

Arbejdsrapport fra Miljøstyrelsen

Nr. 18 1994

**Toksiske metabolitter
fra udvalgte
mikroorganismer**

**Arbejdsrapport fra Miljøstyrelsen
Nr. 18 1994**

**Sekundære metabolitter fra
udvalgte mikroorganismer**

Mikrobiologiske plantebeskyttelsesmidler

Mette Lübeck,
Kongelige Veterinær- og Landbohøjskole.
Institut for Plantebiologi

Forord

Nærværende rapport er udarbejdet for Miljøstyrelsen, Energi- og Bioteknologikontoret. Rapporten indeholder en oversigt over udvalgte mikroorganismers indhold af kendte sekundære metabolitter og en oversigt over kendte egenskaber herunder toxicitet hos udvalgte metabolitter.

Baggrund for rapporten er, at mikrobiologiske plantebeskyttelsesmidler (jf. Miljøministeriets bekendtgørelse nr. 584 af 9. juli 1993 om bekæmpelsesmidler) fra den 26. juli 1993 skal godkendes af Miljøstyrelsen, inden de må anvendes. Nogle af de kendte metabolitter fra mikroorganismer er toksiske og kan være medvirkende til miljø- og sundhedsmæssige effekter af anvendelsen af mikrobiologiske plantebeskyttelsesmidler. Derfor er man i godkendelsessammenhæng opmærksom på metabolitterne, og denne rapport er skrevet til perspektivering af problemstillingen.

Rapporten er udarbejdet af cand. agro. Mette Lübeck, Institut for Plantebiologi, Sektion Plantepatologi, Den Kongelige Veterinære- og Landbohøjskole.

Styretsgruppen for projektet har bestået af:

Claus Frier, Miljøstyrelsen (formand)
Trine Lindegaard Nielsen, Miljøstyrelsen
Jens Frisvad, Danmarks Tekniske Højskole
Dan Funck Jensen, Kgl. Veterinære- og Landbohøjskole

Projektperiode: 1.3.93 - 31.7.93

Indhold

	Forord	
1	Introduktion	7
1.1	Projektets baggrund og formål	7
1.2	Projektindhold og afgrænsning	7
1.3	Definitioner og terminologi	10
2	Sekundær metabolisme og klassificering af sekundære metabolitter	13
2.1	Sekundær metabolisme	13
2.2	Klassificering af sekundære metabolitter	14
2.3	Produktion af sekundære metabolitter	16
2.4	Uoverensstemmelser i litteraturen	18
3	Kendte sekundære metabolitter fra udvalgte mikroorganismer	20
3.1	Introduktion til liste 1	20
3.2	Liste 1, bakterier	22
3.3	Liste 1, svampe	33
4	Egenskaber herunder toksicitet ved udvalgte sekundære metabolitter	47
4.1	Introduktion til liste 2	47
4.2	Liste 2	50
5	Diskussion af miljømæssige konsekvenser af spredning af toksiske sekundære metabolitter	81
	Appendix, database-søgeprofiler	85
	Litteraturliste	89
	Registreringsblad	109

1 Introduktion

Introduktion

Mikroorganismer, der anvendes i/som mikrobiologiske bekæmpelsesmidler, vil ofte producere sekundære metabolitter, som kan være toksiske. Nogle af disse sekundære metabolitter menes i flere tilfælde at være væsentlige forudsætninger for organismernes egenskaber som bekæmpelsesmidler.

Med henblik på godkendelse af mikrobiologiske bekæmpelsesmidler er det væsentligt at vide, hvorvidt der er eller kan være utilsigtede sundhedsmæssige eller miljømæssige konsekvenser forbundet med anvendelsen af mikroorganismerne pga. metabolitterne.

1.1 Projektets baggrund og formål

Baggrund

Med henblik på behandling af ansøgninger om godkendelse af mikrobiologiske bekæmpelsesmidler skal Miljøstyrelsen udarbejde retningslinier for vurdering og kriterier for godkendelsen. De mikrobiologiske bekæmpelsesmidler skal vurderes i forhold til menneskers og dyrs sundhed og i forhold til det ydre miljø eller økosystemer, hvor de vil have en effekt.

Formål

Formålet med projektet er at skabe overblik over, hvad der vides om de toksiske metabolitter, som skal vurderes i forbindelse med vurdering af mikrobiologiske plantebeskyttelsesmidler. Dette er tilstræbt gennem udarbejdelse af en oversigt over udvalgte mikroorganismers indhold af kendte sekundære metabolitter og toksiske proteiner og en oversigt over kendte egenskaber herunder toksicitet ved udvalgte metabolitter.

1.2 Projektindhold og afgrænsning

Kapitel 1

Rapporten er inddelt i 5 kapitler:

Kapitel 1 indeholder introduktion samt definitioner og terminologi anvendt i rapporten.

Kapitel 2

Kapitel 2 indeholder beskrivelse af sekundær metabolisme hos mikroorganismer (bakterier og svampe) og forskellige måder, der bruges til inddeling, karakterisering og klassificering af sekundære metabolitter. Derudover er der lagt vægt på at beskrive de store forskelle i produktion af sekundære metabolitter, der forekommer mellem nært beslægtede arter og indenfor arterne. Herunder nævnes også nogle af de uoverensstemmelser, man finder i litteraturen vedrørende sekundære metabolitter, som følge af f.eks. vanskeligheder

med artsidentifikation af den producerende organisme (mangelfuld identifikation, fejlidentifikationer, navneændringer) og vanskeligheder med navne på metabolitter (navneændringer, samme metabolit kan have flere navne).

Kapitel 3

Kapitel 3 indeholder en liste (liste 1) over udvalgte mikroorganismer indhold af kendte sekundære metabolitter. Listen er opdelt i en bakteriedel og en svampedel og rummer oplysninger om hver mikroorganismes indhold af metabolitter. Mikroorganismerne er listet alfabetisk. For de enkelte metabolitter er nævnt den kemiske klassificering, og metabolitten er forsøgt klassificeret mht. biologisk aktivitet (antibakteriel, antifungal, cytotoxisk, fytotoxisk). Hvor det har været muligt, er toksiciteten overfor vertebrater angivet ved LD₅₀-værdier.

Udgangspunktet for valg af mikroorganismer til udarbejdelse af liste 1 er tabel 1.1 fra rapporten "Miljømæssig vurdering af mikrobiologiske plantebeskyttelsesmidler - metoder" (Folker-Hansen et al. 1993), miljøprojekt nr. 224, Miljøstyrelsen. Tabellen er en oversigt over nogle af de på globalt plan eksisterende mikrobiologiske midler til kontrol af skadegørere, som er i (eller nær) kommerciel brug.

Som det fremgår af liste 1 er der meget store forskelle på produktion af sekundære metabolitter i de forskellige bakterier og svampe. Det har for nogle mikroorganismers vedkommende ikke været muligt at finde nogen litteratur på området. Dette skyldes dels, at der er meget store forskelle mht. indhold og produktion af sekundære metabolitter hos forskellige mikroorganismer og dels sparsomt kendskab til flere af mikroorganismerne, hvilket omtales nærmere i kapitel 2. For detaljer vedrørende litteratursøgninger, se Appendix.

Kapitel 4

Kapitel 4 indeholder en liste (liste 2), der er en liste over egenskaber herunder toksicitet af en udvalgt del af metabolitterne fra liste 1 i kapitel 3. Pga. det korte tidsforløb for projektet, hvor litteratursøgningerne har taget forholdsvis megen tid, har det ikke været muligt at behandle alle metabolitterne fra liste 1 i denne del. Udvælgelsen af metabolitter til liste 2 har dels været baseret på en udvælgelse blandt mikroorganismerne, og dels har oplysningerne i liste 1 dannet grundlag for udvælgelsen af metabolitterne. Liste 2 kan derfor opfattes som eksempler på, hvordan lister over egenskaber kan opstilles. Valget af mikroorganismer er foretaget ud fra forskellige kriterier. Det primære kriterie er mikroorganismer, der kan forventes søgt godkendt til kommerciel brug i Danmark i den nærmeste fremtid. Der er valgt mikroorganismer indenfor gruppen af insektpatogener og gruppen af antagonister, hvorimod der ikke er valgt mikroorganismer indenfor gruppen af ukrudtpatogener. Sidstnævnte skyldes, at der med en enkelt undtagelse (*Colletotrichum gloeosporioides*) ikke er fundet indhold af sekundære metabolitter indenfor ukrudtpatogenerne. Dette er ikke nødvendigvis et udtryk for, at disse mikroorganismer ikke rummer metabolitter af betyd-

ning, men kan være udtryk for et mangelfuldt kendskab til mikroorganismerne.

Indenfor gruppen af insektpatogener er valgt bakterien *Bacillus thuringiensis* og svampene *Metarhizium anisopliae*, *Beauveria bassiana* og *Verticillium lecanii*. Indenfor gruppen af antagonister til bekæmpelse af plantesygdomme er valgt bakterierne *Pseudomonas fluorescens* og *Streptomyces griseoviridis* og svampene *Gliocladium virens* og *Trichoderma harzianum*. De nævnte mikroorganismer findes i mikrobiologiske plantebeskyttelsesmidler solgt i Danmark før 26. juli 1993 (se tabel 1), dog undtaget er arterne *Pseudomonas fluorescens* og *Gliocladium virens*, der er valgt, fordi de er relevante som potentielle mikrobiologiske plantebeskyttelsesmidler under danske forhold og de anvendes kommercielt i andre lande. Endelig er den insektpatogene svamp *Paecilomyces lilacinus* valgt udfra ønsket om et eksempel på en mikroorganisme, som indeholder meget toksiske sekundære metabolitter (f.eks. paecilotoxin).

Bakterier	<i>Bacillus subtilis</i> <i>Bacillus thuringiensis</i> spp. <i>aizawai</i> <i>Bacillus thuringiensis</i> spp. <i>israelensis</i> <i>Bacillus thuringiensis</i> spp. <i>kurstaki</i> <i>Bacillus thuringiensis</i> spp. <i>tenebrionis</i> <i>Streptomyces griseoviridis</i>
Svampe	<i>Aschersonia aleyrodis</i> <i>Beauveria bassiana</i> <i>Metarhizium anisopliae</i> <i>Phlebiopsis gigantea</i> (syn. <i>Peniophora gigantea</i> og <i>Phlebia gigantea</i>) <i>Trichoderma harzianum</i> <i>Trichoderma polysporum</i> <i>Trichoderma viride</i> <i>Verticillium lecanii</i>

Tabel 1. Mikrobiologiske aktivstoffer solgt i Danmark før 26. juli 1993.

Blandt de kendte sekundære metabolitter, som produceres af de nævnte mikroorganismer, er der valgt de metabolitter, der gennem udarbejdelsen af liste 1 synes relevante udfra et synspunkt om at behandle i denne sammenhæng mest relevante metabolitter. Ved udvælgelsen er der lagt vægt på dels insekticidale og cytotoxiske egenskaber og dels lave LD₅₀-værdier (se kapitel 3.1 om inddeling i fareklasser på grundlag af LD₅₀-værdier).

Som det fremgår af liste 2, er der store forskelle i viden om de enkelte metabolitter. I visse tilfælde har det kun været muligt at finde en enkelt litteraturhenvisning, og i andre tilfælde findes der megen litteratur. I sidstnævnte tilfælde er der på grundlag af abstrakts i litteratursøgningen foretaget en udvælgelse primært efter de nyeste review artikler, og typisk vil man kunne finde mere litteratur om de metabolitter, som i listen har mange litteraturhenvisninger. Flere af metabolitterne anvendes kommercielt som lægemidler (f.eks. cyklosporin A) eller kan forekomme som mykotoksiner på levnedsmidler og foder (f.eks. oosporein), og specielt i de tilfælde er der foretaget toksikologiske undersøgelser.

Kapitel 5

Kapitel 5 er en generel diskussion, hvor der peges på mulige miljømæssige og sundhedsmæssige konsekvenser, der kan være forbundet med en eventuel spredning af toksiske sekundære metabolitter i forbindelse med anvendelsen af mikrobiologiske plantebeskyttelsesmidler. Diskussionen peger på nogle af de områder, der vil være relevante i en risikoanalyse og er skrevet på baggrund af oplysninger fra henholdsvis liste 1 og 2.

1.3 Definitioner og terminologi

Antagonist

Antagonist er en betegnelse for organismer, der hæmmer skadegøreres aktivitet, effektivitet og/eller tæthed via

antibiosis (udskillelse af sekundære metabolitter, der hæmmer eller dræber skadegøreren),

konkurrence eller

hyperparasitisme (parasitering af skadegørere)

Antibakteriel

Antibakteriel anvendes til at betegne kemiske forbindelser, der virker hæmmende eller dræbende på modtagelige bakteriearter.

Antibiotika

Antibiotika er kemiske forbindelser dannet af levende organismer og som har en hæmmende virkning på mikroorganismer, visse animale celler (tumor celler) eller virus. Antibiotika er produkter af *sekundær metabolisme*.

Antibiotika-kode- nummer

Antibiotika-kode-nummer er et nummersystem udviklet af Bérdy (1974) til nummerering af antibiotika. Nummeret indeholder information om strukturen og struktur-typen af den pågældende kemiske forbindelse (se endvidere kapitel 3).

Antifungal

Antifungal anvendes til at betegne kemiske forbindelser, der virker hæmmende eller dræbende på modtagelige svampearter.

Antitumoral aktivitet

Antitumoral aktivitet anvendes til at betegne kemiske forbindelser, der virker hæmmende på kræftceller og kræftsvulster.

<i>Antiviral</i>	Antiviral anvendes til at betegne kemiske forbindelser, der virker hæmmende på modtagelige virus-typer.
<i>CAS-nummer</i>	CAS-nummer er et registreringsnummersystem for kemiske forbindelser (CAS = Chemical Abstracts Service). Registreringsnumrene er éntydige for de enkelte kemiske forbindelser, men selve nummeret indeholder ingen oplysninger om, hvilken kemisk forbindelse, det drejer sig om (f.eks. kemisk sammensætning etc.). CAS registrerer mere end 600.000 kemiske forbindelser hvert år. CAS registret indeholder således mere end 12 millioner kemiske forbindelser.
<i>CD₅₀-værdi</i>	CD ₅₀ -værdi angiver den dosis, der medfører 50 procent celle-ødelæggelse.
<i>Cytotoksisk</i>	Cytotoksisk anvendes til at betegne kemiske forbindelser, der er giftige for celler, oftest er cytotoxicitet ensbetydende med at den pågældende kemiske forbindelse har <i>antitumoral aktivitet</i> .
<i>ED₅₀-værdi</i>	ED ₅₀ -værdi angiver den dosis, der er nødvendig for at opnå en specificeret effekt i 50% af forsøgsorganismerne.
<i>Fytotoksisk</i>	Fytotoksisk: giftigt for planter.
<i>IC₅₀-værdi</i>	IC ₅₀ -værdi angiver den dosis, der medfører 50% hæmning af enzymaktiviteten af et bestemt enzym.
<i>ID₅₀-værdi</i>	ID ₅₀ -værdi angiver den dosis, der medfører synlige sygdomssymptomer i 50 % af forsøgsorganismerne.
<i>Immunosuppressiv</i>	Immunosuppressiv anvendes til at betegne kemiske forbindelser, der bevirker en undertrykkelse af immunforsvaret.
<i>Insekticidal</i>	Insekticidal anvendes til at betegne kemiske forbindelser, der hæmmer eller dræber insekter.
<i>LD₅₀-værdi</i>	LD ₅₀ -værdi angiver den dosis, der er nødvendig for at dræbe 50 procent af forsøgsorganismerne, ofte mus. Dosis kan gives forsøgsorganismerne på forskellig måde: intraperitoneal (i.p.) , intravenøst (i.v.), oralt (o.) og subcutant "under huden" (s.c.).
<i>MIC-værdi</i>	MIC-værdi (= "minimal inhibition concentration") er den mindste koncentration, der kræves for at opnå en hæmning af pågældende mikroorganisme.
<i>Mutagen</i>	Mutagen anvendes om kemisk forbindelser, der inducerer mutationer i celler.
<i>Mykotoksin</i>	Mykotoksiner er toksiske kemiske forbindelser (produceret af svampe), som ved indtagning medfører sygdom i dyr og mennesker.

Mykotoksiner er produkter af sekundær metabolisme (Lee et al. 1992).

