

## METABOLITOS SECUNDARIOS DEL GÉNERO *ARTHRIINIUM*

M<sup>a</sup> ANGELES CALVO, MONTSERRAT AGUT\* y ROSA M<sup>a</sup> CALVO  
Facultad de Veterinaria U.A.B. Barcelona  
\* Instituto Químico de Sarriá, U.R.L. Barcelona.

El estudio de los metabolitos secundarios elaborados y acumulados por especies del género *Arthriniium* o por cepas en su estado teleomórfico, pertenecientes al género *Apioispora*, se iniciaron con los estudios llevados a cabo por el grupo de investigación que dirigía Aldridge (datos no publicados).

### 1. METABOLITOS ACTIVOS SOBRE PARED DE HONGOS

Los microorganismos procariotas poseen propiedades estructurales y fisiológicas únicas en su Reino que les confieren unos blancos para las drogas muy apropiados. Sin embargo, los hongos al ser microorganismos eucariotas poseen pocas dianas que los distinguan de las células de los mamíferos (Gooday 1976, Hector 1993). Asimismo, existen pocas diferencias entre las rutas metabólicas esenciales de los hongos y las de los mamíferos, por lo que existen pocos antifúngicos eficaces y útiles. Afortunadamente, la pared celular de los hongos de importancia médica posee compuestos que no se encuentran en ninguna otra célula de la naturaleza, por lo que ésta se convierte en un blanco de gran importancia, susceptible a drogas.

Los antifúngicos que interfieren en la biosíntesis de la pared celular fúngica son de gran interés porque ésta contiene, en la mayoría de los casos, polisacáridos que no estarán presentes en los tejidos infectados (Kagan *et al.* 1986). Existen grandes posibilidades de que las sustancias que inhiban la síntesis de los principales polisacáridos de la pared fúngica no afecten, sin embargo, a las células huésped (Debono y Gordee 1994).

Con el fin de aumentar el poder terapéutico de los antifúngicos, se viene estudiando la posibilidad de aumentar su acción mediante tratamiento con combinaciones de ellos que pudieran dar lugar a sinergismos. Existen diferentes citas en la literatura que apuntan que los inhibidores de la quitina o de la síntesis de glucano ejercen a la vez efectos secundarios sobre otros componentes de la pared, lo cual hace posible el hecho de que se establezcan efectos sinérgicos entre estas sustancias (Hector 1993). Así, por ejemplo, el uso de inhibidores de beta glucanos en determinados hongos,

se ha demostrado que estimulan la producción de quitina o de alfa-glucanos (Miyata *et al.* 1985, Pfaller *et al.* 1989, Hector y Braun 1986, Davila *et al.* 1986). Este hecho refleja que cuando la célula se ve comprometida al inhibirse la síntesis de uno de los compuestos principales de su pared, lo compensa mediante la superproducción de un segundo polímero, evitando así de forma evidente que la célula sea destruída por productos como los citados, los cuales pueden estar presentes en el suelo de forma natural. Estudios realizados por Perfect *et al.* (1991) demuestran que los hongos filamentosos no son capaces de resistir la pérdida simultánea de dos de los componentes principales de su pared, por lo que el uso combinado de estas sustancias se presume de gran éxito.

La mayor parte de las investigaciones llevadas a cabo sobre la pared fúngica, se han centrado en el estudio de la pared de las levaduras, debido a los numerosos casos de infecciones causadas por especies del género *Candida* y al gran interés económico que gira en torno a *Saccharomyces cerevisiae*.

La pared celular de las levaduras, es una estructura rígida de aproximadamente 25 nm de grosor que constituye, en términos generales, un 25 % de su peso celular. Los componentes mayoritarios son glucanos y mananos, sin embargo, también están presentes la quitina y proteínas (Berry 1982).

Estudios realizados acerca de la ultraestructura y características bioquímicas de *S. cerevisiae* han demostrado que la pared de este hongo está formada por dos capas que se distinguen atendiendo a su composición (Hasenclever y Mitchell 1964, Kopecká *et al.* 1974). La capa interna está compuesta fundamentalmente por microfibrillas de beta-1,3-glucano que poseen algunas ramificaciones beta-1,6, mientras que la capa externa está formada esencialmente por manoproteínas que son los principales determinantes inmunológicos de estos hongos. En comparación con la pared de la mayoría de las levaduras de importancia médica, la pared de esta levadura es pobre en quitina y depende básicamente del beta-1,3-glucano para conservar su integridad, aunque los septos de gemación poseen un porcentaje importante de quitina por lo que este compuesto también es fundamental en esta especie.

La pared celular de *C. albicans* mantiene muchas similitudes con las de otras levaduras. Está compuesta fundamentalmente por quitina, beta-glucano y manoproteínas. El mayor porcentaje de quitina (aproximadamente un 90 %) se sitúa alrededor de los septos de gemación, el resto se distribuye en la totalidad de la célula contribuyendo a su estabilidad y resistencia (Tronchin *et al.* 1981). La pared de este hongo está formada por diferentes capas que se distinguen según su composición. Las capas externas están formadas fundamentalmente por mananos, manoproteínas y beta-1,6-glucanos, mientras que las más internas están compuestas predominantemente por beta-1,3-glucano y por quitina junto a manoproteínas. Las capas internas son las responsables de mantener la integridad estructural de la pared. Al igual que para las levaduras saprófitas, las manoproteínas son las responsables de las propiedades antigénicas de las especies de *Candida* (Hector 1993).

El género *Rhodotorula* está compuesto por células capsuladas. La presencia de mananos lineales con alternancia de uniones beta-1,3 y beta-1,4 en especies de *Rhodotorula* es el fundamento en el que se basan algunos autores para trasladar algunas especies del género *Rhodotorula* al género *Cryptococcus* (Phaff 1984).

La estructura y composición de la pared de *Cryptococcus neoformans* no es tan conocida como la de otras levaduras a pesar de ser un hongo patógeno para el hombre y otros mamíferos. Esto es debido en gran parte, a que la cápsula que posee este hongo ha despertado un mayor interés. Estudios ultraestructurales de su pared han demostrado que está compuesta por dos capas, siendo la interna más densa a los electrones que la externa (Cassone *et al.* 1974). Asimismo, también se han realizado estudios bioquímicos de la pared con cepas mutantes que carecían de cápsula y con protoplastos en fase de regeneración de la misma. James *et al.* (1990) determinaron que la glucosa representa un 86 % del peso de la pared frente a un 7 % correspondiente al compuesto N-acetilglucosamina. La pared también posee glucanos con enlaces alfa-1,3, beta-1,6 y beta-1,3. En contraste con otras levaduras, las manoproteínas se sitúan fundamentalmente en la capa interna.

La parte más distinguible de los hongos filamentosos es su pared celular. La pared es la manifestación física del hongo, la que demuestra estructuras que nosotros reconocemos como hifas, conidios y cuerpos fructíferos (Gooday 1977). Es la responsable de la rigidez de las células y de las hifas. No es solamente una cubierta pasiva del protoplasma fúngico, sino que es un componente activo de la célula que desempeña importantes funciones fisiológicas (Alexopoulos y Bold 1967).

