterol biosynthesis from cultures of *Xerula melanotricha* Dorfelt. J Antibiot 1990; 43: 1413-1420.
47. Marumoto R, Klostermeyer D, Steglich W, Wunder A, Anke T. Phlebiachrysoic acids, new inhibitors of leukotriene biosynthesis from *Phlebia chrysocrea* (Basidiomycete). Liebigs Annalen-Recueil 1997; 2:313-316.
48. Atsumi S, Umezawa K, Iinuma H, et al. Production, isolation and structure determination of a novel β -glucosidase inhibitor, cyclophellitol, from *Phellinus* sp. J Antibiot 1990; 43: 49-53.
49. Hautzel R, Anke H. Screening of basidiomycetes and ascomycetes for plant growth regulating substances. Introduction of the gibberellic acid induced de-novo synthesis of hydrolytic enzymes in embryoless seeds of *Triticum aestivum* as test system. Z Naturforsch 1990; 45c: 1093-1098.