Primær metabolisme

Primær metabolisme er summationen af serier af enzym-katalyserede kemiske reaktioner, som forsyner organismen med energi, intermediære forbindelser og makromolekyler såsom proteiner og DNA. Den primære metabolisme er fundamentalt set ens for alle levende organismer (Turner 1971).

Primær metabolit

Primære metabolitter er produkter af den fundamentale cellemetabolisme (primær metabolisme) produceret af vidt forskellige taxonomiske grupper.

Sekundær metabolisme

Sekundær metabolisme er sidereaktioner af primær metabolisme. Modsat den primære (generelle) metabolisme er den sekundære metabolisme ofte arts- og stammespecifik.

Sekundær metabolit

Sekundære metabolitter er differentierede produkter af yderst forskelligartet kemisk struktur produceret af få taxonomiske grupper. Sekundære metabolitter er produceret fra en eller flere primære metabolitter ud fra forskellige synteseveje (Kale & Bennett 1992). Sekundære metabolitter inkluderer antibiotika, mykotoksiner, pigmenter og feromoner.

Teratogen

Teratogen anvendes om kemiske forbindelser, der medfører misdannelser (f.eks. organskader) og fosterskader.

2 Sekundær metabolisme og klassificering af sekundære metabolitter.

2.1 Sekundær metabolisme

Primær kontra sekundær metabolisme

En organismes primære metabolisme er defineret af Turner (1971) som summationen af serier af enzymkatalyserede kemiske reaktioner, som forsyner organismen med energi, intermediære forbindelser og makromolekyler såsom proteiner og DNA. Den primære metabolisme er fundamentalt set ens for alle levende organismer. Derimod er sekundær metabolisme i mange tilfælde arts- og stammespecifik.

Sekundære metabolitter er differentierede produkter af yderst forskelligartet kemisk struktur produceret af få taxonomiske grupper. Sekundære metabolitter er ikke nødvendige for væksten af den producerende organisme og er produceret fra en eller flere primære metabolitter udfra forskellige synteseveje. Sekundær metabolisme kendes navnlig fra bakterier, svampe og planter og er modsat primær metabolisme artsspecifik og undertiden stammespecifik (Turner 1971, Betina 1984a, Betina 1989a, Kale & Bennett 1992).

Kemiske strukturer

Sekundære metabolitters forskelligartede kemiske strukturer dækker næsten alle typer af organiske molekyler. Udover de almindelige typer (som sukkerarter, aminosyrer, polypeptider, quinoner, phenoler, fede syrer, terpenener, steroider, flavonoider alkaloider) findes en række specifikke, usædvanlige strukturer såsom makrolider, aminoglykosider, ansa- og beta-laktams, cyklopeptider etc. (Bérdy et al. 1980-85).

Modsat enzymerne i primær metabolisme har mange af enzymerne involveret i sekundær metabolisme lav specificitet, hvilket resulterer i produktion af specielle kemiske familier af struktur-beslægtede metabolitter (f.eks. destruxiner, beauverolider, paecilotoxiner etc.) (Bétina 1984a). Udover at producere sådanne strukturbeslægtede metabolitter er mange arter i stand til at producere metabolitter af flere forskellige struktur-typer ved brug af flere synteseveje (Bétina 1989a).

Der er indtil 1979 fundet mere end 10.000 forskellige mikrobielle, sekundære metabolitter (Rose 1979). "Nye" metabolitter bliver opdaget med en hastighed på mere end 300 om året (Bérdy et al. 1980-85). Denne udvikling i antal "nye" metabolitter pr. år er i de seneste år stadig stigende. Det er dog et faktum, at de fleste sekun-

dære metabolitter er fundet indenfor relativt få slægter. Det reflekterer ikke nødvendigvis naturen, men kan skyldes de metoder, der er brugt og de organismer, man umiddelbart har fundet interessante (Hammond & Lambert 1983). De fleste svampe er ikke blevet undersøgt for deres produktion af sekundære metabolitter (Kale & Bennett 1992).

2.2 Klassificering af sekundære metabolitter

Der findes i litteraturen forskellige bestræbelser på at klassificere sekundære metabolitter. De mest anvendte måder er klassifikation efter biologisk aktivitet (Ueno 1985), kemisk struktur (Bérdy 1974, Bérdy et al. 1980-85) eller syntesevej (Turner 1971). Klassificering efter kemisk struktur og syntesevej er umiddelbart mere éntydig end klassificering efter biologisk aktivitet, idet sidstnævnte kræver et omfattende kendskab til metabolitternes egenskaber i meget forskelligartede sammenhænge. En metabolit kendes eksempelvis mht. antibakterielle egenskaber uden at øvrige egenskaber er undersøgte.

Kemisk klassificering

Bérdy (1974) udviklede en kemisk klassificering af "antibiotika", som blev fulgt op af et større værk "Handbook of Antibiotic Compounds" (Bérdy et al. 1980-85). Klassificeringen har adskillige karakteristika fælles med den velkendte internationale klassificering af enzymer. Det indeholder primær og sekundær klassificering, hvor den vigtigste bestanddel af en kemisk forbindelse følger den primære klassificering. De sekundære metabolitter klassificeres primært i 9 familier:

- kulhydrater,
- makrocycliske laktoner,
- quinoner,
- aminosyrer og peptider,
- nitrogen-indeholdende heterocycliske antibiotika,
- oxygen-indeholdende heterocycliske antibiotika,
- alicykliske antibiotika,
- aromatiske antibiotika
- alifatiske antibiotika.

Udover de 9 familier findes en blandet gruppe, som indeholder metabolitter med blandet oprindelse og metabolitter, der ikke er kendt tilstrækkeligt til at blive klassificeret nøjagtigt.

Hver kemisk forbindelse tildeles et *antibiotika-kode-nummer*, som udover at være specifikt for hver forbindelse indeholder information om struktur og struktur-typen af forbindelsen. De første 5 cifre bruges til at vise dalende hieraki: familie - underfamilie - gruppe - type - undertype, efterfulgt af et 4-cifret specifikt nummer. Cifret 0 blandt de første 5 cifre betyder, at der er manglende information. F.eks. tildeles alle metabolitterne i den blandede gruppe cifrene

00000 efterfulgt af deres specifikke nummer.

Klassificering efter synteseveje

Turner (1971) klassificerer sekundære metabolitter efter deres biosyntetiske oprindelse. Denne klassificering bygger på slægtskab af forbindelser med forskellig kemisk struktur og fremhæver det faktum, at sekundære metabolitter uanset den enorme diversitet i struktur og aktivitet er dannet fra et begrænset antal biosynteseveje. I Turners kemiske taxonomi er sekundære metabolitter inddelt i syv grupper:

- derivater af fede syrer,
- polyketider,
- terpenener og steroider,
- derivater dannet uden "intervention" af acetat,
- derivater af intermediære forbindelser fra tri-carboxylsyrecyklen,
- derivater fra aminosyrer,
- blandet gruppe.

Den blandede gruppe indeholder som i Bérdy's kemiske klassificeringssystem metabolitter med blandet oprindelse og metabolitter, der ikke er kendt tilstrækkeligt til at blive klassificeret nøjagtigt.

Hvor forskellige de to klassificeringssystemer er, fremgår f.eks. af, at polyketid-gruppen i Turners system inkluderer strukturer som antraquinoner, heterocykliske forbindelser og makrocykliske laktoner, idet disse alle er afledt af acetyl CoA og følger polyketid-biosyntesevejen. Ifølge Bérdy's system klassificeres ovenstående 3 strukturer i hver sin primære gruppe.

Biologiske og biokemiske aktiviteter

De biologiske aktiviteter for sekundære metabolitter på organisme niveau er utallige og omfatter bla. følgende egenskaber (Betina 1984b, Ueno 1985, Betina 1989a):

- antibakteriel,
- antifungal,
- antitumoral,
- antiviral,
- insekticidal,
- fytotoksicitet,
- akut toksicitet
- kronisk toksicitet,
- cytotoxiskitet,
- kræftfremkaldende evne,
- mutagen evne,
- fosterskadende evne,
- immunsupprimerende evne.

Dog er der meget ofte mangel på viden vedrørende den biologiske

aktivitet, fordi studier af sekundære metabolitter ofte er foretaget af kemikere fremfor mikrobiologer (Lee et al. 1992). Stort set kun når metabolitter har unikke egenskaber eller ved kendskab til, at mennesker og dyr udsættes direkte for dem (f.eks. mykotoksiner), foretages undersøgelser mht. toksiciteten af metabolitterne (Hodgson & Szezech 1983).

Af biokemiske aktiviteter for sekundære metabolitter på celle- og molekylært niveau kan nævnes hæmning af nukleinsyre syntese og proteinsyntese og interaktioner med DNA, som f.eks. dannelse af enkelt- eller dobbeltstrengsbrud. Ydermere kan nævnes ødelæggelse af celle membraner og påvirkning af energi metabolismen (f.eks. hæmning af kulhydrat eller lipid metabolismen, hæmning af oxidativ fosforylering) (Moulé 1984, Ueno 1985, Betina 1989a).

Sammenhæng mellem struktur og aktivitet

Indenfor de senere år er man begyndt at undersøge sammenhængen mellem struktur og aktivitet af sekundære metabolitter (Betina 1989a, Betina 1989b). Væsentlige faktorer af betydning for den biologiske aktivitet af en kemisk forbindelse er de fysisk-kemiske egenskaber og den kemiske struktur (molekylets steriske form og tilstedeværelsen af bio-aktive enheder). Det er ikke muligt i detaljer at dække dette område, blot skal nævnes følgende eksempler: Tilstedeværelsen af en 12,13-epoxy (oxyran) ring og en dobbeltbinding mellem C9 og C10 er grundlæggende forudsætninger for toksicitet og biologisk aktivitet af trichotecener. Åbning af epoxy-ringen ved hydrogenering resulterer i ikke-toksiske forbindelser. Indenfor polyketid-gruppen antraquinoner virker forbindelser med hydroxyl-gruppen i beta-position (som emodin og skyrin) som afkoblere af den oxidative fosforylering i mitochondrierne. Modsat har forbindelser, hvor der ikke er en fri hydroxyl gruppe i beta-position, ingen indvirkning på den oxidative fosforylering (Betina 1989a, Betina 1989b).

Af ovenstående eksempler fremgår det at "små" variationer i den kemiske struktur mellem meget nært beslægtede metabolitter kan medføre store forskelle i toksicitet og biologisk aktivitet. Uden at have klarlagt hvilke kemiske enheder, der har betydning for den biologiske aktivitet, kan man derfor ikke alene ud fra gruppe-placeringen af en sekundær metabolit udtale sig om metabolittens toksicitet og biologiske aktivitet.

2.3 Produktion af sekundære metabolitter

Trophofase og idiofase

Produktion af sekundære metabolitter er ofte associeret med begrænset eller suboptimal vækst, fordi mange sekundære metabolitter udelukkende eller hovedsagligt produceres i den stationære væksthase. Rose (1979) opdeler livscyklus for mikroorganismer i en væksthase (trophofase) domineret af primær metabolisme og en

produktionsfase (idiofase) domineret af sekundær metabolisme, men understreger, at virkeligheden i de fleste tilfælde er langt mere kompleks. Adskillelsen mellem trophofase og idiofase er tydeligt observeret i antibiotika-producerende encellede bakterier i kultur, men er mindre tydeligt adskilt for filamentøse aktinomyketter og svampe.

Indenfor disse skelner man mellem mindst 3 typer af sekundær metabolisme i forhold til vækst (Betina 1984a, Betina 1989a, Demain 1992):

- typisk idiofase-produktion, dvs. efter trophofase (vækstfase),
- sekundær metabolisme sideløbende med primær metabolisme i den balancerede vækstfase,
- tofase-produktion med henholdsvis produktion i den balancerede vækstfase og produktion i den stationære vækstfase.

Variation i produktion af metabolitter

Indenfor slægter, arter og stammer af mikroorganismer findes stor variation i produktion af sekundære metabolitter (Bennett & Deutsch 1986, Kale & Bennett 1992). Identiske sekundære metabolitter kan blive produceret af adskillige arter indenfor en slægt og endvidere af arter fra både taxonomisk nærtstående og fjernstående slægter (Betina 1989a). Ofte ses det forhold mht. artsspecificitet af sekundære metabolitter, at jo mere kompleks biosyntesevej for produktion af en metabolit desto mindre er antallet af metabolit-producerende arter (Moss 1991). Mere simple molekyler som f.eks. gliotoxin produceres af et større antal arter indenfor flere slægter (f.eks. *Gliocladium*, *Aspergillus*, *Penicillium* m.fl.) (Moss 1991).

Udover at produktionen af en metabolit ofte er artsspecifik findes også store variationer indenfor arten mht. produktionen, som kan variere fra ikke-detekterbar til høje værdier, målt på isolater af arten, der er groet og undersøgt ved identiske betingelser (Bennett & Deutsch 1985). Det betyder, at langt fra alle isolater af en toksisk art producerer toksiner, f.eks. producerede kun 3 ud af 21 isolater af *Beauveria bassiana* beauvericin (Peczynska-Czoch et al. 1991) og 22 % af *Fusarium moniliforme* producerede en detekterbar mængde af moniliformin (Betina 1989a).

Studier vedrørende aflatoxin-produktion viser, at variationen indenfor enkelte arter synes at være et meget komplekst fænomen (Bennett & Deutsch 1986). Undersøgellesdata er oftest ikke tilstrækkelige til at afgøre, hvornår ikke-producerende isolater mangler det genetiske potentiale eller ikke udtrykker det. De fysiologiske betingelser er overordentlig vigtige, når man skal afgøre, hvorvidt et isolat er producent eller ikke-producent af en metabolit. Sekundære metabolitter er indirekte genprodukter, og både genetiske og ikke-genetiske faktorer kan være årsag til manglende expression af de gener, der er involveret i produktionen af sekundære metabolitter (Bennett & Deutsch 1986).

Ydermere er mange stammer ustabile under subkultivering eller opformering i laboratoriet, hvilket kan medføre ændringer i produktion af sekundære metabolitter, evt. fuldstændigt tab af evne til at producere en eller flere metabolitter (Moss 1991, Kale & Bennett 1992).

Produktionsforhold og -mængde

Mikroorganismers produktion af sekundære metabolitter er reguleret af en række miljøfaktorer. Blandt de vigtigste faktorer kan nævnes temperatur, vandmængde, iltmængde, lys, næringstilgængelighed og interaktion med andre mikroorganismer (Lacey 1986, Demain 1992). Ofte undersøges faktorerne hver for sig, men for at få en mere grundlæggende forståelse af produktionsforholdene er det nødvendigt med studier, der tager højde for interaktioner mellem de forskellige faktorer (Lacey 1986).

Oftest foregår produktionen i meget mere snævre temperaturområder og koncentrationer af uorganisk fosfat end den vegetative vækst (Rose 1979, Lacey 1986, Demain 1992). Temperaturoptimum for sekundær metabolisme ligger i mange tilfælde meget lavere end temperaturoptimum for optimal vækst. I naturen er det ofte sådan, at vilkår, der favoriserer produktion af en sekundær metabolit hos en mikroorganisme, også favoriserer produktionen af de øvrige typer af sekundære metabolitter (Lee et al. 1992). Dog kan der modsat findes forskellige temperaturoptimum for produktion af forskellige metabolitter hos samme mikroorganisme (Lacey 1986).

Produktionen af sekundære metabolitter er i mange tilfælde kontrolleret af koncentrationen af forskellige kationer (spormetaller), hvilket medfører betydelig variabilitet i metabolit- mængde (Rose 1979, Bétina 1989a). Der er rapporteret om stimulerende effekt af zink, cadmium, mangan, cobolt, bor, molybdæn, kobber, jern og calcium (Demain 1992).

2.4 Uoverensstemmelser i litteraturen

Når man søger at klarlægge indhold af sekundære metabolitter i en given mikroorganisme gennem litteraturstudier, kan man støde på uoverensstemmelser mht. artsidentifikationen af den producerende organisme og mht. navne på de enkelte metabolitter.

Mangelfuld identifikation

I tidsskrifter (f.eks. Journal of Antibiotics), der er specialiseret i publicering af "nye" antibiotika og sekundære metabolitter, er vægten lagt på metabolitten fremfor den producerende organisme. I mange tilfælde er den producerende organisme ikke artsbestemt, men blot opgivet som *Streptomyces spp.*, *Trichoderma spp.*. Da litteratursøgningerne i dette projekt er baseret på den producerende organisme (art) som udgangspunkt, er metabolitter i de tilfælde, hvor arten ikke er endelig identificeret, ikke medtaget i liste 1.