Las paredes celulares de los hongos filamentosos están compuestas principalmente por polisacáridos y pequeñas cantidades de proteínas, lípidos e iones inorgánicos (Bartnicki-García 1973). Los polisacáridos pueden organizarse de dos modos: en una estructura semejante a filamentos (microfibrillas) o en una forma menos organizada (matriz).

Las microfibrillas son el componente principal de la pared. Constan de diferentes cadenas separadas de polisacáridos que se enrollan entre ellas para formar una hebra fuerte. Las hebras son embebidas en la matriz, la cual es una agregación de pequeños polisacáridos junto a proteínas y lípidos, de apariencia amorfa y granular. Esta organización explica su rigidez y fuerza.

Las microfibrillas están compuestas de quitina, celulosa y otros glucanos. Algunos hongos poseen microfibrillas compuestas de polisacáridos unidos a proteínas. Los carbohidratos de la matriz son muy variables en función del grupo taxonómico al que pertenece el hongo. Los polisacáridos mayoritarios son: quitina, celulosa, polímeros de galactosamina y glucanos (glicógeno, mananos, quitosanos y galactanos). También están presentes, aunque en menor cantidad xilosa, ramnosa, fucosa y ácido urónico.

La quitina es un polisacárido que se encuentra formando parte, en un alto porcentaje, de la pared celular de los hongos y del exoesqueleto de la mayoría de especies de artrópodos, insectos y crustáceos. En algunas levaduras la quitina sirve para mantener el punto de unión entre la célula madre y la hija, mientras que en los hongos filamentosos es un componente mayoritario de la pared celular (Bowen y cols 1992). Cabe resaltar que entre los hongos filamentosos, los *Oomycetes* son una excepción en cuanto a composición de su pared celular, pues en su caso, el componente mayoritario es la celulosa. La localización preferente de la quitina en la pared celular de los hongos filamentosos, es a nivel del ápice, cuya integridad depende en alto grado de este homopolímero (Gooday 1977). La acumulación de quitina adquirirá importancia durante la invasión de tejidos por parte del hongo, así por ejemplo, el contenido en quitina es el triple en las formas pseudomiceliales invasivas de *Candida albicans* que en las formas levaduriformes (Chattaway *et al.* 1968).

Las características químicas de los polisacáridos de la pared son utilizados como base taxonómica (Bartnicki-Garcia 1968). Así, por ejemplo, el deuteromiceto *Aspergillus niger* tiene quitina y glucano como principales polímeros de la pared, mientras que el zigomiceto *Mucor rouxii* posee quitina y quitosanos. Por otra parte, Bowen *et al.* (1992) sugieren la posibilidad de agrupar a los hongos en tres clases según la secuencia genética que codifique para el enzima quitin sintetasa del hongo. Estudios realizados por Kang *et al.* (1984) apuntan que la actividad de la quitin sintetasa se mantiene latente hasta que es activada por una proteasa.

Las proteínas representan menos de un 10 % de la matriz de la pared celular. Poseen funciones estructurales y enzimáticas (por ejemplo, fosfatasa ácida, alfa-amilasa o proteasas).

En hongos dermatofitos de los géneros *Trichophyton* y *Microsporum*, las glicoproteínas pueden situarse en la parte exterior de la pared desencadenando reacciones cutáneas de hipersensibilidad tanto en el hombre como en los animales (Gander 1974).

Los lípidos representan un máximo de un 8 % de la matriz de la pared de los hongos. La mayoría son ácidos grasos saturados o fosfolípidos. También se encuentran pequeñas cantidades de glicolípidos y esfingosina. Entre los iones inorgánicos, el más abundante es el fósforo. También están presentes calcio y magnesio.

Análisis cuantitativos de la pared celular de los hongos demuestran que existen grandes variaciones entre ellos (Aronson y Machlis 1959, Nickerson 1963, Wessels 1965, Bartnicki-Garcia 1966 y 1968, Barran *et al.* 1975, Aronson y Lin 1978, Marchant 1978). Así, por ejemplo, la quitina es siempre un componente fibrilar importante de la pared, pero no siempre es mayoritario.

La composición de la pared celular varía durante toda la vida de la célula. Los conidios contienen un mayor contenido de proteínas que las células vegetativas (Rizza y Kornfeld 1969, Garraway y Evans 1984). Los cambios en la composición química de la pared, juegan un papel importante en la morfogénesis (Alexopoulos y Bold 1967).

En los hongos dematiáceos, la melanina será un compuesto principal que formará parte de la pared celular (Lalgé *et al.* 1988), sin embargo contienen un bajo contenido en quitina, por lo que Lalgé *et al.* (1988) apuntan que el papel desarrollado por la quitina en hongos hialinos, puede ser llevado a cabo por la melanina en los hongos dematiáceos.

La formación de la pared fúngica implica dos procesos sucesivos, por una parte, la síntesis y secreción de polímeros, y por otra, la interacción y ensamblaje de estos polímeros fuera de la membrana plasmática (Murguí *et al.* 1985).

La pared de los hongos del género *Aspergillus* se puede englobar en el grupo cinco de entre los ocho diferenciados por Bartnicki-Garcia (1968), es decir, en el grupo en que los polisacáridos mayoritarios de la pared son la quitina y el glucano (Bartnicki-Garcia 1968). Su pared está compuesta por un 40 a 60 % de glucanos y un 10 a un 20 % de quitina, formando un complejo (Johnston 1965, Ruíz-Herrera 1967, Stagg y Feather 1973, Zonneveld 1971). Los carbohidratos minoritarios que forman parte de la

pared son galactosaminogalactanos (0.5 % de la pared celular) (Bardalaye y Nordin 1977), los cuales, al igual que en otros hongos son los responsables de la capacidad antigénica, que puede conllevar reacciones cruzadas al aplicar pruebas serológicas frente a dermatofitos o frente a cepas del género *Penicillium* (Azuma *et al.* 1971). Bull (1970) demuestra que el ácido glucurónico representa de un 1 a un 3 % de los compuestos de la pared celular de *Aspergillus nidulans*, dato que coincide con los reportados por Gancedo *et al.* (1968) tras el estudio de especies de los géneros *Alternaria*, *Fusarium* y *Penicillium*.

En diferentes especies fúngicas se ha señalado que la presencia de melanina en la pared celular confiere al microorganismo una mayor resistencia a la lisis microbiana o enzimática (Potgieter y Alexander 1966, Bloomfield y Alexander 1967, Kuo y Alexander 1967).

La pared celular de las hifas de los dermatofitos está estructurada en tres capas: dos capas externas de fibrillas y una interna compuesta fundamentalmente por galactomano. La capa externa de la pared celular está compuesta por beta-glucanos, mientras que la más interior tiene como componente mayoritario la quitina (Blank 1953, Troy y Koeffler 1969, Kitazima *et al.* 1972). Algunos autores consideran que las células maduras de *Trichophyton mentagrophytes* posee una pared formada únicamente por dos capas (Poulain y cols. 1975, Vannini 1979). En el caso de *T. mentagrophytes*, *Microsporum canis*, *M. gypseum* y *Epidermophyton floccosum*, está demostrado que junto a la quitina se encuentra un polisacárido de glucosa, manosa y proteínas formando parte de la pared (Shah y Knight 1968, Noguchi *et al.* 1971, Nozawa *et al.* 1973). Según la clasificación de Bartnicki-García (1968) estas paredes celulares se pueden englobar en el grupo 5, que incluye también a hongos que pueden comportarse como patógenos oportunistas.