Fejlidentifikation

Der findes specielt indenfor svampetaxonomien mange eksempler på fejlidentifikationer. F.eks. indenfor de nærtstående slægter *Trichoderma* og *Gliocladium* har der været megen taxonomisk uenighed, navnlig har der været forvekslinger mellem *Trichoderma viridae* og *Gliocladium virens*. Førstnævnte er i flere kilder nævnt som producent af metabolitterne gliotoxin, viridin og viridiol, som nu udelukkende menes at produceres af *Gliocladium* arter (Ghisalberti & Sivasithamparam 1991). Ligeledes indenfor slægten *Fusarium* forekommer der mange eksempler på fejlidentifikationer. F.eks. *Fusarium lateritium* er tidligere nævnt at kunne producere trichotecener, zearalenon og butenolid (Joffe 1986). Andre kilder mener, at disse isolater formodentligt er fejlidentificeret (Marasas et al 1984, Thrane 1987).

Navneændringer

Der er endvidere eksempler på arter, der har ændret navn, f.eks. *Paecilomyces lilacinus* har tidligere været navngivet som *Penicillium lilacinum*, *Metarhizium anisopliae* findes i tidligere litteratur som *Oospora destructor*. Manglende kendskab til sådanne navneændringer medfører, at litteratur publiceret før navneændringen ikke fremkommer i forbindelse med litteratursøgninger baseret på artsnavn som indfaldsvinkel.

Synonymer

I mange tilfælde har en metabolit mere end et navn (synonymer) eller har nummerbetegnelser (f.eks. NSC-numre). En enkelt metabolit kan være isoleret uafhængigt af flere forskere fra forskellige mikroorganismer, og på den måde kan samme metabolit få tildelt forskellige navne. I nogle tilfælde hvor en metabolit publiceres med sparsomme eller mangelfulde oplysninger (f.eks. vedrørende struktur og molekylform), kan det være vanskeligt at vide, hvorvidt en senere litteraturkilde refererer til samme kemiske forbindelse (Bérdy et al. 1980-85).

3 Kendte sekundære metabolitter fra udvalgte mikroorganismer.

3.1 Introduktion til liste 1.

Valg af mikroorganismer

Udgangspunktet for valg af mikroorganismer til udarbejdelse af liste 1 er tabel 1.1 fra rapporten "Miljømæssig vurdering af mikrobiologiske plantebeskyttelsesmidler - metoder" (Folker-Hansen et al. 1993), miljøprojekt nr. 224, Miljøstyrelsen. Tabellen er en oversigt over nogle af de på globalt plan eksisterende mikrobiologiske midler til bekæmpelse af skadegørere, som er i (eller nær) kommerciel brug. Ialt indeholder tabellen 13 bakteriearter, 28 svampearter, 15 virustyper, 1 protozoart og 2 nematodearter. Af disse er medtaget samtlige bakterie- og svampearter i liste 1.

Indhold af metabolitter

Liste 1 rummer oplysninger om hver mikroorganismes kendte indhold af metabolitter (se database-søgeprofiler i Appendix). Listen er opdelt i en bakterie- og en svampedel og de enkelte mikroorganismer er listet alfabetisk. For hver metabolit er nævnt den kemiske klassificering, og de er forsøgt klassificeret mht. biologisk aktivitet (antibakteriel, antifungal, cytotoxisk, fytotoxisk). Hvor det har været muligt, er toksiciteten overfor vertebrater angivet ved LD₅₀-værdier (mg/kg mus). Ved en del af metabolitterne er der desuden anført *antibiotika-kode-nummer*, se afsnit 2.2.

Listen har dannet grundlag for udvælgelse af metabolitter, der mere detaljeret er beskrevet i liste 2, kapitel 4. De udvalgte metabolitter er markeret med * i liste 1.

LD₅₀-værdier

Ifølge Miljøministeriets bekendtgørelse nr. 586 af 8. august 1991 inddeles kemiske forbindelser på basis af LD₅₀-værdier (rotte) i følgende fareklasser:

Meget giftig: LD₅₀oral < 25 mg/kg

Giftig: 25 mg/kg < LD₅₀oral < 200 mg/kg

Sundhedsskadelig: 200 mg/kg < LD₅₀oral < 2000 mg/kg

Mange af LD₅₀-værdierne i listen er dog ikke opgivet for oral (o.) tildeling, men ved tildeling "under huden" (s.c.), i blodbanen (i.v.) eller intraperitonealt (i.p.). Ifølge "Handbook of Toxicity" (Spector 1957) kan i.v. LD₅₀-værdier tilnærmelsesvis opnås ved at dividere de orale LD₅₀-værdier med 10. Det må understreges, at en sådan "tommelfingerregel" kun er en grov tilnærmelse, og der findes mange undtagelser. Ofte vil toksiner delvist inaktiveres i fordøjelsessystemet; sådanne toksiner kan give langt mere toksiske sympto-

mer ved injektion. Modsat eksisterer den mulighed, at ikke-toksiske metabolitter bliver aktiveret i fordøjelsessystemet, så de bliver meget toksiske. Da den mest sandsynlige kontakt med metabolitterne (udover gennem luftvejene) er oralt, er LD₅₀-værdier opnået ved oral tildeling at foretrække fremfor de øvrige tildelingsmåder (Cole 1984)

Desværre er der ikke oplysninger i litteraturen om effekter ved inhalation eller hudkontakt (dermal) for metabolitterne i liste 1. Sådanne oplysninger vil særligt være af betydning for risikovurderinger i forbindelse med håndtering af de mikrobiologiske plantebeskyttelsesmidler.

Art	Sekundær metabolit, kemisk forbindelse	Antibiotika kode nr.	Klassificering, kemisk og/eller syntesevej	Biologisk aktivitet, angivelse af LD ₅₀ værdier i ()	Referencer
Bakterier					
<i>Agrobacterium radiobacter</i>	Agrocin-84	52340-5385	heterocyklisk N-indeholdende nukleotid	antibakteriel ()	Bérdy et al. 1981 (vol.V), Kerr & Htay, 1974
	Monobactam-VII	41216-8553	aminosyre/peptid, beta-lactam, clavulanic acid	antibakteriel (ikke-toxisk)	Bérdy et al. 1982 (vol.XI)
	Monobactam-VIII	41216-8554	som ovenstående	antibakteriel (ikke-toxisk)	Bérdy et al. 1982 (vol.XI)
	Monobactam-IX	41216-8555	som ovenstående	antibakteriel (ikke-toxisk)	Bérdy et al. 1982 (vol.XI)
	Monobactam-X	41216-8556	som ovenstående	antibakteriel (ikke-toxisk)	Bérdy et al. 1982 (vol.XI)
	Monobactam-XI	41216-8557	som ovenstående	antibakteriel (ikke-toxisk)	Bérdy et al. 1982 (vol.XI)
<i>Bacillus moritai</i>					
<i>Bacillus popilliae</i>					
<i>Bacillus sphaericus</i>	42-kDa moskitocidisk krystal protein		protein	insekticidal ()	Baumann et al. 1988, 1991, Davidson & Yousten 1990
	51-kDa moskitocidisk krystal protein		protein	insekticidal ()	Baumann et al. 1988, 1991, Davidson & Yousten 1990, Davidson 1986
	100-kDa moskitocidisk toxin		protein	insekticidal ()	Thanabalu et al. 1991, Davidson & Yousten 1990
	110-kDa moskitocidisk toxin		protein	insekticidal ()	Baumann et al. 1985, Davidson & Yousten 1990

<i>Bacillus subtilis</i>	A-3'	00000-4426			antibakteriell (ikke-toxisk)	Bérdy et al. 1981 (vol.VII)
	A-3302-A	44430-5189		cyklopeptid	antibakteriell (ikke-toxisk)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 2)
	A-3302-B	44430-5190		cyklopeptid	antibakteriell (ikke-toxisk)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 2)
	A-3309-B (=TL-119)	44430-3900		peptid	antibakteriell (LD ₅₀ : 50-100 i.p.)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 2)
	AF-8	40000-8639		peptid	antifungal ()	Bérdy et al. 1982 (vol.XI,del 1)
	Alenilin	00000-5561			antibakteriell ()	Bérdy et al. 1981 (vol.VII)
	Alboleutin	40000-7677		peptid	antibakteriell, antifungal (LD ₅₀ : 100-200 i.p.)	Bérdy et al. 1982 (vol.XI,del 1)
	Analysin (= surfactin, subtilysin, streptolysin S)	44230-1960		peptidolipid	antibakteriell (LD ₅₀ : 105 i.v., 200 i.p.)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 2)
	Anticapsin (= A-19427, AA-1)	41123-1484		aminosyre	antibakteriell ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 1)
	Aspergillus factor I	00000-4403			antibakteriell, antifungal ()	Bérdy et al. 1981 (vol.VII)
	Aspergillus factor II, "nandy substance")	43140-1653		peptid, bacillomycin type	antibakteriell, antifungal (LD ₅₀ : 200 s.c.)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 1)
	B7-I	43140-1655		peptid, bacillomycin type	antibakteriell, antifungal ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 1)
	B7-II (= "A substance")	43140-1659		peptid, bacillomycin type	antifungal ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 1)
	B7-III	00000-4398			antifungal ()	Bérdy et al. 1981 (vol.VII)
	B7-IV	43140-1660		peptid, bacillomycin type	antifungal ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 1)
	B-344-A	42300-1661		cyklopeptid	antibakteriell, antifungal ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 1)
	B-344-B	42300-1662		cyklopeptid	antifungal ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 1)
	B-456	42310-1671		cyklopeptid	antibakteriell (LD ₅₀ : 85 i.p.)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 1)
	B'-phyloquinone	32120-1204		p-naphthoquinon	antibakteriell, antifungal ()	Bérdy et al. 1980 (vol.III)
	Bacilipin A	00000-3756			antibakteriell ()	Bérdy et al. 1981 (vol.VII)
	Bacilipin B	00000-3757				Bérdy et al. 1981 (vol.VII)
	Bacillin (= tetain, bacilysin)	42120-1618		oligopeptid	antibakteriell (LD ₅₀ : 450 i.v.)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 1)

<i>Bacillus subtilis</i>	Bacillomycin A (= fungocin)	43140-1649	peptid, bacillomycin type	antibakteriell, antifungal ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 1)
	Bacillomycin B (=iturin A)	43140-1645, 43140-1750	peptid, bacillomycin type	antibakteriell, antifungal (LD ₅₀ : 65 l.v., 157 s.c.)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 1) Alouf & Freer, 1991
	Bacillomycin C	43140-1646	peptid, bacillomycin type	antibakteriell, antifungal ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 1)
	Bacillomycin F	43140-9203	peptid, bacillomycin type	antibakteriell, antifungal ()	Bérdy et al. 1985 (vol.XIII, del 2)
	Bacillomycin L (= "lumpy substance")	43140-5639	peptid, bacillomycin type	antifungal ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 1)
	Bacillomycin R (= eumycin)	43140-1644	peptid, bacillomycin type	antibakteriell, antifungal (LD ₅₀ : 75 l.p.)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 1)
	Bacillomycin S	43140-6076	peptid, bacillomycin type	antifungal ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 1)
	Bacitracin A (= ayfrin)	42310-1673	cyklopeptid	antibakteriell (LD ₅₀ : 220-420 l.p., 360 l.v., 600-1900 s.c.)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 1) Zimmer et al. 1979
	Bacitracin B	42310-1674	cyklopeptid	antibakteriell ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 1) Zimmer et al. 1979
	Bacitracin (C,D,E,F,G)		cyklopeptid	antibakteriell ()	Glasby 1991
	Botryticidin A	45120-8589	polypeptid	antibakteriell, antifungal (like-toxisk)	Bérdy et al. 1982 (vol.XI, del 1)
	BSA	42120-5188	oligopeptid	antibakteriell (LD ₅₀ : 3000 l.v., 5000 l.p.)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 1)
	Bulbiformin	00000-4395		antifungal ()	Bérdy et al. 1981 (vol.VII)
	C-756 (A,B,C)		enzym		Glasby 1991
	Celloidin	45340-2279		antibakteriell, cytotoxisk ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 2)
	Debaricidin	00000-4397		antibakteriell, antifungal ()	Bérdy et al. 1981 (vol.VII)
	Diffridin				Glasby 1991
	Endosubtilysin	00000-4420		antibakteriell ()	Bérdy et al. 1981 (vol.VII)
	Eumycin				Glasby 1991
	F-16-2	40000-8272	oligopeptid	antibakteriell ()	Bérdy et al. 1982 (vol.XI, del 1)
	Fluvomycin (= efsiomycin, rionycin)	45130-2102	polypeptid	antibakteriell (LD ₅₀ : 1300 l.v.)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 2)
	Fungistatin (= XG-antibiotic)	45130-2104	polypeptid	antibakteriell, antifungal, fytoxisk (LD ₅₀ : 20 s.c.)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 2)

<i>Bacillus subtilis</i>	Iurin AL (= iurin complex)	43140-10624	peptid, bacillomycin type	antibakteriel, antifungal ()	Bérdy et al. 1985 (vol.XIII), Puszy 1989, Lievens et al.1989
	Iurin C	43140-6074	peptid, bacillomycin type	()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 1)
	Kristenin	64250-8967	isocoumarin derivat	antibakteriel ()	Bérdy et al. 1985 (vol.XIII,del 3)
	Manilsporin B2	43100-6786	lipopeptid	antibakteriel (LD ₅₀ : 150 l.p.)	Bérdy et al. 1982 (vol.XI,del 2)
	Mycobacillin	42300-1696	cyklopeptid	antibakteriel, antifungal (LD ₅₀ : 20 s.c.)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 1)
	Mycosubtilin	43140-1663	peptid, bacillomycin type	antibakteriel, antifungal (LD ₅₀ : 20 s.c.)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 1)
	N-acetylmuramyl-L-alanine amidase	45340-10075	enzym	antibakteriel ()	Bérdy et al. 1985 (vol.XIII,del 2)
	Neocidin (= 0-25)	00000-4419		antibakteriel (LD ₅₀ : 670 l.v., 2000 s.c.)	Bérdy et al. 1981 (vol.VII)
	Petrin	00000-4396		antifungal (LD ₅₀ : 50-300 l.p.)	Bérdy et al. 1981 (vol.VII)
	Polcillin	43140-1654	peptid, bacillomycin type	antibakteriel, antifungal (LD ₅₀ : 38 l.v., 49 l.p., 1200 o.)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 1)
	Polychlorosubtilin	91000-3707		antibakteriel (LD ₅₀ : 240 l.v.)	Bérdy et al. 1981 (vol.VI)
	Pulcherrimin	41330-1589	aminosyre derivat	antibakteriel, antifungal ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 1)
	Obutin	00000-4410		antibakteriel (LD ₅₀ : 1000s.c.)	Bérdy et al. 1981 (vol.VII)
	"Raubitschek substance"	43140-1650	peptid, bacillomycin type	antifungal ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 1)
	Rhizobacillin	45110-2131	polypeptid	antibakteriel, antifungal ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 2)
	Rhizoctine				Glasby 1991
	Rhizoctonia factor	00000-4418		antifungal ()	Bérdy et al. 1981 (vol.VII)
	Subsporin A	43140-1656	peptid, bacillomycin type	antibakteriel, antifungal (LD ₅₀ : 73 l.p.)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 1)
	Subsporin B	43140-1657	peptid, bacillomycin type	antibakteriel, antifungal ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 1)
	Subsporin C	43140-1658	peptid, bacillomycin type	antifungal ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 1)
	Subtenolin	45130-2107	polypeptid	antibakteriel (LD ₅₀ : 1000-2000 l.p.)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 2)
	Subtilin A	45140-2121	polypeptid	antibakteriel, antiviral (LD ₅₀ : 50 l.v., 5000 o.)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 2)*
	Subtilin B	45140-2122	polypeptid	antibakteriel ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 2)