Blank (1953) mediante difracción con rayos X demostró que 15 especies de dermatofitos poseían quitina pero no celulosa. Shah y Knight (1968) evidenciaron que las paredes de estos hongos estaban formadas fundamentalmente por quitina, mananos, proteínas y una pequeña cantidad de galactosamina y lípidos.

La pared celular de *Trichophyton mentagrophytes* está compuesta por glucosa (36.2 %), glucosamina (30.4 %), manosa (11.7 %) y lípidos (6.6 %). Entre los elementos traza, el fósforo representa un 0.1 % (Noguchi *et al.* 1971). Kitazima *et al.* (1972) coinciden totalmente al indicar la composición química de la pared de este hongo, apuntando además que el porcentaje de cenizas es del 2.2 %.

Nozawa *et al.* (1973) demostraron que la pared celular de *Epidermophyton floccosum* está compuesta de quitina (34 %), glucosa (35 %), manosa (6 %), proteínas (10 %) y lípidos (5 %). Kitazima y Nozawa (1975) publican que la capa externa de la pared tiene la composición química siguiente: azúcares neutros (glucosa, manosa y galactosa): 11 %, glucosamina: 17 %, un 63 % de péptidos y una ausencia total de lípidos.

Los fungicidas y los antibióticos, así como los inhibidores de catabolitos, en concentraciones adecuadas, pueden modificar el crecimiento y desarrollo de los hongos en los diferentes estadios de su crecimiento (Richmond 1975).

Los principales compuestos que se utilizan contra la pared celular de los hongos de importancia médica se pueden ordenar en tres grupos:

### 1.º Inhibidores de la síntesis de quitina: polioxinas y nikomicinas

Las polioxinas y nikomicinas engloban a varios metabolitos que poseen una similitud estructural con la UDP-N-acetilglucosamina, la cual es el sustrato precursor de la quitina. Estos compuestos se ha demostrado que actúan como inhibidores competitivos de la quitin sintetasa de los hongos. La nikomicina y la polioxina D se ha evidenciado que no solamente inhiben la quitin sintetasa de los hongos, sino que también inhiben la sintetasa del insecto *Tribolium castaneum* (Cohen y Casida 1980). Asimismo se han realizado ensayos para estudiar el posible uso de mezclas de nikomicina X y Z como agentes insecticidas (Holst *et al.* 1978, Zobelein 1981). La polioxina D no tiene ningún efecto sobre bacterias y levaduras (Richmond 1975).

### 2.º Benanomicinas y pradimicinas

Estos compuestos son benzonaftacenequinonas las cuales tienen la D-alanina sustituida en el C-15 y poseen cadenas laterales constituidas por mono y disacáridos. Estas sustancias tienen una afinidad calcio-dependiente por la presencia de manano de la pared fúngica.

### 3.º Inhibidores de la síntesis de glucano: aculeacinas, equinocandinas y papulacandinas

Los inhibidores de la síntesis de glucano son moléculas amfófilicas que poseen un anillo de aminoácidos o residuos de azúcar a los cuales se unen una o más cadenas lipídicas. Las cadenas lipídicas son esenciales para la actividad de estas moléculas. Todas ellas actúan como inhibidores específicos de la beta-1,3-glucano sintetasa (van-Middlesworth *et al.* 1991, Hector 1993, Frost *et al.* 1995, García *et al.* 1995).

La mayoría de las papulacandinas son metabolitos elaborados y acumulados por cepas del género *Arthrimum*, sin embargo no debemos obviar que otros géneros de hongos filamentosos han sido descritos como agentes productores de metabolitos con capacidad antibiótica y que debido a su estructura química se consideran papulacandinas (Komori y Ito 1985, Komori *et al.* 1985, Bartizal *et al.* 1992, Aoki *et al.* 1993, Chiba *et al.* 1993, Kaneto *et al.* 1993, Hochlowski *et al.* 1995, Jackson *et al.* 1995, Chen *et al.* 1996, Okada *et al.* 1996).

Kurth *et al.* (1994) pusieron de manifiesto que en procesos ocasionados por cepas del género *Aspergillus*, las papulacandinas pueden ser activas *in vivo*, pero mostrarse inactivas en ensayos *in vitro* realizados mediante la técnica de determinación de la concentración mínima inhibitoria llevada a cabo en medio líquido, si bien, observando al microscopio electrónico la acción del antifúngico, evidenciaron graves alteraciones en la pared de las hifas así como tubos de germinación anómalos.

En la búsqueda de nuevas sustancias cabezas de serie con capacidad antibiótica, Traxler *et al.* (1975, 1977a, 1980) detectaron que una cepa de la especie *Papularia sphaerosperma* (= *A. phaeospermum*) era capaz de sintetizar un grupo de sustancias químicamente relacionadas a las que denominó papulacandinas (A, B, C y D), las cuales inhibían el crecimiento de *Candida albicans*. Gruner y Traxler en el año 1977

también citan que son activas frente a otras levaduras, si bien lo son poco frente a los hongos filamentosos e inactivas frente a bacterias. Los mismos autores refieren que el modo de acción es fungicida, pero que no afecta a las células en reposo. Estas cuatro sustancias antibióticas poseen una estructura química semejante, siendo un punto en común la unión de un residuo del carbohidrato D-glucosa a uno de 5-hidroximetil resorcinol (Danishefsky *et al.* 1987).

Todas estas sustancias poseen una larga cadena de ácido graso que contiene un grupo acil en el OH-3 del residuo de glucosa. Parece ser que este grupo es fundamental para que pueda darse la actividad biológica de estas moléculas (Rommele *et al.* 1980).

Estos antibióticos inhiben la síntesis de glucano de la pared celular, teniendo un modo de acción análogo al de la penicilina frente a las bacterias (Gruner y Traxler 1977).

En 1987, Danishefski *et al.* y Traxler *et al.* describieron la ruta de síntesis completa de las papulacandinas y un año después, Schmidt y Frick sintetizaron en el laboratorio papulacandina D, metabolito elaborado por *Papularia sphaerosperma*.

Jehn (1988) propuso la administración de papulacandinas a pacientes inmunocomprometidos que presentaran procesos morbosos desencadenados por especies del género *Candida* dada su capacidad de interferir con la síntesis de glucanos.

Schmatz *et al.* (1990, 1991) utilizaron con éxito papulacandinas para el tratamiento de neumonías producidas por *Pneumocystis carinii*.

La papulacandina B es el componente principal de una serie de antibióticos producidos por el deuteromiceto *Papularia sphaerosperma* (= *Arthrinium phaeospermum*). Es un potente inhibidor del desarrollo de levaduras (Baguley *et al.* 1979). Esta sustancia es altamente amfófila y contiene residuos de azúcares como la glucosa y galactosa (Mueller *et al.* 1988), así como dos cadenas de ácidos grasos insaturados. Su estructura química fue determinada por Traxler *et al.* (1977b).

La papulacandina B es capaz de inhibir el crecimiento de una gran variedad de levaduras, pero según Traxler *et al.* (1977a) no presenta actividad frente a bacterias, otros hongos o protozoos. Es capaz de afectar *in vivo* la síntesis del beta-1,3-glucano de la pared celular de *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans*, *Schizosaccharomyces pombe* y *Geotrichum lactis* (Baguley *et al.* 1979, Pérez *et al.* 1981, Rommele *et al.* 1983, Varona *et al.* 1983, Pérez *et al.* 1983, Durán *et al.* 1984, Shepherd *et al.* 1984, Dávila *et al.* 1986, Murgui *et al.* 1986, Surarit y Shepherd 1987, de Mora *et al.* 1990, Font *et al.* 1991, Ribas *et al.* 1991a, Ribas *et al.* 1991b, Castro *et al.* 1995).

Estudios realizados por Kang *et al.* (1986) *in vitro* apuntan que la adición de 10 mcg/ml de papulacandina B al medio de cultivo no afectan al crecimiento de *Cryptococcus laurentii*, de *Schizophyllum commune* o de *Achlya ambisexualis*, mientras que muestra un fuerte efecto sobre el desarrollo de *Saccharomyces cerevisiae*, de *Hansenula anomala* y de *Neurospora crassa*; los mismos autores detectan una moderada actuación sobre *Wangiella dermatitidis*. En el año 1984, Quigley y Selitrennikoff demostraron que la papulacandina B era capaz de inhibir la síntesis del beta glucano de

*Neurospora crassa*. In vivo Kang *et al.* (1986) describen que la papulacandina B es inactiva sobre *C. laurentii* y *S. commune* mientras que el desarrollo de *W. dermatitidis* se ve fuertemente inhibido. Taft *et al.* (1991) detectaron asimismo una fuerte acción de las papulacandinas sobre *Neurospora crassa*.

Beaulieu *et al.* (1993) indican que la papulacandina B es capaz de inhibir la síntesis de glucano en *Aspergillus fumigatus*.

Los ácidos grasos, así como los grupos hidroxilo del residuo de fenol de la molécula de papulacandina B, son esenciales para la actividad antibiótica de esta sustancia (Varona *et al.* 1983).

La alteración producida sobre las paredes de *Candida albicans* al ser tratadas con 10 mcg/ml de papulacandina B fue demostrada mediante un estudio de microscopía electrónica de transmisión y de barrido por Bozzola *et al.* (1984). Pusieron de manifiesto que aproximadamente el 20 % de las levaduras se necrosaban, presentando un marcado deterioro citoplasmático, distorsión de las paredes celulares y formación anómala de gemaciones. Kopecká (1984a) demostró un efecto semejante sobre *Saccharomyces cerevisiae* aunque en este caso la lisis celular no se acompañó de la formación de gemaciones visibles.

A partir de estudios realizados sobre *Candida albicans*, Murgui *et al.* (1985, 1986) han descrito que la papulacandina B es un antibiótico que inhibe la formación de beta-glucano, pero que no afecta a la síntesis proteica. Asimismo refieren que la papulacandina B inhibe el índice de secreción y de incorporación de manoproteínas a la pared celular, cuando éstas se unen covalentemente al beta-glucano, mientras que no se da este efecto cuando se ligan mediante puentes de hidrógeno.

Kopecká (1984b) investigó la acción de la papulacandina B sobre protoplastos de *Saccharomyces cerevisiae*. Sus resultados muestran que en medio líquido, ésta inhibe la polimerización de las fibrillas de (1-3)-beta-glucano, por lo que los protoplastos crecen de forma esférica. Este autor apunta que la papulacandina B inhibe específicamente la síntesis de las ramificaciones necesarias de las fibrillas de beta-glucano, por lo que el protoplasma formado no puede adquirir su forma celular normal, así como la rigidez necesaria para poder sobrevivir.

La papulacandina B, cuando se encuentra en una concentración ligeramente inferior a la concentración mínima inhibitoria (C.M.I.) inhibe de forma selectiva la incorporación de glucosa en el interior de las células de las levaduras *Saccharomyces cerevisiae* y *Candida albicans* (Baguley *et al.* 1979). Los mismos autores concluyen que la papulacandina B, al igual que la equinocandina B, inhibe la síntesis de glucano durante la formación de la pared celular, lo que conlleva a la lisis de la levadura por ruptura osmótica. Así, estas sustancias no afectan a las células de levaduras cuando se encuentran en la fase estacionaria. La papulacandina B no actúa sobre la síntesis de otros compuestos de la pared, como por ejemplo los galactomananos o la quitina (Pérez *et al.* 1983). Inhibe la síntesis del 1,3-beta-glucano, reduciendo la tasa de incorporación de esta sustancia a la pared celular de las levaduras (Bagukey *et al.* 1979, Kopecká 1984b, Pérez *et al.* 1983). Aparte de este efecto, la papulacandina B bloquea la incorporación de las manoproteínas a la pared de nueva formación de *Candida albicans* (Elorza *et al.* 1987).

La papulacandina B *in vivo* no afecta a la morfología o el crecimiento de la fase levaduriforme de *Paraccoccidioides brasiliensis*, pero inhibe el desarrollo del micelio y el paso de la fase de levadura a la filamentosa. En este hongo también se observa un incremento de la síntesis de alfa-glucano, al mismo tiempo que la formación de beta-glucano resulta disminuída tras la adición de esta sustancia (Dávila *et al.* 1986).

La adición de papulacandina B a concentraciones subletales (6 mcg/ml) a un cultivo en fase exponencial de *Geotrichum lactis* produce una reducción de la tasa de crecimiento de este hongo y la aparición de protuberancias a lo largo de la hifa, que continúan creciendo y se ramifican de forma dicotómica 4 ó 5 veces (Pérez *et al.* 1983).

La papulacandina D es menos activa que la papulacandina B *in vitro*, pero sin embargo, *in vivo* es más eficaz que la primera. No se conoce el motivo exacto por el que se da este hecho (Varona *et al.* 1983).

## 2. OTROS METABOLITOS

Turner y Aldridge (1983) citan que *Arthrinium arundinis* es capaz de elaborar, como metabolito secundario, hexilmetilcetona. Este metabolito lo sitúan entre los metabolitos fúngicos no clasificados, de nueva descripción. Asimismo citan la producción de 2-carboximetil-3-n-anhídrido hexilmaleico por parte de *A. sacchari* y de 4-hidroximelleína por *Apiospora camptospora*. Esta última especie también elabora viridina y desmetoxiviridina.

Van Eijk (1975) cita la capacidad por parte de *Arthrinium phaeospermum* de producir bostricina. Sin embargo, esta sustancia también puede ser producida por otros hongos tales como *Bostrychonema alpestre*, *Alternaria eichhorniae* (Stevens *et al.* 1979) o *Khuskia oryzae* (Turner y Aldridge 1983).

Asimismo, van Eijk (1975) aporta que algunas cepas correspondientes a *A. phaeospermum* poseen la capacidad de elaborar ácido l-treo-beta-hidroxiaspártico.

Mizoguchi *et al.* en el año 1980, demostraron la capacidad de cepas del género *Arthrinium* de producir glicoproteínas inhibitoras de la glucosil transferasa, por lo que propusieron su uso para la prevención de la caries dental al añadirlo en dentífricos.