<i>Bacillus subtilis</i>	Subtilin C	45140-2123	polypeptid	antibakteriel ()	Bérty et al. 1980 (vol.IV,del 2)
	Subtilin II	45340-2280	enzym	antibakteriel, antifungal ()	Bérty et al. 1980 (vol.IV,del 2)
	Subtilysin	44230-1959	peptidolipid	antibakteriel ()	Bérty et al. 1980 (vol.IV,del 2)
	Suptyltryptasin	00000-4967		()	Bérty et al. 1981 (vol.VIII)
	Toxinmycin	43140-1647	peptid, bacillomycin type	antibakteriel, antifungal, antiviral (LD ₅₀ : 45)	Bérty et al. 1980 (vol.IV,del 1)
	Trypanotoxin	00000-4411		mod protozoer ()	Bérty et al. 1981 (vol.VII)
	Xanthellin	00000-4416		antibakteriel (LD ₅₀ : 900 l.p.)	Bérty et al. 1981 (vol.VII)
	Xanthobacillin	00000-4923		antibakteriel ()	Bérty et al. 1981 (vol.VIII)
	Yeastisin	00000-4424		antibakteriel, antifungal ()	Bérty et al. 1981 (vol.VII)
	Y9				Glasby 1991
	Y10				Glasby 1991
	480-HS 20	40000-8942	peptid	antifungal ()	Bérty et al. 1985 (vol.XIII,del 2)
	1316 B1				Glasby 1991
	1316 B2				Glasby 1991
	1416 B3				Glasby 1991

<i>Bacillus thuringiensis</i>	Alpha-exotoxin ^a		Protein	Insekticidal, toxisk (mus og andre vertebrater) cytotoksiske ()	Tanada & Kaya 1993
	Anhydrothuringiensin ^a	52340-7739	nukleotid		Bérdy et al. 1982 (vol.XI,del 2)
	Beta-exotoxin ^a (=thuringlencin)	52340-4382	adenin derivat	insekticidal, cytotoksiske (LD ₅₀ : 13-18 l.p., 16 s.c., >160 o.)	Bérdy et al. 1981 (vol.V), Sommerville 1973
	Delta-endotoxins ^a	45220-2218	protein, peptid	insekticidal, cytotoksiske (toxiske)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 2), Alouf & Freer 1991, Federici et al. 1990, Tanada & Kaya 1993
	Gamma-exotoxin				Tanada & Kaya 1993
	K-factor (= "killer factor")	45350-6817	bakteriocin	antibakteriel ()	Bérdy et al. 1982 (vol.XI,del 1)
	Phospholipase C ^a (= lecitinase)		enzym	insekticidal, cytotoksiske ()	Favre & Yousten 1989 Tanada & Kaya 1993, Krieg & Lysenko 1979, Sarafov et al. 1992
	Thuricin (= cerecine)	45350-2297	bakteriocin	antibakteriel ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 2)
	Thuringiolysin O ^a		protein, cytolyzin	toxin (LD ₅₀ : 0.2-0.3 l.v.)	Alouf & Geoffroy 1991, Tanada & Kaya 1993
	25/27 kDa parasporal body protein (= "delta-endotoxin")		protein	insekticidal ()	Federici et al. 1990, Tanada & Kaya 1993
	30-35 kDa parasporal body protein (= "delta-endotoxin")		protein	insekticidal ()	Federici et al. 1990, Tanada & Kaya 1993
	65 kDa parasporal body protein (= "delta-endotoxin")		protein	insekticidal ()	Federici et al. 1990, Tanada & Kaya 1993
	128 kDa parasporal body protein (= "delta-endotoxin")		protein	insekticidal ()	Federici et al. 1990, Tanada & Kaya 1993
	135 kDa parasporal body protein (= "delta-endotoxin")		protein	insekticidal ()	Federici et al. 1990, Tanada & Kaya 1993

<i>Erwinia herbicola</i>	Herbicolin-A	43100-7678	lipopeptid	antifungal ()	Bédy et al. 1982 (vol.XI,del 1) Greiner & Winkelmann 1991, Lievens et al. 1989
	Herbicolin-B	43100-7679	lipopeptid	antifungal ()	Bédy et al. 1982 (vol.XI,del 1) Greiner & Winkelmann 1991, Lievens et al. 1989
	Herbicolin-C9-I	45350-9776	bakteriocin	antibakteriel ()	Bédy et al. 1985 (vol.XIII,del 2) Ishimaru et al. 1988
	Herbicolin-I		lipopeptid	antibakteriel ()	Ishimaru et al. 1988
	Herbicolin-O		lipopeptid	antibakteriel ()	Stein & Beer, 1980
	Herbicolin 112Y			antibakteriel ()	Bédy et al. 1982 (vol.XI,del 1)
	Tyrosin phenolylase	45340-7563	"lette-protein-bolig bacteriocinlignende substans"	cytotoxisk ()	Bédy et al. 1985 (vol.XIII,del 2), Parker et al. 1982
	1-carba-2-penam-3-carboxylic acid (=SQ-27860)	41214-9389	beta-laktam, clavulanic syre enzym	antibakteriel ()	

<i>Pseudomonas fluorescens</i>				pyridin derivat	antibakteriel, antifungal ()	Bérdy et al. 1985 (vol.XIII,del 3)
Apoferrrosamine (= 2-2-pyridyl-1-pyrroline)	51210-9213				antibakteriel ()	Shoji et al. 1989
Azomycin					antibakteriel ()	Bérdy et al. 1982 (vol.XI,del 2)
B-1008 ^a	00000-7999			fed syre derivat	antibakteriel (LD ₅₀ : 9.5 i.p.)	Bérdy et al. 1982 (vol.XI,del 2)
BN-213 ^a	92200-6889			aminosyre	antibakteriel (LD ₅₀ : 50-100 i.v.)	Bérdy et al. 1982 (vol.XI,del 2)
Cycloserine (= cyclomycin, orientamycin, oxymycin, seromycin)	41124-1491				antibakteriel, antiviral (LD ₅₀ : 1810 i.v., 2800 s.c., 5290 o.)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV,del 1)
Deamidase AG ^a	45340-7712			enzym	cytotoksisk ()	Bérdy et al. 1985 (vol.XIII,del 2)
EM-5519	33250-9158			benzoquinon derivat	antibakteriel ()	Bérdy et al. 1985 (vol.XIII,del 2)
Fluopsin C ^a					antibakteriel, cytotoksisk (LD ₅₀ : 3-9 i.p.)	Itoh et al. 1970
Fluopsin F ^a					antibakteriel, cytotoksisk (LD ₅₀ : 30-50 i.p.)	Itoh et al. 1970
Fosfocytocin				nukleotid	antibakteriel ()	Kasayama et al. 1990
Fosfoxacin				nukleotid	antibakteriel ()	Kasayama et al. 1990
Fusaromycin A					antifungal ()	Tucker et al. 1988
Indole 3 acetic acid (= IAA)				beta-lakton	()	Oberhänsli et al. 1991
Obafuorin					antibakteriel ()	Tymiak et al. 1985, Lowe et al. 1992, Herbert et al. 1988, 1992
Oomycin A					antifungal ()	Howie & Suslow 1991
Phenazine (= phenazine-1-carboxylic acid)	52130-2519			kondenseret heterocyklisk phenazin derivat	antibakteriel, antifungal (LD ₅₀ : 400 i.v.)	Bérdy et al. 1981 (vol.V), Thomashow et al. 1990, Brisbane, 1987
Phloracetophorone (= 31-I)	81110-3432			benzen derivat	antiviral ()	Bérdy et al. 1981 (vol.VI)
Pseudobactin	43315-8939			peptid	antifungal ()	Bérdy et al. 1985 (vol.XIII,del 2)
Pseudomonik acid A (-I) (= mupirocin)	92240-3768			fed syre derivat	antibakteriel ()	Bérdy et al. 1981 (vol.VI), Martin & Simpson, 1989, Capobianco et al. 1989, Mantle 1991
Pseudomonik acid B (-II)	92240-3769			fed syre derivat	antibakteriel ()	Bérdy et al. 1981 (vol.VI)
Pseudomonik acid C	92240-7109			fed syre derivat	antibakteriel ()	Bérdy et al. 1985 (vol.XIII,del 3)
Pseudomonik acid D	92240-9972			fed syre derivat	antibakteriel ()	Bérdy et al. 1985 (vol.XIII,del 3)

<i>Pseudomonas fluorescens</i>	Pyoluteorin											Howell & Stipanovic, 1980 Beacini et al. 1983 Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 2)
	Pyoverdin (= "bacterial fluorescein")	45310-2220										
	Pyrocintrins											Howell & Stipanovic: 1979, 1980
	Safracin A' (= Y-16482-B", Y-16760)	33250-10270										Bérdy et al. 1985 (vol.XIII, del 2), Okumoto et al. 1985, Ikeda et al. 1983
	Safracin B' (= Y-16482-A", Y-16601)	33250-10271										Bérdy et al. 1985 (vol.XIII, del 2), Ikeda et al. 1983, Okumoto et al. 1985
	Sorbistin A1	12510-5440										Bérdy et al. 1980 (vol.I)
	Sorbistin B	12510-5439										Bérdy et al. 1980 (vol.I)
	Sperabillin (A, B, C og D)											Kalayama et al. 1992
	Trans-pseudomonic acid	92240-6043										Bérdy et al. 1981 (vol.VI)
	Vibocin											Laycock et al. 1991
	Y-9569*	00000-4850										Bérdy et al. 1981 (vol.VII)
	2,4-diacetylphloroglucinol*	81110-4225										Bérdy et al. 1981 (vol.VI), Keel et al. 1992
	2,4-diacetyl-1,3,5-benzenetrione	81110-3432										Bérdy et al. 1981 (vol.VI)
<i>Pseudomonas putida</i>	2,4,6-triacetylphloroglucinol	81110-5516										Bérdy et al. 1981 (vol.VI)
	175	00000-4335										Bérdy et al. 1981 (vol.VII)
	Pyoverdin (= "bacterial fluorescein")	45310-2228										Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 2)
	Pyridine-2,6-di-monothiocarboxylic acid FE complex	51210-6835										Bérdy et al. 1982 (vol.XI, del 2)
	2,4-diacetylphloroglucinol-methane (= 31-1)	81340-3502										Bérdy et al. 1981 (vol.VI)
	2,4-diacetylphloroglucinol (= 31-II)	81110-3501										Bérdy et al. 1981 (vol.VI)

<i>Pseudomonas syringae</i>	Coronatin			polyketid	fytoxisk ()	Gross, 1991, Willis et al. 1991
	Coronafacic acid			polyketid	()	Cutler 1991
	N-coronafaloyl-L-valine			polyketid	fytoxisk ()	Cutler 1991
	N-coronafaloyl-L-isoleucin			polyketid	fytoxisk ()	Cutler 1991
	Norcoronatine			polyketid	fytoxisk ()	Cutler 1991
	Ortho-hydroxynitropapuline			beta-phenyllactic acid	fytoxisk ()	Evidente et al. 1990
	Papuline			beta-phenyllactic acid	fytoxisk ()	Evidente et al. 1990
	Papulinone			beta-phenyllactic acid	fytoxisk ()	Evidente et al. 1990
	Phaseolotoxin			sulfo-diaminofosforyl peptid	fytoxisk ()	Gross 1991, Willis et al. 1991
	Pseudomycin A			peptidolaktion	antifungal, fytoxisk (ikke-toxisk)	Harrison et al. 1991
	Pseudomycin B			peptidolaktion	antifungal, fytoxisk? ()	Harrison et al. 1991
	Pseudomycin C			peptidolaktion	antifungal, fytoxisk? ()	Harrison et al. 1991
	Pseudomycin D			peptidolaktion	antifungal, fytoxisk? ()	Harrison et al. 1991
	Syringacin W-1		45350-9401	bacteriocin	antibakteriel ()	Bérty et al. 1982 (vol. XI, del 2)
	Syringomycin (A1, E, G)		45130-2105	cyklisk lipodepsimonapeptid	antibakteriel, antifungal, fytoxisk ()	Bérty et al. 1980 (vol. IV, del 2), Menestrina 1991, Kaus et al. 1991, Gross 1991
	Syringostatin			cyklisk lipodepsimonapeptid	antifungal, fytoxisk ()	Gross 1991
	Syringotoxin			cyklisk lipodepsimonapeptid	antifungal, fytoxisk ()	Bérty et al. 1980 (vol. IV, del 1), Gross 1991, Willis 1991
	Tabtoxin			monocyklisk beta-laktam	fytoxisk ()	Gross 1991, Müller et al. 1987, Turner et al. 1986
	Tabtoxinin-beta-laktam		40000-6219	monocyklisk beta-laktam	fytoxisk ()	Gross 1991, Durbin & Uchytel 1984, 1985
	Tagetitoxin			hemithioetial	fytoxisk ()	Gross 1991

<i>Streptomyces griseoviridis</i>	Actinobolin (=actinovirin) ⁹	64250-2966	isocoumarin-derivat	antibakteriell, cytotoxisch (LD ₅₀ : 800 l.v.)	Béridy et al. 1981 (vol. V), Turner 1971
	Etamycin-B (=neoviridogrisein-II)	44312-6806	peptidol, etamycin type	antibakteriell, antifungal ()	Béridy et al. 1982 (vol. XI, del 1) Okumura et al. 1983
	Etamycin comp. VII	44312-6807	peptidol, etamycin type	antibakteriell ()	Béridy et al. 1982 (vol. XI, del 1)
	Griseoviridin ⁹ (=F-1370-B)	44530-1629	depsipeptid	antibakteriell, antiviral (LD ₅₀ : 75 l.v., 100 l.p., 100 s.c.)	Béridy et al. 1980 (vol. IV, del 2)
	Heptaene polyene		heptaene polyene, caudacidin type		Raattikainen 1991
	Neoviridogrisein-VII	44312-7132	peptidol, etamycin type	antibakteriell ()	Béridy et al. 1982 (vol. XI, del 1)
	Neoviridogrisein-MP	44312-9393	peptidol, etamycin type	antibakteriell ()	Béridy et al. 1985 (vol. XIII, del 2)
	Roscophilin ⁹			cytotoxisch ()	Hayakawa et al. 1992

Art	Sekundær metabolit, kemisk forbindelse	Antibiotika kode nr.	Klassificering, kemisk og/eller synthesevej	Biologisk aktivitet, angivelse af LD ₅₀ -værdier i ()	Referencer
<i>Svampe</i>					
<i>Alternaria cassia</i>					
<i>Anipeloncyces guisqualis</i>					
<i>Arthrobotrys irregularis</i>					
<i>Aschersonia delyrodii</i>	ikke navngivne exotoxiner			antibakteriel, insekticidal (oxisk, fremk. hudlesioner)	Kurbatskaya & Subbota 1989, Kurbatskaya et al. 1983
<i>Beauveria bassiana</i>	Bassianin Bassianolide ^a Beauvericin ^a Beauverolides(A,B,C,D,E,F,H, I,Ba,Ca,Ea,Fa,Ja,Ka) Beauverilide (=beauverolide H og I) Cyclo-L-isoleucyl-L-valine Cyclo-L-alanyl-L-proline Cyclosporin A ^a Cyclosporin C ^a Dipicolinic acid Oosporein (=NSC-88466, chaetomidin) Tenellin	44510-5447 44510-2052 42350-4873 42350-4874 33130-1330	polyketid derivat decapeptid, valinomycin type cyclodecapeptid, valinomycin type cyclisk peptid cyclisk peptid cyclisk undecapeptid cyclisk undecapeptid pyridin derivat bibenzoquinone polyketid derivat	() insekticidal () antibakteriel, insekticidal, cytotoxisk () insekticidal () insekticidal () () () antifungal, insekticidal, immunosuppressiv () antifungal, insekticidal () insekticidal () antiviral, cytotoxisk, fytotoxisk (LD ₅₀ : 6,12 o.) ()	Turner & Aldridge 1983, Williams & Sit 1982 Bérty et al. 1980 (vol.IV, del 2) Suzuki et al. 1977 Bérty et al. 1980 (vol.IV, del 2) Tomoda et al. 1992, Hamill et al. 1969 Gillespie & Claydon 1989, Grove 1980, Turner & Aldridge 1983 Turner & Aldridge 1983 Turner & Aldridge 1983 Turner & Aldridge 1983 Huxham et al. 1989, Jegorov et al. 1990 Jegorov et al. 1990 Turner & Aldridge 1983 Bérty et al. 1980 (vol.III), Cole & Cox 1981 Peczynska-Czoch et al. 1991, Leete et al. 1975, Williams & Sit 1982