Oka *et al.* (1993) describieron un nuevo antibiótico, denominado terpestacina, capaz de inhibir la formación de sincitios. Su estructura fue elucidada como un sexterterpeno bicíclico, en base a los datos espectroscópicos y a las derivatizaciones químicas.

Qian Cutrone *et al.* (1994) aislaron por métodos cromatográficos un nuevo metabolito elaborado por una cepa de *Arthrinium*. La sustancia aislada fue denominada artrinona y se trata de un compuesto aromático.

Hu (1986) detectó la capacidad de especies del género *Arthrinium* de elaborar ácido nitropropiónico, al cual le atribuye la posibilidad de desencadenar procesos tóxicos en el hombre de tipo neurotóxico, presentándose parálisis en los afectados. Shan (1988) aisló diversas especies del género *Arthrinium* a partir de caña de azúcar dete-

riorada, pero no indica la detección de sustancias tóxicas. Liu et al. (1992) describieron una intoxicación aguda que ocasionó varias muertes humanas en China, evidenciando que el factor etiológico del proceso era este ácido elaborado por especies del género *Arthrimum*. En el mismo año, Xingjie *et al.* describen la etiología y epidemiología de una intoxicación debida a *Arthrimum* sp. en trece provincias en China. Fu *et al* (1995a, 1995b) ratificaron estos resultados mediante un estudio experimental realizado con ratas de laboratorio, demostrando que el ácido es capaz de producir una peroxidación de lípidos tanto *in vitro* como *in vivo*. También en 1995, Ming describió el desarrollo de una encefalopatía aguda en una niña de 5 años de edad tras consumir caña de azúcar contaminada por una cepa de *Arthrimum* productora de este ácido. Wei *et al.* (1994) establecieron las condiciones de laboratorio que facilitan la producción y acumulación del ácido por parte de cepas del género en estudio.

## BIBLIOGRAFIA

- AGUT M. 1991. Detección de la capacidad antibiótica de cepas del género *Arthrimum*. Trabajo experimental del Programa de Tercer Ciclo Microbiología Básica. Universitat Autònoma de Barcelona.
- ARONSON J.M. y C.C. LIN. 1978. Hyphal wall chemistry of *Leptomitus lacteus*. *Mycol.* **70**: 363-369.
- AOKI M., ANDOH T., UEKI T., MASUYOSHI S., SUGAWARA K. y T. OKI. 1993. BU-4794F, a new beta-1,3-glucan synthase inhibitor. *J. Antibiot. Tokyo* **46** (6): 952-960.
- ARONSON J.M. y L. MACHLIS. 1959. The chemical composition of the hyphal walls of the fungus *Allomyces*. *Amer. J. Bot.* **46**: 292-300.
- BAGULEY C., ROMMELE G., GRUNER J. y W. WEHRLI. 1979. Papulacandin B: an inhibitor of glucan synthesis in yeast spheroplasts. *Eur. J. Biochem.* **97** (2): 345-351.
- BARDALAYE P.C. y J.H. NORDIN. 1976. Galactosaminogalactan from cell walls of *Aspergillus niger*. *J. Bacteriol.* **125**: 655-669.
- BARRAN L.R., SCNEIDER E.F., WOOD P.J., MADHOSING C. y W.R. MILLER. 1975. Cell wall of *Fusarium sulphureum*. I. Chemical composition of the hyphal wall. *Biochim. Biophys. A.* **392**: 148-158.
- BARTIZAL K., ABRUZZO G., TRAINOR C., KRUPA D., NOLLSTADT K., SCHMATZ D., SCHWARTZ R., HAMMOND M., BALKOVEC J. y F. Van MIDDLESWORTH. 1992. *In vitro* antifungal activities and *in vivo* efficacies of 1,3-beta-D-glucan synthesis inhibitors L-671,329, L-646,991, tetrahydroechinandin B and L-687,781, a papulacandin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **36** (8): 1648-1657.
- BARTNICKI-GARCIA S. 1966. Chemistry of hyphal walls of *Phytophthora*. *J. Gen. Microbiol.* **42**: 57-69.
- BARTNICKI-GARCIA S. 1968. Cell wall chemistry, morphogenesis and taxonomy of fungi. *Ann. Rev. Bacteriol.* **22**: 87-108.
- BARTNICKI-GARCIA S. 1973. En Laskin A.I. y Lechavalier H.A. (Eds), Handbook of Microbiology, Vol II, pp. 201-214, CRC Press, Cleveland.
- BEAULIEU D., TANG J., ZECKNER D.J. y T.R. PARR Jr. 1993. Correlation of ciclofungin *in vivo* efficacy with its activity against *Aspergillus fumigatus* (1,3)-beta-D-glucan synthase. *FEMS Microbiol. Lett.* **108** (2): 133-137.
- BERRY D.R. 1982. The biology of yeast. Studies in Biology no. 140. Edward Arnold. London.

- BLANK F. 1953. The chemical composition of the cell walls of dermatophytes. *Biochim. Biophys. Acta* **10**: 110-113.
- BLOOMFIELD B. y M. ALEXANDER. 1967. Melanins and resistance of fungi to lysis. *J. Bacteriol.* **93**: 1276-1280.
- BOWEN A.R., CHEN-WU J.L., MOMANY M., SZANIZLO P.J. y P.W. ROBBINS. 1992. Classification of fungal chitin synthases. *Procc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **89**: 519-523.
- BOYLE S.M., SRIRANGANATHAN N. y D. CORDES. 1988. Susceptibility of *Microsporium* and *Trichophyton* species to suicide inhibitors of polyamine biosynthesis. *J. Med. Vet. Mycol.* **26**: 227-235.
- BOZZOLA J.J., METHA R.J., NISBET L.J. y J.R. VALENTA. 1984. The effect of aculeacin A and papulacandin B on morphology and cell wall ultrastructure in *Candida albicans*. *Can. J. Microbiol* **30** (6): 857-863.
- BULL A.T. 1970. Chemical composition of wild-type and mutant *Aspergillus nidulans* cell walls. The nature of polysaccharide and melanin constituents. *J. Gen. Microbiol.* **63**: 75-94.
- BURNETT J.H.- 1976. Fundamentals of Mycology. 2nd. Edition. Edward Arnold, Great Britain.
- BUTTY P., GORENFLOT A., MALLIE M y J.M. BASTIDE. 1992. Low voltage scanning electron microscopy study of naftifine on *Microsporium canis*. *Mycoses* **35** (11-12): 335-342.
- CALVO M.A. 1996. El género *Arthrimum*. Un modelo de estudio y su aplicación. Real Academia de Doctores. Madrid.
- CALVO M.A., AGUT M., CALVO R.M. y J. LARRONDO.- 1995. Characteristics of the nuclei and mitochondria present in strains of *Arthrimum*. *Microbios* **84**: 155-160.
- CAMPBELL A.H. 1960. Antimicrobial activity from microorganisms. *Br. Med. Bull.* **16**: 82-85.
- CARLILE M.J. y S.C. WATKINSON. 1994. The fungi. Academic Press. London.
- CASSONE A., SIMONETTI N. y V. STRIPPOLI. 1974. Wall structure and bud formation in *Cryptococcus neoformans*. *Arch. Microbiol.* **95**: 205-212.
- CASTRO C., RIBAS J.C., VALDIVIESO M.H., BARONA R., DEL REY F. y A. DURAN. 1995. Papulacandin B resistance in budding and fission yeasts: isolation and characterization of a gene involved in (1,3)beta-D-glucan synthesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Bacteriol.* **177** (20): 5732-5739.
- CHATTAWAY F.W, HOLMES M.R. y J.E. BARLOW. 1968. Cell wall composition of the mycelial and blastopore forms of *Candida albicans*. *J. Gen. Microbiol.* **51**: 367-376.
- CHEN R.H., TENNANT S. , FROST D., O'BEIRNE M.J., KARWOWSKI J.P., HUMPHREY P.E., MALMBERG L.H., CHOI W., BRANDT K.D., WEST P., KADAM S.K., CLEMENT J.J. y J.B. McALPINE. 1996. Discovery of saricandin, a novel papulacandin from a *Fusarium* species. *J. Antibiot. Tokyo* **49** (6): 596-598.
- CHIBA H., KANETO R., AGEMATU H., SHIBAMOTO N., YOSHIOKA T., NISHIDA H. y R. OKAMOTO. 1993. Mer-WF3010, a new member of the papulacandin family. II. Structure determination. *J. Antibiot. Tokyo* **46** (2): 356-358.
- COLE G.T.- 1986. Models of cell differentiation in Conidial fungi. *Microbiological Reviews* **50** (2): 95-132.
- COOKE W.B.- 1949. The genus *Arthrimum*. *Mycologia* **46**: 815-822.
- COHEN E. y J.E. CASIDA. 1980. Inhibition of *Tribolium* gut chitin synthetase. *Pestic. Biochem. Physiol.* **13**: 129-136.
- DANISHEFSKY S., PHILIPS G. y M. CIUFOLINI. 1987. A fully synthetic route to the papulacandins. Stereo-specific spiroacetalization of a C-1-arylated methyl glycoside. *Carbohydr. Res.* **171**: 317-327.

- DAVILA T., SAN-BLAS G. y F. SAN-BLAS. 1986. Effect of papulacandin B on glucan synthesis in *Paracoccidioides brasiliensis*. *J. Med. Vet. Mycol.* **24** (3): 193-202.
- DEBONO M. y R.S. GORDEE. 1994. Antibiotics that inhibit fungal cell development. *Annu. Rev. Microbiol.* **48**: 471-497.
- DE MORA J.F., VALENTIN E., HERRERO E. y R. SENTANDREU. 1990. Glycoprotein molecules in the walls of *Schizosaccharomyces pombe* wild-type cells and morphologically altered mutant resistant to papulacandin B. *J. Gen. Microbiol.* **136** (11): 2251-2259.
- DOSHI A. y B.B.L. THAKORE. 1993. Effect of certain environmental factors on germination of conidia of *Peronospora arborescens* (Berk.) de Bary. *J. Phytopathol. Res.* **6** (1-2): 59-62.
- DREW S.W. y A.L. DEMAINE. 1977. Effect of primary metabolites on secondary metabolism. *Annu. Rev. Microbiol.* **31**: 343-356.
- DURAN A., VARONA R., PEREZ P. y I. GARCIA-ACHA. 1984. Biosynthesis of fungal beta-glucan and its inhibition by antifungal agents. Microbial cell wall synthesis and autolysis. Proceed. Symp. FEMS. Elsevier Science Publishers, Amsterdam.
- ELORZA M.V., MURGUI A., RICO H., MIRAGALL F. y R. SENTANDREU. 1987. Formation of a new cell wall by protoplasts of *Candida albicans*: effect of papulacandin B, tunicamycin and nikkomycin. *J. Gen. Microbiol.* **133** (8): 2315-2325.
- FONT J., GIL R., SENTANDREU R. y E. HERRERO. 1991. Isolation and characterization of *Saccharomyces cerevisiae* mutants resistant to aculeacin A. *Antim. Agents Chemother.* **35** (12): 2596-2601.
- FROST D.J., BRANDT K.D., CUGIER D. y GOLDMAN R. 1995. A whole-cell *Candida albicans* assay for the detection of inhibitors towards fungal cell wall synthesis and assembly. *J. Antibiot. Tokyo* **48** (4): 306-310.
- GANCEDO J.M., GANCEDO C. y C. ASENSIO. 1968. Uronic acids in fungal cell walls. *Biochem. Zeitsch.* **346**: 328-332.
- GANDER J.E. 1974. Fungal cell wall glycoproteins and peptidopolysaccharides. *Ann. Rev. Microbiol.* **28**: 103-119.
- GARCIA M., NOGUES A. y E. HERRERO. 1995. Sensibilidad de aislamientos de levaduras frente a anfotericina B y otros antifúngicos inhibidores de la síntesis de beta-glucano. *Enferm. Infec. Microbiol. Clín.* **13** (3): 151-156.
- GOODAY G.W. 1977. Biosynthesis of fungal wall: mechanism and implications. 1st Flemming lecture. *J. Gen. Microbiol.* **99**: 1-12.
- GRUHN C.M. y S.M. BOYLE. 1991. Biochemical and morphological effects of polyamine biosynthesis inhibitors on *Trichophyton* and *Microsporium*. *J. Med. Vet. Mycol.* **29** (2): 63-72.
- GRUNER J. y P. TRAXLER. 1977. Papulacandin, a new antibiotic, active especially against yeasts. *Experientia* **33**: 137.
- HASENCLEVER H.F. y W.O. MITCHELL. 1964. A study of yeast surface antigens by agglutination inhibition. *Sabouraudia* **3**: 288.
- HECTOR R.F. 1993. Compounds active against cell walls of medically important fungi. *Clin. Microb. Rev.* **6** (1): 1-21.
- HECTOR R.F. y P.C. BRAUN. 1986. Synergistic action of nikomycins X and Z with papulacandin B on whole cells and regenerating protoplasts of *Candida albicans*. *Antimicrob. Agents Chemoter.* **29** (3): 389-394.
- HOCHLOWSKI J.E., WHITTERN D.N., BUKO A., ALDER L. y J.B. McALPINE. 1995. Fusacandins A and B: novel antifungal antibiotics of the papulacandin class from *Fusarium sambucinum*. II. Iso-