<i>Beauveria brongniartii</i>	Bastianin Beauvericin* Beauverellide (=beauverolide H og D) Cyclosporin A* Oxalic acid Tenellin		polyketid derivat cyklopeptid, valinomycin type cyklický peptid cyklický undecapeptid polyketid derivat	() insekticid, cytotoxik () insekticid () antifungál, insekticid, imunosupresív () insekticid () ()	Turner & Aldridge 1983 Vey & Riba, 1989 Gillespie & Claydon 1989 Hutcheon et al. 1989, Jegorov et al. 1990 Gillespie & Claydon 1989 Turner & Aldridge 1983
<i>Cercospora rodmanii</i>					
<i>Colletotrichum coccodes</i>					
<i>Colletotrichum gloeosporioides</i>	Gloeosporone Pseudo-gloeosporone 5'-oxa-gloeosporone	64120-10310	gamma-lakton gamma-lakton gamma-lakton	antifungál () () antifungál ()	Bérty et al. 1985 (vol. XIII, del 3), Hinton et al. 1989, Seebach et al. 1989 Carling et al. 1989 Seebach et al. 1990
<i>Endothia parasitica</i>	Diaporthin Rugulosin (=radicalycin) Styrylin (= endothiainin)	64250-2985 31320-1143	heterocyklický, kondenzovaný lakton, coumarin polyketid, dianthraquinon polyketid, anthraquinon	fytotoxik () antibakteriál, antivirálný, cytotoxik, fyto-toxik (LD ₅₀ 20-64 i.p.) fyto-toxik ()	Bérty et al. 1981 (vol. V), McCarroll & Thor 1985 Bérty et al. 1980 (vol. III), McCarroll & Thor 1985, Cole & Cox 1981, Ueno 1984 McCarroll & Thor 1985, Cole & Cox 1981, Ueno 1984
<i>Entomophaga mainaiga</i>					

<i>Fusarium lateritium</i>	Anguidin (=MM-4462)	73312-3371	scirpen derivat, trichodermin type	antifungal, insekticid ()	Bérdy et al. 1981 (vol.VI)
	A"-pycolinic acid (=toxin A)	51210-2403	pyridin derivat	antibakteriell ()	Bérdy et al. 1981 (vol.V)
	Antibiotic Y			()	Lund et al. 1992
	Baccatin-A (=enniatin kompleks)	44510-2047	depsipeptid, valinomycin type	antibakteriell, antifungal ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 2)
	Diacetoxycirpenol (form. felldetificeret, se Marasas et al. 1984)		tricolochan	antifungal, cytotoxisk, fytooxisk, insekticid (LD ₅₀ : 10 lg., 7,3 o.)	Grove & Hosken 1975, Cole & Cor 1981, Vesonder & Hessel-tine 1981, Tamm & Tori 1984, Beina 1989
	Enniatin A (=lateritidin I)	44510-2043	depsipeptid, valinomycin type	antibakteriell, antifungal, cytotoxisk, insekticid ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 2) Tonoda et al. 1992
	Enniatin B (=lateritidin II)	44510-2044, 44510-2049	depsipeptid, valinomycin type	antibakteriell, antifungal, cytotoxisk ()	Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 2) Vesonder & Golinski 1989 Pieper et al. 1992
	Enniatin BI		depsipeptid, valinomycin type	antibakteriell, antifungal, cytotoxisk ()	
	Fusafungin (=fusarin)	44510-2048	depsipeptid, valinomycin type	antibakteriell, antifungal (LD ₅₀ : 350 o.)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 2) German-Fattal & German 1990
	Picolinic acid		pyridin derivat	fytooxin ()	Vesonder & Golinski 1989

<i>Gliocladium roseum</i>	Auranthiogliocladin	33110-1325	benzoquinon	antibakteriell, antifungal ()	Bédy et al. 1980 (vol.III), Taylor 1986
	Gliorosein	33410-1403	quinon	antibakteriell, antifungal ()	Bédy et al. 1980 (vol.III), Turner 1971
	Orcinol		polyketid	(LD ₅₀ : 722)	Taylor 1986
	Protocatechuic acid (= 3,4-dihydroxybenzoic acid, A-257)	81130-8252	benzen derivat	antibakteriell, antifungal ()	Bédy et al. 1982, 1985 (vol. XI, XIII)
	Rubrogliocladin	33120-1328	benzoquinon derivat	antibakteriell, antifungal ()	Bédy et al. 1980 (vol.III)
	2-hydroxy-3-methoxy-5,6-dimethyl-benzoquinone		benzoquinon derivat	()	Turner & Aldridge 1983
	2,3-dihydroxy-5,6-dimethyl-benzoquinone		benzoquinon derivat	()	Turner & Aldridge 1983
	3,5-dihydroxy-1,2-dimethylbenzene		benzen derivat	()	Turner & Aldridge 1983
	4,6-dihydroxy-2,3-dimethylbenzoic acid		benzen derivat	()	Turner 1971
	6-methylsalicylic acid (=2-hydroxy-6-methylbenzoic acid	81130-3447	benzen derivat	antifungal ()	Bédy et al. 1981 (vol.IV), Turner & Aldridge 1983

<i>Glilocladium virens</i>	Bis-dithio-bis(methylthio)gliotoxin		dioxopiperazin	()	Kirby et al. 1988
	Bis-N-norgliovictin		dioxopiperazin	()	Kirby et al. 1988
	CAF-603		caroten sesquiterpen	antifungal ()	Watanabe et al. 1990
	Cyclo(-glycyl-L-tyrosyl)dimethylallyl ether		diketopiperazin	()	Kirby et al. 1988
	Didehydro-gliotoxin		diketopiperazin	()	Behling & Fischer 1980
	Gliocladic acid*	72120-9220	epi-diketo-oligodihlapiiperazin	()	Kirby et al. 1988
	Gliotoxin*	41321-1543	sesquiterpen	cytotoxic (LD ₅₀ : 200-400 i.p., 200 o.)	Bédy et al. 1985 (vol.XIII, del 3), Taylor 1986
	Gliotoxin E		epi-diketo-oligodihlapiiperazin	antibakteriel, antifungal, cytotoxisk (LD ₅₀ : 50 i.p., 50 o.)	Bédy et al. 1980 (vol.IV, del 1) Cole & Cox 1981, Dalvi 1991, Lumsden et al. 1992
	Gliovirin	41326-9650	epi-tridihlapiiperazin	()	Kirby et al. 1988
	Hepetidic acid* (=avocetin)	72120-7751	epi-diketo-oligodihlapiiperazin	antifungal ()	Bédy et al. 1985 (vol.XIII, del 2), Stipanovic & Howell 1982
	Valinotricin		sesquiterpen	antibakteriel, cytotoxisk (LD ₅₀ : 31,5 i.p.)	Bédy et al. 1982 (vol.XI, del 2) Stipanovic & Howell 1983
	Viridin*	73140-3310	aminoester derivat	()	Taylor 1986
	Viridol*	73140-3311	steroid analog	antifungal ()	Bédy et al. 1981 (vol.VI), Turner 1971
	Virone		steroid analog	cytotoxisk ()	Bédy et al. 1981 (vol.VI), Howell & Stipanovic 1983
	3-hydroxymethylbut-2-enyl ether		steroid analog	()	Jones et al. 1988, Blight & Grove 1986
	4-b'-hydroxy-8-isopropyl-5-methylene-3,4,5,6,7,8,9a", 10b"-octahydro-2-naphthalen-carboxylic acid		sesquiterpen	()	Kirby et al. 1988
					Turner & Aldridge 1983
<i>Lagenidium giganteum</i>					

<i>Metarhizium anisopliae</i>	Cytochalasin-C'	23540-0937	makrolakton, zygosporin type	cytotoksik ()	Bérdy et al. 1980 (vol.II), Cole & Cox 1981, Betina 1984, 1989, Notori & Yahara 1991
	Cytochalasin-D' (= zygosporin A)	23540-0932	makrolakton, zygosporin type	cytotoksik (LD ₅₀ : 1.85 s.c., 36 o., 10 l.p.)	Bérdy et al. 1980 (vol.II), Cole & Cox 1981, Betina 1984, 1989, Gupta et al. 1989, Samuels et al. 1988
	Desmethyl-destruxin B'		cyklodepsipeptid	insekticidal ()	
	Destruxin A'	44440-2038	cyklodepsipeptid	insekticidal, cytotoksik (LD ₅₀ : 1-1.35)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del. 2) Morel et al. 1983, Huxham et al. 1989
	Destruxin A1'		cyklodepsipeptid	insekticidal ()	Turner & Aldridge 1983
	Destruxin A2'		cyklodepsipeptid	insekticidal, cytotoksik ()	Morel et al. 1983, Gupta et al. 1989
	Destruxin B'	44440-2039	cyklodepsipeptid	insekticidal, cytotoksik, fyotoksik (LD ₅₀ : 14-17)	Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del. 2) Morel et al. 1983, Huxham et al. 1989 Steiner & Barnes 1988
	Destruxin B1'		cyklodepsipeptid	insekticidal, cytotoksik ()	Buchwaldt & Jensen 1991, Morel et al. 1983
	Destruxin B2'		cyklodepsipeptid	insekticidal ()	Gupta et al. 1989
	Destruxin C'		cyklodepsipeptid	insekticidal ()	Gupta et al. 1989
	Destruxin C2'		cyklodepsipeptid	insekticidal, cytotoksik ()	Gupta et al. 1989
	Destruxin D'		cyklodepsipeptid	insekticidal ()	Turner & Aldridge 1983
	Destruxin D1'		cyklodepsipeptid	insekticidal ()	Turner & Aldridge 1983
	Destruxin D2'		cyklodepsipeptid	insekticidal ()	Turner & Aldridge 1983
	Destruxin E'	44440-8213	cyklodepsipeptid	antiviral, insekticidal, cytotoksik (LD ₅₀ : 16 l.p.)	Bérdy et al. 1982 (vol.XI, del. 1) Cereulus et al. 1990, Vey & Quiot 1989
	Destruxin E2'		cyklodepsipeptid	insekticidal ()	Gupta et al. 1989
	Dihydrodestruxin A		cyklodepsipeptid	insekticidal ()	Jegorov et al. 1992
	Helvollic acid'		steroid, fusidic acid type	antibakteriel, insekticidal (LD ₅₀ : 250 l.p.)	Turner & Aldridge 1983
	Helvolink acid		steroid, fusidic acid type		Turner & Aldridge 1983

<i>Metarhizium anisopliae</i>	K-582-A* (=Myridin K)	42220-6781	peptid, edein type	antiviral, cytotoxisk (LD ₅₀ : 12-132 i.v., 6000 o.)	Bédy et al. 1982 (vol.XI, del 1) Robert & Riba 1989
	K-582-B*	42220-6782	peptid, edein type	antiviral, cytotoxisk (LD ₅₀ : 5-30 i.v., 7-50 i.p., 15-110 s.c., 300-2700 o.)	Bédy et al. 1982 (vol.XI, del 1)
	Prolytylvalyl-anhydride		diketopiperazin	()	Turner 1971
	Protease P1		protein, proteolytisk enzym	insekticidal ()	Kucera 1980
	Protease P2		protein, proteolytisk enzym	insekticidal ()	Kucera 1980
<i>Paeclomyces fumosoroseus</i>	Protodestruxin		cyklodepsi-peptid	insekticidal ()	Turner & Aldridge 1983
	Beauvericin*	44510-2052	cyklodepsi-peptid	antibakteriel, insekticidal, cytotoxisk ()	Bédy et al. 1980 (vol.IV, del 2) Bernardini et al. 1975, Vey & Riba 1989
	Dipicolinic acid		pyridin derivat	insekticidal ()	Turner & Aldridge 1983

<i>Paecilomyces lilacinus</i> (tidl. <i>Penicillium lilacinum</i>)	Leucinostatin ^a	40000-1877	peptid	antibakteriel, antifungal, cytotoksisk (LD ₅₀ : 1,6 lp.)	Bérty et al. 1980 (vol IV, del 1)
	Lilacin	40000-1878	peptid	antibakteriel ()	Bérty et al. 1980 (vol IV, del 1)
	Lilacinin	40000-1874	peptid	antibakteriel, antifungal ()	Bérty et al. 1980 (vol IV, del 1)
	Paecilotoxin A' (=leucinostatin A, P-168, 1907-VIII)	42270-8158, 42270-8160 I.C.I.No. 13959	peptid	antibakteriel, antifungal, cytotoksisk (LD ₅₀ : 1,6 lp.)	Bérty et al. 1982, 1985 (vol. XI, XIII), Aral et al. 1973, Isogai et al. 1984, Sato et al. 1991
	Paecilotoxin B' (=leucinostatin B, 1907-II)	42270-8159, 42270-10281	peptid	antibakteriel, antifungal, cytotoksisk ()	Bérty et al. 1982, 1985 (vol. XI, XIII), Mori et al. 1983
	Paecilotoxin C		peptid	antibakteriel, antifungal ()	Mikami et al. 1989
	Paecilotoxin D		peptid	antibakteriel, antifungal ()	Mikami et al. 1989
	Paecilotoxin H (=paecilotoxin E)		peptid	antibakteriel, antifungal ()	Mikami et al. 1989
	Paecilotoxin K (=paecilotoxin F)		peptid	antibakteriel ()	Mikami et al. 1989
	Penicillic acid ^a		lakton	antibakteriel, antiviral, cytotoksisk, fyto toksisk (LD ₅₀ : 110 s.c.)	Cole & Cox 1981, Palmgren & Clegler 1983, Dalvi 1991, Ayer et al. 1989
<i>Peniophora gigantea</i>					
<i>Phytophthora palmivora</i>					

<i>Trichoderma harzianum</i>	Butanolides		butanolid	()	Ghisalberti & Sivasithamparan 1991, Almassi et al. 1991
Dermosin		71110-9426	cyklohexan derivat	antibakteriel ()	Bérty et al. 1985 (vol.XIII,del 3)
Harzianin A (HA V)			peptaibol	()	Rebuffat et al. 1992
Harzianin B (HB)			peptaibol	()	Rebuffat et al. 1992
Harzianin C (HC)			peptaibol	()	Rebuffat et al. 1992
Harzianopyridone			polyketid, pyron	antifungal ()	Dickinson et al. 1989, Rodgers 1989 Dickinson & Herbert 1992
Isolitrin A'		71110-6266	cyklohexan derivat	antibakteriel, antifungal (LD ₅₀ : 160 l.p.)	Bérty et al. 1985 (vol.XIII,del 3), Fujiwara et al. 1982, Okuda et al. 1982
Isolitrin B' ("270 compound")		71110-6268	cyklohexan derivat	antibakteriel, antifungal (LD ₅₀ : 300 l.p.)	som ovenstående
Isolitrin D'		71110-9424	cyklohexan derivat	antibakteriel, antifungal	som ovenstående
Isolitrinic acid E'		71110-7182	cyklohexan derivat	antibakteriel, antifungal (LD ₅₀ : 240 l.p.)	som ovenstående
Isolitrinic acid F' (= "270 compound I")		71110-7181	cyklohexan derivat	antibakteriel, antifungal (LD ₅₀ : 20 l.p.)	som ovenstående
Trichorzianines A IIa, IIa, IIb, IVb, Vb, VIa, VIIb og VII			peptaibol	antifungal ()	El Hajji et al. 1987
Trichorzianine A IIIc (=Phlor-F)		42250-10622	peptaibol	antifungal ()	Bérty et al. 1985 (vol.XIII,del 2), Bodo et al. 1985, El Hajji et al. 1987
Trichorzianines B IIa, IIIc, IVb, Vb, VIa, VIIb og VII			peptaibol	antifungal ()	Rebuffat et al. 1989
1-hydroxy-3-methyl-antraquinone (=pachybasin)			polyketid, anthraquinon	antibakteriel, antifungal ()	Ghisalberti & Sivasithamparan 1991, Almassi et al. 1991
1,8-dihydroxy-3-methyl-antraquinone(=chrysophanol)			polyketid, anthraquinon	antibakteriel, antifungal ()	Ghisalberti & Sivasithamparan 1991, Almassi et al. 1991, Ueno 1984
6-n-pentenylpyrone (=6-n-pentenyl-2H-pyran-2-one)			polyketid	antifungal ()	Dickinson 1993, Claydon et al. 1987, Ghisalberti & Sivasithamparan 1991
6-n-pentenylpyrone (= 6-n-pentenyl-2H-pyran-2-one)			polyketid	antifungal ()	Dickinson 1993, Claydon et al. 1987, Ghisalberti & Sivasithamparan 1991

<i>Trichoderma polysporum</i>	Chrysophanol (=1,8-dihydroxy-3-methylantraquinone)		polyketid, anthraquinon	antibakteriell, antifungal ()	Donnelly & Sheridan 1986, Ueno 1984
	Cyclonerodiol		sesquiterpen	()	Fujita et al. 1984, Taylor 1986
	Cyclonerodiol oxide		sesquiterpen	()	Fujita et al. 1984, Taylor 1986
	Cyclosporin A' (= S-7481-F1)	42350-4873	cyklopeptid, cyklosporin type	antifungal, cytotoxisk, immunosuppressiv, insecticidal ()	Bédy et al. 1980 (vol.IV, del 1), Dreyfuss et al. 1976, Rügger et al. 1976
	Cyclosporin B (= S-7481-F2)	42350-4874	cyklopeptid, cyklosporin type	antifungal, cytotoxisk, insecticidal ()	Bédy et al. 1980 (vol.IV, del 1), Traber et al. 1977
	Cyclosporin C'	42350-5060	cyklopeptid, cyklosporin type	antifungal ()	Bédy et al. 1980 (vol.IV, del 1), Dreyfuss et al. 1976
	Cyclosporin D	42350-5575	cyklopeptid, cyklosporin type	antifungal ()	Bédy et al. 1980 (vol.IV, del 1), Traber et al. 1977
	Cyclosporin E	42350-5576	cyklopeptid, cyklosporin type	antifungal ()	Bédy et al. 1980 (vol.IV, del 1), Traber et al. 1977
	Cyclosporin F (= deoxycyclosporin A)	42350-9390	cyklopeptid, cyklosporin type	antifungal ()	Bédy et al. 1985 (vol. XIII, del 2), Traber et al. 1982
	Cyclosporin G	42350-7692	cyklopeptid, cyklosporin type	cytotoxisk ()	Bédy et al. 1982 (vol.XI, del 1), Traber et al. 1982
	Cyclosporin H (= 11-epi-cyclosporin A)	42350-9391	cyklopeptid, cyklosporin type	antifungal ()	Bédy et al. 1985 (vol.XIII, del 3), Traber et al. 1982
	Cyclosporin I (= n-demethyl-cyclosporin D)	42350-9392	cyklopeptid, cyklosporin type	antifungal ()	Bédy et al. 1985 (vol.XIII, del 3), Traber et al. 1982
	Emodin (= 1,6,8-trihydroxy-3-methylantraquinon)		polyketid, anthraquinon	antibakteriell, antifungal, cytotoxisk, mutagen (LD ₅₀ : 3,7 i.p.)	Donnelly & Sheridan 1986, Ueno 1984, 1985
	Isonitrin A'	71110-6266	cyklopenan derivat	antibakteriell, antifungal (LD ₅₀ : 160 i.p.)	Bédy et al. 1985 (vol.XIII, del 3), Fujiwara et al. 1982
	Isonitrin B' (= "270 compound")	71110-6268	cyklopenan derivat	antibakteriell, antifungal (LD ₅₀ : 300 i.p.)	Bédy et al. 1985 (vol.XIII, del 3), Fujiwara et al. 1982
	Isonitrin C		cyklopenan derivat	antibakteriell, antifungal (LD ₅₀ : 100 i.p.)	Fujiwara et al. 1982
	Isonitrin acid E' (= dermatin)	71110-7182	cyklopenan derivat	antibakteriell (LD ₅₀ : 240 i.p.)	Bédy et al. 1985 (vol.XIII, del 3), Fujiwara et al. 1982
	Isonitrin acid F' (= "270 compound I")	71110-7181	cyklopenan derivat	antibakteriell, antifungal (LD ₅₀ : 20 i.p.)	Bédy et al. 1985 (vol.XIII, del 3), Fujiwara et al. 1982

<i>Trichoderma polysporum</i>	Pachbasin (=1-hydroxy-3-methylanthraquinon) TP-1 Trichodermin Trichodermol (= roridin C) Trichopollin A Trichopollin B Trichopolyn (I og II) Trichosporin B (Ia, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IVb, IVc, IVd, V, VIa og VIb) Valinotricin	43100-5994 43100-5995	polyketid, anthraquinon peptid sesquiterpen, tricotchan sesquiterpen, tricotchan lipopeptid lipopeptid peptid peptidol ester	antibakteriel, antifungal () () antibakteriel, antifungal, cytotoxisk (LD ₅₀ : 500 s.c.) cytotoxisk () antibakteriel, antifungal (LD ₅₀ : 5-10) antibakteriel, antifungal () antifungal ()	Donnelly & Sheridan 1986 Fujita et al. 1984 Tamm & Tori 1984, Bedna 1989 Grove & Hosken 1973, Tamm & Tori 1984, Taylor 1986 Bárdy et al. 1980 (vol.IV, del 1) Fuji et al. 1978 Bárdy et al. 1980 (vol.IV, del 1) Fuji et al. 1978 Fujita et al. 1988 Fujita et al. 1988, Iida et al. 1990a, 1990b Fujita et al. 1984
-------------------------------	---	--------------------------	--	---	--

<i>Trichoderma viride</i>	Alamethicin I (=F 30, F 50, U-22324)	42250-1697	peptaibol	antibakteriell, cytotoxisk (LD ₅₀ : 40 s.c., 80 o.)	Bédy et al. 1980 (vol.IV,del 1) Brewer et al. 1987, Fraternali 1990
	Alamethicin II	42250-5986	peptaibol	antibakteriell ()	Bédy et al. 1980 (vol. IV,del 1)
	Alamethicin F2	42250-9574	peptaibol	antibakteriell ()	Bédy et al. 1985 (vol.XIII,del 2)
	Alamethicin F3	42250-9575	peptaibol	antibakteriell ()	Bédy et al. 1985 (vol.XIII,del 2)
	Alamethicin F6	42250-9576	peptaibol	antibakteriell, antifungal ()	Bédy et al. 1985 (vol.XIII,del 2)
	Alamethicin F7	42250-9577	peptaibol	antibakteriell ()	Bédy et al. 1985 (vol.XIII,del 2)
	Alamethicin F100	42250-9578	peptaibol	antibakteriell ()	Bédy et al. 1985 (vol.XIII,del 2)
	B ⁺ -methylthiopropionic acid	92130-3729	carboxyl syre derivat	nematocid ()	Bédy et al. 1981 (vol.VI)
	Chrysophanol (= 1,8-dihydroxy-3-methyl-anthraquinon)		polyketid, anthraquinon	antibakteriell, antifungal ()	Bedina et al. 1986, Ueno 1984
	Crocin (= antibiotik T)	73311-3368	scirpen derivat, trichotekan	antibakteriell, antifungal, cytotoxisk (LD ₅₀ : 700 i.v., 810 i.p., 1000 o.)	Bédy et al. 1981 (vol.VI)
	Dermadin (se også isonitric acid E)	00000-3702	cyklopentan derivat	antibakteriell, antifungal (LD ₅₀ : 40 i.p.)	Bédy et al. 1981 (vol.VII), Edenborough & Herbert 1988
	Emodin (= 1,6,8-trihydroxy-3-methylanthraquinon)		polyketid, anthraquinon	antibakteriell, antifungal, cytotoxisk, mutagen (LD ₅₀ : 3,7 i.p.)	Bedina et al. 1986, Ueno 1984, 1985
	Heptelidic acid ^a (= avotecin)	72120-7751	sesquiterpen	antibakteriell, cytotoxisk (LD ₅₀ : 31,5 i.p.)	Bédy et al. 1982 (vol.XI,del 2) Itoh et al. 1980a, 1980b, Ghisalberti & Sivasithamparan 1991
	Isonitric A ^a	71110-6266	cyklopentan derivat	antibakteriell, antifungal (LD ₅₀ : 160 i.p.)	Bédy et al. 1985 (vol.XIII,del 3), Fujiwara et al. 1982

<i>Trichoderma viride</i>	Isonitrin E' (= "270 compound")	71110-6268	cyklopentan derivat	antibakteriel (LD ₅₀ : 300 i.p.)	Bérty et al. 1985 (vol.XIII,del 3), Fujiwara et al. 1982, Okuda et al. 1982
	Isonitrin C		cyklopentan derivat	antibakteriel, antifungal (LD ₅₀ : 100 i.p.)	Fujiwara et al. 1982, Okuda et al. 1982
	Isonitrin D'		cyklopentan derivat	antibakteriel, antifungal	Fujiwara et al. 1982, Okuda et al. 1982
	Isonitrinic acid E' (= dermadin)	71110-7182	cyklopentan derivat	antibakteriel (LD ₅₀ : 240 i.p.)	Bérty et al. 1985 (vol.XIII,del 3), Fujiwara et al. 1982, Okuda et al. 1982
	Isonitrinic acid F' (= 270 compound I, isocyclopent-2-enylideneisopropionic acid)	71110-7181	cyklopentan derivat	antibakteriel, antifungal (LD ₅₀ : 20 i.p.)	Bérty et al. 1985 (vol.XIII,del 3), Fujiwara et al. 1982, Okuda et al. 1982
	L-lysine-A'-oxydase	45340-6821	enzym	antibakteriel, cytotoxisk ()	Bérty et al. 1982 (vol.XI, del 1)
	Pachybasin (1-hydroxy-3-methylanthraquinon)		polyketid, anthraquinon	antibakteriel, antifungal ()	Belina et al. 1989
	Paracelsin A	42250-10067	peptidol	antibakteriel (LD ₅₀ : 5 i.p.)	Bérty et al. 1985 (vol.XIII,del 2), Taylor 1986
	Paracelsin B	42250-10068	peptidol	antibakteriel ()	Bérty et al. 1985 (vol.XIII,del 2), Taylor 1986
	Paracelsin C	42250-10069	peptidol	antibakteriel ()	Bérty et al. 1985 (vol.XIII,del 2)
	Suzukacillin A	42250-2081	peptidol	antibakteriel ()	Bérty et al. 1980 (vol.IV,del 1) Jung et al. 1976
	Suzukacillin B	42250-2082	peptidol	antibakteriel ()	Bérty et al. 1980 (vol.IV,del 1)
	Trichodermin (= antibiotic WG 696)	73312-3372	sesquiterpen, trichothecan	antibakteriel, antifungal, cytotoxisk (LD ₅₀ : 250-750 s.c.)	Bérty et al. 1981 (vol.VI), Ghisalberti & Sivasithamparam 1991, Tamm & Tori 1984
	Trichotoxin A (= A40)	42250-1701	peptidol	antibakteriel, antifungal, cytotoxisk (LD ₅₀ : 4,36 i.p., 600 o.)	Bérty et al. 1980 (vol.IV,del 1), Brückner et al. 1985, Irrscher et al. 1978, Bohlein et al. 1978, Gessmann et al. 1991
	Trichoviridin (= 142-B)	71110-4442	cyklopentan derivat	antibakteriel (LD ₅₀ : 100 i.p.)	Bérty et al. 1981 (vol.IV), Tamura et al. 1975
	1,3,6,8-tetrahydroxy-anthraquinone		polyketid, anthraquinon	antibakteriel, antifungal ()	Belina et al. 1986, Belina 1989
	1-acetyl-2,4,5,7-tetrahydroxy-anthraquinone		polyketid, anthraquinon	antibakteriel, antifungal ()	Belina et al. 1986, Belina 1989
	6-aminopenicillanic acid	41211-1497	beta-lactam penicillin type	()	Bérty et al. 1982 (vol.XI,del 1)

<i>Trichoderma viride</i>	6-pentenyl-alpha-pyrone (= 6-n-pentenyl-2H-pyran-2-one)					antifungal ()	Ghisalberti & Sivasubramaniam 1991
	112	42350-9963			polyketid	antifungal ()	Bérty et al. 1985 (vol.XIII, del 3)
	1037	42250-5878			peptaibol	antibakteriell ()	Bérty et al. 1980 (vol.IV, del 1)
<i>Verticillium lecanii</i>	Bassianolide ^a	44310-5447			depsipeptid, valinomycin type	insekticid ()	Bérty et al. 1980 (vol.IV, del 2)
	Cyclosporin C ^a				cyklisk undecapeptid	antifungal, insekticid ()	Vey & Riba 1989 Jegorov et al. 1990
	Dipicolinic acid ^a Helvolic acid ^a	73111-3262			pyridin derivat steroid, fusidic acid type	insekticid () antibakteriell, insekticid, fytotoxisk (LD ₅₀ : 250 i.p.)	Gillespie & Claydon 1989 Bérty et al. 1985 (vol.XIII, del 3), Dalvi 1991, Ayer et al. 1989

4 Egenskaber og toksicitet hos udvalgte sekundære metabolitter

4.1 Introduktion til liste 2

Valg af metabolitter

Udgangspunktet for valg af metabolitter til liste 2, er metabolitter fra de insektpatogene og antagonistiske bakterier og svampe, der kan forventes søgt godkendt til kommerciel brug i Danmark i den nærmeste fremtid (se tabel 1, s. 9).

Ved udvælgelsen fra liste 1 er der derudover lagt vægt på metabolitternes insekticidale og cytotoxiske egenskaber og LD₅₀-værdier (se kapitel 3 om inddeling i fareklasser på grundlag af LD₅₀-værdier). De metabolitter, der findes i liste 2, er mærket med * i liste 1. Metabolitterne er listet alfabetisk.

Egenskaber

Liste 2 rummer oplysninger om følgende egenskaber hos metabolitterne:

Systematisk navn

Systematisk navn. Hvor det er muligt, er det systematiske navn for metabolitten anført.

Identisk med

Identisk med. I mange tilfælde har en metabolit mere end et navn (synonymer) eller har nummer betegnelser (f.eks. NSC-nummer). F.eks. kan en enkelt metabolit være isoleret uafhængigt af flere forskere evt. fra forskellige mikroorganismer og på den måde kan samme metabolit få tildelt forskellige navne.

CAS-nummer

CAS-nummer er et registreringsnummersystem for kemiske forbindelser (CAS = Chemical Abstracts Service). Registreringsnumrene er éntydige for de enkelte kemiske forbindelser, men selve nummeret indeholder ingen oplysninger om, hvilken kemisk forbindelse, det drejer sig om (f.eks. kemisk sammensætning etc.).

Producerende organismer

Producerende organismer er de mikroorganismer, der kan producere pågældende metabolit. Mange metabolitter bliver produceret af flere forskellige mere eller mindre beslægtede arter. I listen er dog kun anført de mikroorganismer, der er medtaget i liste 1. Mange af metabolitterne bliver produceret af en række andre mikroorganismer, som ikke er medtaget i denne sammenhæng.

Kemisk klassificering

Kemisk klassificering er inddeling af metabolitterne i grupper efter den kemiske opbygning eller efter syntesevej, se kapitel 2.2. I til-

fælde, hvor den kemiske formel (og opbygning) er ukendt, er det ikke muligt at gruppere den pågældende metabolit.

Kemisk formel

Den kemiske formel listes i sekvensrækkefølgen C,H,N,O,S og andre elementer. I få tilfælde har det ikke været muligt i litteraturen at finde den kemiske formel.

Molekylvægt

Molekylvægten er i flere tilfælde en eksperimentelt fundet værdi. I de resterende tilfælde er molekylvægten udregnet på basis af den kemiske formel.

Stabilitet

Stabilitet er metabolittens evne til at bevare sin aktivitet under påvirkning af f.eks. sollys, varme, sure eller basiske forhold.

Persistens

Persistens er metabolittens evne til at bevare sin aktivitet i miljøet (i jord, på plantedele etc.) og er nøje forbundet med metabolittens stabilitet.

Spredning

Spredning. Hensigten er her at nævne fordelingen og spredningen af metabolitten i jord, vand og luft. Det har dog ikke ud fra de foretagne litteratursøgninger (se database-søgeprofiler, Appendix) været muligt at finde oplysninger om spredning af metabolitter i naturen.

Produktionsforhold/-mængde

Produktionsforhold/mængde er nævnt de forhold, hvorunder produktionen af metabolitten er stimuleret eller hæmmet. I enkelte tilfælde er nævnt koncentration i forhold til mængden af mikroorganismer.

Intra/extracellulær

Intra/extracellulær refererer til tilstedeværelsen af metabolitten i eller udenfor mikroorganismen (i.e. intracellulær tilstedeværelse, extracellulær tilstedeværelse).

Biologisk aktivitet

Biologiske aktivitet angiver metabolittens virkemåde på organisme-niveau (antibakteriel, antifungal, insekticidal, cytotoxisk, fytotoksisk) og endvidere hvorvidt metabolitten anvendes som lægemiddel.

Antimikrobiel virkning

Den antimikrobielle virkning er opgivet ved navn på sensitive testorganismer efterfulgt af den eksperimentelt fundne MIC-værdi (ug/ml).

Virkning på nytteorganismer

Virkning på nytteorganismer. Hensigten er her at liste toksicitet overfor ikke-målgruppe-organismer som fugle, fisk, regnorme, honningbier etc. Derimod er toksicitet overfor pattedyr (og mennesker) nævnt under "toksicitetsoplysninger".