- lation and structural elucidation. *J. Antibiot. Tokyo* **48** (7): 614-618.
- HOLST H., MALISSIOVAS D. y H. SCHMUTTERER. 1978. Wirkungen eines chitinsynthesehemmenden Antibiotikums auf Spinnmilben und Insekten. *Mitt. Dtsch. Ges. Allg. Angew. Entomol.* **1**: 143-146.
- JACKSON M., FROST D.J., KARWOWKI J.P., HUMPHREY P.E., DAHOD S.K., CHOI W.S., BRANDT K., MALMBERG L.H., RASMUSSEN R.R. y M.H. SCHERR. 1995. Fusacandins A and B: novel antifungal antibiotics of the papulacandin class from *Fusarium sambucinum*. I. Identity of the producing organism, fermentation and biological activity. *J. Antibiot. Tokyo* **48** (7): 608-613.
- JAMES P.G., CHERNIAK R., JONES R.G. y C.A. STORTZ. 1990. Cell-wall glucans of *Cryptococcus neoformans* CAP 67. *Carbohydr. Res.* **198**: 23-38.
- JOHNSTON I.R. 1965. The composition of the cell wall of *Aspergillus niger*. *Biochem. J.* **96**: 651-658.
- KANETO R., CHIBA H., AGEMATU H., SHIBAMOTO N., YOSHIOKA T., NISHIDA H. y R. OKAMOTO. 1993. MerWF3010, a new member of the papulacandin family. I. Fermentation, isolation and characterization. *J. Antibiot. Tokyo* **46** (2): 247-250.
- KANG M.S., ELANGO N., MATTIA E. AU-YONG J., ROBBINS P.W y E. CABIB. 1984. Isolation of chitin synthetase from *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.* **259**: 14966-14972.
- KANG M.S., SZANISZLO P.J., NOTARIO V. y E. CARIB. 1986. The effect of papulacandin B on (1-3)-beta-D-glucan synthetases. A possible relationship between inhibition and enzyme conformation. *Carbohydr. Res.* **149** (1): 13-21.
- KITAZIMA Y., BANNO Y., NOGUCHI T., NOZAWA Y. y Y. ITO. 1972. Effects of chemical modification of structural polymer upon the cell wall integrity of *Trichophyton*. *Arch. Biochem. Biophys.* **152**: 811-820.
- KITAZIMA Y. y Y. NOZAWA. 1975. Isolation, ultrastructure and chemical composition of the outermost layer («exo-layer») of the *Epidermophyton floccosum* cell wall. *Biochim. Biophys. Acta* **394**: 558-568.
- KOMORI T. y Y. ITOH. 1985. Chaetiaccandin, a novel papulacandin. II. Structure determination. *J. Antibiot. Tokyo* **38** (4): 544-546.
- KOMORI T., YAMASHITA M., SURUMI Y. y M. KOHSAKA. 1985. Chaetiaccandin, a novel papulacandin. I. Fermentation, isolation and characterization. *J. Antibiot. Tokio* **38** (4): 455-459.
- KOPECKA M. 1984a. Lysis of growing cells of *Saccharomyces cerevisiae* induced by papulacandin B. *Folia Microbiol. Praga* **29** (2): 115-119.
- KOPECKA M. 1984b. Papulacandin B: Inhibitor of biogenesis of (1-3)-beta-D-glucan fibrillar component of the cell wall of *Saccharomyces cerevisiae* protoplasts. *Folia Microbiol. Praga* **29** (6): 441-449.
- KOPECKA M., PHAFF H.J. y G.H. FLEET. 1974. Demonstration of a fibrillar component in the cell wall of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* and its chemical nature. *J. Cell. Biol.* **62**: 66-76.
- KUO M. y M. Alexander. 1967. Inhibition of the lysis of fungi by melanins. *J. Bacteriol.* **94**: 624-629.
- KURTH M.B., HEATH I.B., MARRIBNAN J., DREIKORN S., ONISHI J. y C. DOUGLAS. 1994. Morphological effects of lipopeptides against *Aspergillus fumigatus* correlate with activities against (1,3)-beta-D-glucan synthase. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **38** (7): 1480-1489.
- LARRONDO J., CALVO R.M., AGUT M. y M.A. CALVO. 1995. Inhibitory activity of strains of the genus *Arthrinium* on *Aspergillus* and *Penicillium* species. *Microbios* **82**: 115-126.

- LATGE J.P., BOUZIANE H. y M. DIAQUIN. 1988. Ultrastructure and composition of the conidial wall of *Cladosporium cladosporioides*. *Can. J. Microbiol.* **34**: 1325-1329.
- MURGUI A., ELORZA M.V. y R. SENTANDREU. 1985. Effect of papulacandin B and calcofluor white on the incorporation of mannoproteins in the wall of *Candida albicans* blastopores. *Biochim. Biophys. Acta* **841** (2): 215-222.
- MURGUI A., ELORZA M.V. y R. SENTANDREU. 1986. Tunicamycin and papulacandin B inhibit incorporation of specific mannoproteins into the wall of *Candida albicans* regenerating protoplasts. *Biochim. Biophys. Acta* **884** (3): 550-558.
- NISHIYAMA Y., ASAGI I., HIRATANI T., YAMAGUCHI H., YAMADA N. y M. OSUMI. 1992. Morphological changes associated with growth inhibition of *Trichophyton mentagrophytes* by amorolfine. *Clin. Exp. Dermatol.* **17** (Suppl. 1): 13-17.
- NOGUCHI T., KITAZIMA Y., NOZAWA Y. y Y. ITO. 1971. Isolation, composition and structure of cell walls of *Trichophyton mentagrophytes*. *Arch. Biochem. Biophys.* **146**: 506-512.
- NOZAWA Y., KITAZIMA Y. y Y. ITO. 1973. Chemical and ultrastructural studies of isolated cell walls of *Epidermophyton floccosum*. *Biochim. Biophys. Acta* **307**: 92-103.
- OKA M., IIMURA S., TENMYO O., SAWADA Y., SUGAWARA M., OHKUSA N., YAMAMOTO H., KAWANO K., HU S.L., FUKAGAWA Y. y T. OKI. 1993. Terpestacin, a new syncytium formation inhibitor from *Arthrini* sp. *J. Antibiot. Tokyo* **46** (3): 367-373.
- OKADA H., NAGASHIMA M., SUZUKI H., NAKAJIMA S., KOJIRI K. y H. SUDA. 1996. BE-29602, a new member of the papulacandin family. *J. Antibiot. Tokyo* **49** (1): 103-106.
- PEREZ P., GARCIA-ACHA I. y A. DURAN. 1983. Effect of papulacandin B on the cell wall and growth of *Geotrichum lactis*. *J. Gen. Microb.* **129**: 245-250.
- PEREZ P., VARONA R., GARCIA-ACHA I. y A. DURAN. 1981. Effect of papulacandin B and aculeacin A on beta-(1,3) glucan synthase from *Geotrichum lactis*. *FEBS Lett.* **129**: 249-252.
- PERFECT J.R., WRIGHT K.A. y R.F. HECTOR. 1991. Synergistic interaction of nikkomycin and cilofungin against diverse fungi, p. 369-379. En H. Yamaguchi y cols. (ed.), Recent progress in antifungal chemotherapy. Marcel Dekker, New York.
- PFALLER M., RILEY J. y T. KOERNER. 1989. Effects of cilofungin (LY 121019) on carbohydrate and sterol composition of *Candida albicans*. *Eur. J. Microbiol. Infect. Dis.* **8**: 1067-1070.
- PHAFF H.J. 1984. Chemical composition of the cell wall. En: N.J.W. Kreger-van Rij. The yeasts a taxonomic study. Elsevier Sci. Pub. Amsterdam.
- POTGIETER H.G. y M. ALEXANDER. 1966. Susceptibility and resistance of several fungi to microbial lysis. *J. Bacteriol.* **91**: 1526-1532.
- POULAIN D., BIGUET J., DEBLOCK S. y A. VERNES. 1975. The mycelial wall of *Trichophyton mentagrophytes*. Ultrastructural study of its constitutive layers following the use of a method to demonstrate polysaccharides. *Sabouraudia* **13** (3): 244-254.
- QUIAN CUTRONE J., GAO Q., HUANG S., KLOHR S.E., VEITCH J.A. y Y.Z. SHU. 1994. Arthrione, a novel fungal metabolite from *Arthrini* sp. FA1744. *J. Natur. Prod.* **57** (12): 1656-1660.
- QUIGLEY D.R. y C.P. SELITRENNIKOFF. 1984. Beta (1-3) glucan synthase activity of *Neurospora crassa*: kinetic analysis of negative effectors. *Exp. Mycol.* **8** (4): 320-333.
- ROMMELE G., TRAXLER P. y W. WEHRLI. 1983. Papulacandins- The relationship between chemical structure an effect on