Restkonc. i/på produkter

Restkoncentration i/på produkter. Hensigten er her at nævne, hvorvidt metabolitten vil kunne findes i/på produkter.

Toksicitetsoplysninger

Under toksicitetsoplysninger er nævnt metabolittens virkemåde på celle- og molekylniveau (hæmning af celledelinger, hæmning af et

specifikt enzym etc.). Derudover er i så vid udstrækning som muligt nævnt en række forskellige oplysninger om metabolitten vedrørende akut toksicitet, toksisk effekt ved længere tids påvirkning, organskader, kræftfremkaldende evne, mutationsfremkaldende virkning, indvirkning på reproduktion, fosterskadende evne, neurotoksicitet. Endelig er der opgivet LD₅₀-værdier efter tildeling af dosis oralt (o.), intraperitonalt (i.p.), intravenøst "i blodbanen" (i.v.) og/eller subcutant "under huden" (s.c.). Med mindre andet er nævnt, er LD₅₀-værdierne opgivet i mg/kg mus.

4.2 Liste 2. Egenskaber herunder toksicitet ved udvalgte sekundære metabolitter

Actinobolin

Systematisk navn: 4-(2-aminopropionamido)-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-5,6,8-trihydroxy-3-methyl-isocoumarin

Identisk med: actinovirin, NSC-31083

CAS-nummer: 24397-89-5

Producerende organismer: *Streptomyces griseoviridis*

Kemisk klassificering: lacton, isocoumarin derivat

Kemisk formel: $C_{13}H_{20}N_2O_6$

Molekylvægt: 300

Stabilitet:

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antibakteriel, cytotoxisk, antibiotika, lægemiddel

Antimikrobiel aktivitet: *Sarcina lutea* 0.012, *Bacillus subtilis* 1, *Staphylococcus aureus* 1, *Escherichia coli* 0.5, *Klebsiella pneumoniae* 1, *Shigella* sp. 2, *Proteus vulgaris* 3

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: antitumoral aktivitet overfor Ehrlich carcinoma (mice), Sarcoma 180 (rats), Yoshida sarcoma (rats), immunosuppresserende.

LD₅₀: 800 i.v.

Referencer: Bérdy et al, 1981 (vol.VI), Ishigaki et al., 1992

Alpha-exotoxin

Systematisk navn:

Identisk med:

CAS-nummer:

Producerende organismer: *Bacillus thuringiensis*

Kemisk klassificering: protein

Kemisk formel:

Molekylvægt:

Stabilitet: termolabil

Persistens: ødelægges ved pH <3 eller pH >10 og af trypsin og urea

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær: extracellulær

Biologisk aktivitet: insekticidal (ved oral og intrahemolytisk inokulation)

Antimikrobiel virkning:

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: toksisk overfor mus og andre vertebrater

Referencer: Krieg & Lysenko 1979, Tanada & Kaya 1993

**Anhydro-
thuringiensin**

Systematisk navn:

Identisk med:

CAS-nummer:

Producerende organismer: *Bacillus thuringiensis*

Kemisk klassificering: nukleotid

Kemisk formel: $C_{22}H_{30}N_5O_{18}P$

Molekylvægt: 523

Stabilitet:

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: cytotoxisk

Antimikrobiel virkning:

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: antitumoral aktivitet overfor Sarcoma 180 (rotte)

Referencer: Bérdy et al, 1982 (vol. XI, del 2)

B-1008

Systematisk navn:

Identisk med:

CAS-nummer: 75432-54-1

Producerende organismer: *Pseudomonas fluorescens*

Kemisk klassificering:

Kemisk formel: $C_{16}H_{27}N_4O_7$

Molekylvægt: 387

Stabilitet: stabilt under basiske forhold

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antibakteriel, antibiotika, lægemiddel

Antimikrobiel virkning: *Staphylococcus aureus* 12.5, *Bacillus subtilis* 100, *Escherichia coli* 50, *Proteus vulgaris* 50, *Pseudomonas aeruginosa* 100

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: LD₅₀: 9,5 i.v.

Referencer: Bérdy et al, 1982 (vol. XI, del 2)

Bassianolide

Systematisk navn: cyklisk (D-alfa-hydroxyisovaleryl-N-methyl-L-leucyl-D-alfa-hydroxyisovaleryl-N-methyl-L-leucyl-D-alfa-hydroxyisovaleryl-N-methyl-L-leucyl-D-alfa-hydroxyisovaleryl-N-methyl-L-leucyl)

Identisk med:

CAS-nummer: 64763-82-2

Producerende organismer: *Beauveria bassiana*, *Verticillium lecanii*

Kemisk klassificering: depsipeptid, valinomycin type

Kemisk formel: $C_{48}H_{84}N_4O_{12}$
Molekylvægt: 908
Stabilitet:
Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet: insekticidal
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger:
Referencer: Bérdy et al, 1980 (Vol.IV, del 2), Suzuki et al, 1977

Beauvericin

Systematisk navn: Cyklisk (D-alfa-hydroxyisovaleryl-N-methyl-L-phenylalanyl-D-alfa-hydroxyisovaleryl-N-methyl-L-phenylalanyl-D-alfa-hydroxyisovaleryl-N-methyl-L-phenylalanyl)
Identisk med:
CAS-nummer: 26048-05-5
Producerende organismer: *Beauveria bassiana*, *B. Brongniartii*, *Paecilomyces fumosoroseus*
Kemisk klassificering: depsipeptid, valinomycin type
Kemisk formel: $C_{45}H_{57}N_3O_9$
Molekylvægt: 783
Stabilitet:
Persistens:
Produktionsforhold/mængde: optimal produktion ved lav mængde ilt (iltning hæmmer produktionen)
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet: antibakteriel, antifungal, cytotoxisk, insekticidal
Antimikrobiel virkning: *Staphylococcus aureus* 2, *Sarcina lutea* 1, *Bacillus subtilis* 2, *Escherichia coli* 25, *Candida albicans* 9
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger: hæmning af ACYL-Co1: cholesterol acyltransferase aktivitet (IC₅₀: 3,0 uM). Antitumoral aktivitet overfor J774 makrofager (CD₅₀: 11 uM).
Referencer: Hamill et al, 1969, Bérdy et al, 1980 (Vol.IV, del 2), Peczyńska-Czoch & Urbanczyk 1991, Tomoda et al, 1992

Beauverolide (A,B,C,E,F,H,I, Ba,Ca,Ea,Fa,Ja, Ka)

Systematisk navn: N-(N-(N-(3-hydroxy-1-oxononyl)-L-phenylalanyl)-L-alanyl)-D-leucine-(R)-lambda-lactone (beauverolide H)
Identisk med:
CAS-nummer: 62955-90-8 (beauverolide H)
Producerende organismer: *Beauveria bassiana*, *B. brongniartii* (H,I)
Kemisk klassificering: depsipeptid
Kemisk formel: $C_{27}H_{41}N_3O_5$ (beauverolide H)
Molekylvægt: 487
Stabilitet:

Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet: insekticidal
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger:
Referencer: Elsworth & Grove 1977, Turner & Aldridge 1983

Beta-exotoxin

Systematisk navn:
Identisk med: thuringiensin, thurintox, fly factor
CAS-nummer: 23526-02-5
Producerende organismer: *Bacillus thuringiensis*
Kemisk klassificering: nukleotid, adenin derivat
Kemisk formel: $C_{22}H_{32}N_5O_{19}P$
Molekylvægt: 701
Stabilitet: varmestabilt (intakt efter autoklaving i mindst 15 min.)
Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær: extracellulær
Biologisk aktivitet: cytotoksisk, fytotoksisk, insekticidal (ordner Lepidoptera, Diptera, Hymenoptera, Coleoptera, Hemiptera, Hymenoptera)
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger: interferer med DNA syntese både i invertebrater og vertebrater. Hæmmer DNA afhængig RNA polymerase og biosyntese af DNA og proteiner. Påvirker celle mitose. Mutagen (især overfor insekter). Cytotoksisk overfor planter.
 Toksiske symptomer i pattedyr: læsioner i lever, nyre og kirtler.
 Toksicitet større gennem hemocoelisk inokulation end oralt (pga. delvis deaktivering af enzymer i fordøjelsessystemet). LD₅₀: 13-18 i.p., 17 s.c. (mus tolererer oralt mere end 125 mg/kg).
 Larve af *Galleria mellonella*: LD₅₀: 0,055 -0,5 µg/larve.
Referencer: Sommerville 1973, Krieg & Lysenko 1979, Bérdy et al, 1981 (Vol.V), Lecadet & De Barjac 1981, Marec et al. 1989, Levinson et al, 1990, Lambert & Peferoen 1992, Tanada & Kaya 1993.

BN-213

Systematisk navn:
Identisk med:
CAS-nummer: 70815-35-9
Producerende organismer: *Pseudomonas fluorescens*
Kemisk klassificering: fed syre
Kemisk formel: $C_{18}H_{30}O_3$
Molekylvægt: 294
Stabilitet:
Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet:

Antimikrobiel virkning: *Staphylococcus aureus* 12.5, *Bacillus subtilis* 12.5

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: LD₅₀: 50-100 i.v.

Referencer: Bérdy et al, 1982 (Vol.XI, del 2)

Cyclosporin A

Systematisk navn: cyklo ((3-hydroxy-4-methyl-2-(methyldamino)-6-octenoyl)-L-2-aminobutyryl-N-methylglycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl)

Identisk med: S-7481-F1

CAS-nummer: 59865-13-3

Producerende organismer: *Beauveria bassiana*, *Trichoderma polysporum*

Kemisk klassificering: cyklisk undekapeptid, cyclosporin type

Kemisk formel: C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂

Molekylvægt: 1201

Stabilitet:

Persistens:

Produktionsforhold/mængde: Cyclosporin A bliver altid produceret i større mængde end cyclosporin C (der er et derivat af A)

Intra/extracellulær: intracellulær - bliver frigivet fra hyfer, når disse nedbrydes

Biologisk aktivitet: antifungal, cytotoxisk, fytotoxisk, immunsuppressiv, lægemiddel (bruges til at forebygge afstødning af transplanteret væv og organer)

Antimikrobiel virkning: *Rhodotorula rubra* 100, *Oospora lactis* 31.6, *Aspergillus niger* 3, *Curvularia lunata* 1, *Neurospora crassa* 10, *Anixiopsis stercoraria* 100, *Trichophyton quickeanum* 10, plante-patogene svampe

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: Immunosuppreserende virkninger: hæmmer produktionen af interleukin 2 (IL2), hæmmer aktivering af T lymfocytter, hæmmer syntese af andre lymfokiner (IL3, IL4, IL5, interferon Y), hæmmer B lymfocytter, ændrer fysiologien og funktionen af monocytter og makrofager (hvilket resulterer i hæmning af evnen til at frembringe antigener), stimulerer syntesen af prostaglandiner, hæmmer actin polymerisering.

Bruges i forbindelse med vævs- og organ transplantationer. For lave doser medfører større tendens til afstødning, for store doser medfører toksiske reaktioner (normaldosering ca. 5 mg/kg).

Toksiske reaktioner: hepatotoksicitet, nephrotoksicitet, negativ virkning på centralnervesystem, lever, knogler, muskler, hud, bugspytkirtel. Doseafhængigt om skader er reversible eller kroniske.

Akut toksicitet: hyperventilering, muskelkramp, alvorlig diarré

(ved oral indt.) ødemer. LD₅₀: 70-110 i.p., 1000-3000 o. Akut oral overdosis er dog farligere end i.p. overdosis.
Fytotoksicitet, hæmning af cytoplasmatisk og organel bevægelse, celledeling, pollenspiring, cellevægsmetabolisme og auxin transport.

Referencer: Dreyfuss et al. 1976, Bérdy et al., 1980 (vol.IV, del 1), Bendtzen & Andersen 1986, Weiser & Matha 1987, Arellano et al. 1991, Rush 1991, Awni 1992, Kivistö 1992, Masurekar 1992

Cyclosporin C

Systematisk navn: 7-L-threonine-cyclosporin A

Identisk med: S-7481-F2

CAS-nummer: 59787-61-0

Producerende organismer: *Beauveria bassiana*, *Trichoderma polysporum*

Kemisk klassificering: cyklisk undekapeptid, cyclosporin type

Kemisk formel: C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₃

Molekylvægt: 1217

Stabilitet:

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær: intracellulær, bliver først frigivet ved nedbrydning af hyfer

Biologisk aktivitet: antibiotika, antifungal, fytotoksisk, immuno-supprimerende

Antimikrobiel virkning: *Rhodotorula rubra* 100, *Oospora lactis* 100, *Aspergillus niger* 1, *Curvularia luneta* 1, *Neurospora crassa* 1, *Anixiopsis stercoraria* 100, *Trichophyton quickeanum* 31.6, plante-patogene svampe

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: toksiciteten af cyclosporin C menes at være meget lig toksiciteten af cyclosporin A, se denne.

Referencer: Bérdy et al, 1980 (vol.IV, del 1), Weiser & Matha 1987

Cytochalasin C

Systematisk navn: (dobbel-binding isomer af cytochalasin D)

Identisk med:

CAS-nummer:

Producerende organismer: *Metarhizium anisopliae*

Kemisk klassificering: makrolakton, zygosporin type

Kemisk formel: C₃₀H₃₇NO₆

Molekylvægt: 507

Stabilitet:

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: cytotoxisk

Antimikrobiel virkning:

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: Hæmmer celledeling men ikke nukleær deling, hvilket resulterer i binukleære og multinukleære celler. Hæmmer følgende funktioner i mammale celler: cellebevægelse (reversibel), frigivelse af væksthormon, thyroïd sekretion, fagocytose, blodplade aggregation. Cytotoksisk overfor Yoshida sarcoma (rotte) og HeLa human carcinoma (ED₅₀: 1-2,5 µg/ml).
Referencer: Bérdy et al, 1980 (vol.II), Cole & Cox 1981, Bétina 1984, Natori & Yahara 1991

Cytochalasin D

Systematisk navn: 21-(acetyloxy)-7,18-dimethyl-10-phenyl-(11)cyclochalasa 6(12),13,19-triene-1,17-dion
Identisk med: zygosporin A
CAS-nummer: 22144-77-0
Producerende organismer: *Metarhizium anisopliae*
Kemisk klassificering: makrolakton, zygosporin type
Kemisk formel: C₃₀H₃₇NO₆
Molekylvægt: 507
Stabilitet: varmestabilt (autoklaving medfører ingen ændring i teratogen evne)
Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet: antimikrobiel, cytotoksisk, biokemisk reagent
Antimikrobiel virkning: *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* (100)
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger: Hæmmer celledeling men ikke nukleær deling, hvilket resulterer i binukleære og multinukleære celler. Hæmmer følgende funktioner i mammale celler: cellebevægelse (reversibel), frigivelse af væksthormon, thyroïd sekretion, blodplade aggregation, actin polymerisering, DNA syntese, sperm mobilitet, antigen induceret lymfocyt "capping".
 Cytotoksisk overfor HeLa human carcinoma (ED₅₀: 1,18 µM), human epidermis carcinoma, Portio carcinoma (human), Ehrlich carcinoma (mus), Walker carcinosarcoma 256 (rotte), AH-130 .
 Teratogen: ved tilførsel af 0,4-0,9 mg/kg mus under graviditets 7-11 døgn medførte misdannelser og fostre med mindre længde.
 LD₅₀: 1,85 s.c., 10 i.p., 36 o.
Referencer: Bérdy et al, 1980 (vol.II), 1985, Cole & Cox, 1981, Bétina 1984, 1989b, Natori & Yahara 1991, Terao & Ohtsubo 1991

Deamidase

Systematisk navn:
Identisk med:
CAS-nummer:
Producerende organismer: *Pseudomonas fluorescens*
Kemisk klassificering: protein, enzym
Kemisk formel:
Molekylvægt:
Stabilitet:

Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet: cytotoksisk
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger:
Referencer: Bérdy et al, 1985 (vol.XIII, del 2)

Delta-endotoxins

Systematisk navn:
Identisk med: parasporal crystal toxins, inclusion body toxins (>25 forskellige, relaterede endotoxiner kendes. Disse opdeles i 4 forskellige klasser, baseret på aminosyre homologi). Delta-endotoxiner er en klasse af toksiske proteiner, der er produceret fra protoksiner (krystalproteiner), som nedbrydes af proteolytiske enzymer til toksiske peptider (endotoxinerne)
CAS-nummer:
Producerende organismer: *Bacillus thuringiensis*
Kemisk klassificering: protein, peptider
Kemisk formel:
Molekylvægt: 200.000 (ca. MW for krystalproteinet)
Stabilitet: stabilt udenfor cellerne et par dage efter frigivelse, nedbrydes bla. ved sollys (UV-bestråling), denatureres ved varme
Persistens:
Produktionsforhold/mængde: produceres i store mængder, udgør 30% af tørvægten af modent sporangium
Intra/extracellulær: intracellulær indtil sporedannelsen. Krystalliseres separat fra sporerne og frigives til miljøet (omgivelserne), når cellevæggen nedbrydes ved sporulering
Biologisk aktivitet: insekticidal, cytotoksisk
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger: Toksiciteten varierer med indhold af delta-endotoxiner: hver type af endotoxin har et specifikt spektrum af værtsinsekter. Ikke alle krystalproteinerne indeholder proteiner, der er protoksiner. Ligeledes varierer toksiciteten overfor vertebrater, dog er de fleste karakteriserede som "ikke-toksiske". Nogle af delta-endotoxiner er toksiske overfor mammale celler. Inokulation af mus (toxin A og B) medfører paralysering og død. Antitumoral aktivitet overfor Yoshida sarcoma (rotte).
Referencer: Krieg & Lysenko 1979, Bérdy et al, 1980 (vol.IV, del 2), Huber & Lüthy 1981, Lüthy & Ebersold 1981, Himeno 1987, Brousson & Masson 1988, Vaeck et al. 1989, Lambert & Peferoen 1992, Tanada & Kaya 1993

Destruxin A

Systematisk navn: N-(N-(N-N-(1-(D-2-hydroxy-1-oxo-4-pentenyl)-L-prolyl)-L-isoleucyl)-N-methyl-L-valyl)-N-methyl-L-alanyl)-beta alanine rho-lactone

Identisk med:

CAS-nummer: 6686-70-0

Producerende organismer: *Metarhizium anisopliae*

Kemisk klassificering: cyclodepsipeptid

Kemisk formel: $C_{29}H_{47}N_5O_7$

Molekylvægt: 577

Stabilitet: varmostabilt - tåler 100°C i
mindst 1 time.