- glucan synthesis in yeast. *J. Antibiot. Tokyo* **36** (11): 1539-1542.
- SCHAMTZ D.M., POWLES M., Mc FADDEN D.C., PITTARELLI L.A., LIBERATOR P.A. y J.W. ANDERSON. 1991. Treatment and prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia and further elucidation of the *P. carinii* life cycle with 1,3- beta- glucan synthesis inhibitor L-671, 329. *J. Protozool.* **38** (6): 1518-1538.
- SCHMATZ D.M., ROMANCHECK M.A., PITTARELLI L.A., SCHWARTZ R.E., FROMTLING R.A., NOLLSTADT K.H., van MIDDLESWORTH F.L., WILSON K.E. y M.J. TURNER. 1990. Treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia with 1,3-beta-glucan synthesis inhibitors. *Proc. Natl. Sci. USA* **87** (15): 5950-5954.
- SCHMIDT R.R. y F. WENDELIN. 1988. Short synthesis of C-aryl-glucopyranosides of the papulacandin type. *Tetraedron* **44** (23): 7163-7169.
- SHAH V.K. y S.G. KNIGHT. 1968. Chemical composition of hyphal walls of dermatophytes. *Arch. Biochem. Biophys.* **127**: 229-234.
- SHEPHERD M.G., SURARIT R., GOPAL P.K. y P.A. SULLIVAN. 1984. Cell wall metabolism of *C. albicans*: beta(1-3) and beta(1-6) glucan synthesis. Microbial cell wall synthesis and autolysis. Proceed. Symp. FEMS. Elsevier Science Publishers, Amsterdam.
- STAGG C.M. y M.S. FEATHER. 1973. The characterization of a chitin-associated D-glucan from the cell walls of *Aspergillus niger*. *Biochim. Biophys. Acta* **320**: 64-72.
- SURARIT R. y M.G. SHEPHERD. 1987. The effects of azole and polyene antifungals on the plasma membrane enzymes of *Candida albicans*. *J. Med. Vet. Mycol.* **25**: 403-413.
- STEVENS K.L., DIN B.U., AHMAD A. y M. AHMAD. 1979. The antibiotic bostrycin from *Alternaria eichhorniae* Fungi activity against *Eichhorniae crassipes*. *Phytochem.* **18** (9): 1579-1580.
- TAFT C.S., ZUGEL M. y C.P. SELITRENNIKOFF. 1991. *In vitro* inhibition of stable 1,3-beta- D- glucan synthase activity from *Neurospora crassa*. *J. Enzym. Inhib.* **5** (1): 41-49.
- TOYOSHIMA Y., OKUBO S., TODA M., HARA Y. y T. SHIMAMURA. 1994. Effect of catechin on the ultrastructure of *Trichophyton mentagrophytes*. *J. Jap. Ass. Infect. Dis.* **68** (3): 295-303.
- TRAXLER P., GRUNER J. y J.A.L. AUDEN. 1977a. Papulacandins, a new family of antibiotics with antifungal activity. I. Fermentation, isolation, chemical and biological characterization of papulacandins A, B, C, D and E. *J. Antibiot.* **30** (4): 289-296.
- TRAXLER P., GRUNER J. y J. NUESCH. 1976. Antibiotic papulacandin. *Swiss Appl.* **75** (3): 199-244.
- TRAXLER P., FRITZ H. y W.J. RICHTER. 1977b. Zur Struktur von Papulacandin B, einem neuen antifungischen Antibiotikum. *Helv. Chim. Acta* **60** (2): 578-584.
- TRAXLER P., FRITZ H., FUHRER H. y W.J. RICHTER. 1980. Papulacandins, a new family of antibiotics with antifungal activity. Structures of papulacandins A, B, C and D. *J. Antibiot.* **33** (9): 967-978.
- TRAXLER P., TOSCH W. y O. ZAK. 1987. Papulacandins- Synthesis and biological activity of papulacandin B derivatives. *J. Antibiot. Tokyo* **40** (8): 1146-1164.
- TRONCHIN G., POULAIN D., HERBAUT J. y J. BIGUET. 1981. Localization of chitin in the cell wall of *Candida albicans* by means of wheat germ agglutinin. Fluorescence and ultrastructural studies. *Eur. J. Cell Biol.* **26**: 121-128.
- TROY F.A. y H. KOFFLER. 1969. The chemistry and molecular architecture of the cell walls of *Penicillium chrysogenum*. *J. Biol. Chem.* **244** (20): 5563-5576.
- VARONA R., PEREZ P. y A. DURAN. 1983. Effect of Papulacandin B on beta-glucan synthesis in *Schizosaccharomyces pombe*. *FEMS Microbiol. lett.* **20**: 243-247.

- Van Eijk G.W. 1975. Bostrycin, a tetrahydroanthraquinone pigment and some other metabolites from the fungus *Arthrinium phaeospermum*. *Experientia* **31**: 783-784.
- Van MIDDLESWORTH F., OMSTEAD M.N., SCHMATZ D., BARTIZAL K., FROMTLING R., BILLS G., NOLLSTADT K., HONEYCUTT S., ZWEERINK M., GARRITY G. y K. WILSON. 1991. L- 687, 781, a new member of the papulacandin family of beta- 1,3- D- glucan synthesis inhibitors. I. Fermentation, isolation and biological activity. *J. Antibiot. Tokyo* **44** (1): 45-51.
- VANNINI G.L. 1979. Effects of different temperatures on cell wall formation and polysaccharide arrangement in *Trichophyton mentagrophytes*: considerations from a cytochemical study. *J. Ultrastruc. Res.* **69**: 157-163.
- WEI D.L., CHANG S.C., LIN S.C., DOONG M.L. y S.C. JONG. 1994. Production of 3-nitropropionic acid by *Arthrinium* species. *Current Microbiol.* **28**: 1-5.
- WEINSBERG E.D. 1978. Secondary metabolism: regulation by phosphate and trace elements. *Folia Microbiol.* **23**: 496-504.
- ZHENG Y.C. 1990. Morphology of griseofulvin-resistant isolates of mongolian variant of *Trichophyton schoenleini*. *Chin. Med. J.* **103** (6): 489-492.
- ZONNEVELD B.J.M. 1971. Biochemical analysis of the cell wall of *Aspergillus nidulans*. *Biochim. Biophys. Acta* **249**: 506-514.