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antiviral, insekticidal, cytotoxisk

Antimikrobiel virkning:

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: Forstyrrer DNA, RNA og protein syntese,
ændrer DNA indhold i leukæmiceller. Antitumoral aktivitet overfor
P388 leukæmi celler, mus (ID₅₀: 11,7), L1210 leukæmi celler, mus
(ID₅₀: 4), milt lymfocytter, mus (ID₅₀: 4).

LD₅₀: 1-1.35 i.p.

**Antiviral overfor RNA og DNA virus (min. virostatisk konc.: 0.1
ug/ml)**

Referencer: Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 2), Kodaira, 1982,
Morel et al. 1983, Odier et al. 1992, Kopecky et al. 1992

Destruxin A1

Systematisk navn:

Identisk med:

CAS-nummer:

Producerende organismer: *Metharizium anisopliae*

Kemisk klassificering: cyclodepsipeptid

Kemisk formel: $C_{30}H_{49}N_5O_7$

Molekylvægt: 591

Stabilitet:

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: insekticidal

Antimikrobiel virkning:

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger:

Referencer: Turner & Aldridge 1983

Destruxin A2

Systematisk navn: 2-L-valine-destruxin A

Identisk med:

CAS-nummer: 79386-02-0

Producerende organismer: *Metarhizium anisopliae*

Kemisk klassificering: cyclodepsipeptid

Kemisk formel: $C_{28}H_{45}N_5O_7$

Molekylvægt: 563

Stabilitet:
Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet: insecticidal, cytotoxisk
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger: Antitumoral aktivitet overfor L1210 leukæmi celler, mus (ID₅₀: 10), milt lymfocytter, mus (ID₅₀: 6)
Referencer: Morel et al. 1983, Gupta et al. 1989

Destruxin B

Systematisk navn: N-(N-(N-N-(1-(D-2-hydroxy-4-methyl-1-oxo-pentyl)-L-prolyl)-L-isoleucyl)-N-methyl-L-valyl)-N-methyl-L-alanyl)-beta alanine rho-lactone
Identisk med:
CAS-nummer: 2503-26-6
Producerende organismer: *Metarhizium anisopliae*
Kemisk klassificering: cyclodepsipeptid
Kemisk formel: C₃₀H₅₁N₅O₇
Molekylvægt: 593
Stabilitet: varmostabil - tåler 100°C i mindst 1 time
Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet: insekticidal, cytotoxisk, fytotoxisk
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger: Forstyrrer DNA, RNA og protein syntese, ændrer DNA indhold i leukæmi celler. Antitumoral aktivitet overfor P388 leukæmi celler, mus (ID₅₀: 9.4), L1210 leukæmi celler, mus (ID₅₀: 3), milt lymfocytter, mus (ID₅₀: 1).
LD₅₀: 14-17 i.p.
Fytotoksicitet: nekrose og klorose på følsomme arter. Mest følsomme er arter indenfor brassica-familien, og følsomheden aftager med aftagende slægtsskab med disse.
Referencer: Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 2), Kodaira 1982, Morel et al. 1983, Gupta et al. 1989, Buchwaldt & Green 1992, Odier et al. 1992

Destruxin B1

Systematisk navn: 1-L-2-piperidine-carboxylic acid-destruxin B
Identisk med:
CAS-nummer: 79386-01-9
Producerende organismer: *Metarhizium anisopliae*
Kemisk klassificering: cyclodepsipeptid
Kemisk formel: C₃₁H₅₃N₅O₇
Molekylvægt: 607
Stabilitet:

Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet: insecticidal, cytotoxisk
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger: Antitumoral aktivitet overfor milt lymfocytter, mus (ID₅₀: 4).
Referencer: Morel et al. 1983, Turner & Aldridge 1983

Destruxin B2

Systematisk navn: 2-L-valine-destruxin B
Identisk med:
CAS-nummer: 79386-00-8
Producerende organismer: *Metarhizium anisopliae*
Kemisk klassificering: cyclodepsipeptid
Kemisk formel: C₂₉H₄₉N₅O₇
Molekylvægt: 579
Stabilitet:
Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet: insekticidal
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger:
Referencer: Turner & Aldridge 1983, Gupta et al. 1989

Destruxin C

Systematisk navn: N-(N-(N-N-(1-(D-2,5-dihydroxy-4-methyl-1-oxopentyl)-L-prolyl)-L-isoleucyl)-N-methyl-L-valyl)-N-methyl-L-alanyl)-beta alanine rho-lactone
Identisk med:
CAS-nummer: 27482-50-4
Producerende organismer: *Metarhizium anisopliae*
Kemisk klassificering: cyclodepsipeptid
Kemisk formel: C₃₀H₅₁N₅O₈
Molekylvægt: 623
Stabilitet:
Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet: insekticidal
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger:
Referencer: Turner & Aldridge 1983, Gupta et al. 1989

Destruxin C2

Systematisk navn: 2-L-valine-destruxin C

Identisk med:
CAS-nummer: 79385-59-2
Producerende organismer: *Metarhizium anisopliae*
Kemisk klassificering: cyclodepsipeptid
Kemisk formel: $C_{29}H_{49}N_5O_8$
Molekylvægt: 595
Stabilitet:
Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet: insekticidal
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger:
Referencer: Turner & Aldridge 1983, Gupta et al. 1989

Destruxin D

Systematisk navn: N-(N-(N-N-(1-(4-carboxy-D-2-hydroxy-1-oxopentyl)-L-prolyl)-L-isoleucyl)-N-methyl-L-valyl)-N-methyl-L-alanyl)-beta alanine rho-lactone
Identisk med:
CAS-nummer: 27482-50-4
Producerende organismer: *Metarhizium anisopliae*
Kemisk klassificering: cyclodepsipeptid
Kemisk formel: $C_{30}H_{49}N_5O_9$
Molekylvægt: 623
Stabilitet:
Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet: insekticidal
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger:
Referencer: Turner & Aldridge 1983

Destruxin D1

Systematisk navn:
Identisk med:
CAS-nummer:
Producerende organismer: *Metarhizium anisopliae*
Kemisk klassificering: cyclodepsipeptid
Kemisk formel: $C_{31}H_{51}N_5O_9$
Molekylvægt: 637
Stabilitet:
Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet: insekticidal
Antimikrobiel virkning:

Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger:
Referencer: Turner & Aldridge 1983

Destruxin D2

Systematisk navn:
Identisk med:
CAS-nummer:
Producerende organismer: *Metarhizium anisopliae*
Kemisk klassificering: cyclodepsipeptid
Kemisk formel: $C_{29}H_{47}N_5O_9$
Molekylvægt: 609
Stabilitet:
Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet: insekticidal
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger:
Referencer: Turner & Aldridge 1983

Destruxin E

Systematisk navn: Stereoisomer af N-(N-(N-(1-(2-hydroxy-3-oxiranyl-1-oxopropyl)-L-prolyl)-L-isoleucyl)-N-methyl-L-valyl)-N-methyl-L-alanyl)-beta alanine rho-lactone
Identisk med:
CAS-nummer: 76689-14-0
Producerende organismer: *Metarhizium anisopliae*
Kemisk klassificering: cyclodepsipeptid
Kemisk formel: $C_{29}H_{47}N_5O_8$
Molekylvægt: 593
Stabilitet:
Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet: insekticidal, antiviral, cytotoxisk, immunodepressiv
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger: Forstyrrer DNA, RNA og protein syntese, ændrer DNA indhold i leukæmi celler. Cytostatisk og cytotoxisk effekt på muse leukæmiceller: L1210 leukæmi celler, mus (ID₅₀: 0.1), milt lymfocytter, mus (ID₅₀: 0.4). Mest toksisk af samtlige destruxiner. Efter dosering på 16 mg/kg i.p. døde samtlige mus øjeblikkelig under voldsomme krampetrækninger.
Referencer: Bérdy et al. 1982 (vol. XI, del 1), Morel et al. 1983, Gupta et al. 1989, Robert & Riba 1989, Vey & Quiot 1989, Cerenius et al. 1990, Odier et al. 1992

Destruxin E1

Systematisk navn:
Identisk med:
CAS-nummer:
Producerende organismer: *Metarhizium anisopliae*
Kemisk klassificering: cyclodepsipeptid
Kemisk formel: $C_{30}H_{49}N_5O_8$
Molekylvægt: 607
Stabilitet:
Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet: insekticidal
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger:
Referencer: Turner & Aldridge 1983

Destruxin E2

Systematisk navn:
Identisk med:
CAS-nummer:
Producerende organismer: *Metarhizium anisopliae*
Kemisk klassificering: cyclodepsipeptid
Kemisk formel: $C_{20}H_{45}N_5O_8$
Molekylvægt: 579
Stabilitet:
Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet: insekticidal
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger:
Referencer: Turner & Aldridge 1983, Gupta et al. 1989

Desmethyl-destruxin B

Systematisk navn:
Identisk med:
CAS-nummer:
Producerende organismer: *Metarhizium anisopliae*
Kemisk klassificering: cyclodepsipeptid
Kemisk formel: $C_{29}H_{49}N_5O_7$
Molekylvægt: 579
Stabilitet:
Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet: insekticidal
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger:

Referencer: Turner & Aldridge 1983, Samuels et al. 1988, Gupta et al. 1989

Chlorohydrin-destruxin

Systematisk navn:

Identisk med:

CAS-nummer:

Producerende organismer: *Metarhizium anisopliae*

Kemisk klassificering: cyclodepsipeptid

Kemisk formel: $C_{29}H_{49}N_5O_8Cl$

Molekylvægt: 630

Stabilitet:

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: insekticidal

Antimikrobiel virkning:

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger:

Referencer: Gupta et al. 1989

Fluopsin C

Systematisk navn: bis(N-methylthioformohydroxamato)-copper

Identisk med: fluopin C, YC-73

CAS-nummer: 31323-25-8

Producerende organismer: *Pseudomonas fluorescens*

Kemisk klassificering:

Kemisk formel: $C_4H_8CuN_2O_2S_2$

Molekylvægt: 244

Stabilitet:

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antibakteriel, cytotoxisk, lægemiddel

Antimikrobiel virkning: *Escherichia coli* 0.65, *Streptococcus faecalis* 0.65, *Pseudomonas aeruginosa* 100, *Staphylococcus aureus* 0.16, *Bacillus subtilis* 0.16, *Proteus vulgaris* 0.16, *Shigella sonnei* 0.65, *Salmonella typhosa* 0.65, *Klebsiella pneumoniae* 0.65

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: Antitumoral aktivitet overfor Ehrlich ascit celler (mus), Sarcoma 180 celler (mus), HeLa human carcinoma cellekultur. LD₅₀: 3-9 i.p.

Referencer: Itoh et al. 1970

Fluopsin F

Systematisk navn: tris(N-methylthioformohydroxamato)-iron

Identisk med:

CAS-nummer: 31323-26-9

Producerende organismer: *Pseudomonas aeruginosa*

Kemisk klassificering:

Kemisk formel: $C_6H_{12}FeN_3O_3S_3$

Molekylvægt: 326

Stabilitet:

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antibakteriel, cytotoxisk, lægemiddel

Antimikrobiel virkning: *Escherichia coli* 1.3, *Streptococcus faecalis* 2.62, *Pseudomonas aeruginosa* 100, *Staphylococcus aureus* 0.65, *Bacillus subtilis* 0.65, *Proteus vulgaris* 5.22, *Shigella sonnei* 2.6, *Salmonella typhosa* 1.3, *Klebsiella pneumoniae* 1.3

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: Antitumoral aktivitet overfor Ehrlich ascit celler (mus), Sarcoma 180 celler (mus), HeLa human carcinoma cellekultur. LD₅₀: 30-50 i.p.

Referencer: Itoh et al. 1970

Gliocladic acid

Systematisk navn: 2-(hydroxymethyl)-3-(3-hydroxymethyl)-6-(1-methylethyl)-2-cyclohexen-1-yl)-(1alfa(E),6beta)-2-propenoic acid

Identisk med:

CAS-nummer: 82425-48-7

Producerende organismer: *Gliocladium virens*

Kemisk klassificering: sesquiterpen

Kemisk formel: $C_{14}H_{22}O_4$

Molekylvægt: 254

Stabilitet:

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antibiotika, cytotoxisk

Antimikrobiel virkning:

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: Antitumoral aktivitet overfor Sarcoma 37, mus.

LD₅₀: 200-400 i.p., 200 o.

Referencer: Bérdy et al. 1985 (vol.XIII, del 3)

Gliotoxin

Systematisk navn:

Identisk med:

CAS-nummer: 11029-56-4

Producerende organismer: *Gliocladium virens*

Kemisk klassificering: epidiketo-oligothiapiperazin

Kemisk formel: $C_{13}H_{14}O_4N_2S_2$

Molekylvægt: 326

Stabilitet: stabilt under sure forhold, nedbrydes hurtigt ved pH >7

Persistens:

Produktionsforhold/mængde: produceres tidligt i vækstfasen

modsat de fleste sekundære metabolitter, produceres i yderpunkterne af myceliet. Størst produktion i organisk baseret medie (organiske jorde), kalcium øger produktionen

Intra/extracellulær: extracellulær, kan i jord detekteres 4-5 cm fra myceliet

Biologisk aktivitet: antibakteriel, antifungal, antiviral, cytotoxisk, immunosuppresserende

Antimikrobiel virkning:

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: immunosuppresserende egenskaber: hæmmer lymfocyt celledeling i forskellige lymfocytkulturer, inducerer dobbeltstrengs brud af DNA i sensitive cellelinier (feks. spalter DNA i T-lymfocytter og makrofager i fragmenter på ca. 180 bp.) Øvrige toksiske egenskaber: hæmmer RNA-afhængig DNA polymerase, RNA syntese og protein syntese, inducerer dannelse af disulfid bindinger (hæmmer biologisk aktiviteten af proteiner). Akut toksicitet: ikke specifik (diarré, lavt blodtryk, blodfyldning af lever og nyre).

LD₅₀: 30-50 i.p., 50-70 o.

Referencer: Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 2), Cole & Cox 1981, Nagarajan 1984, Waring et al. 1988, Dalvi 1991, McMinn et al. 1991, Pitt & Leistner 1991, Lumsden et al. 1992

Griseoviridin

Systematisk navn:

Identisk med: F-1370-B

CAS-nummer:

Producerende organismer: *Streptomyces griseoviridis*

Kemisk klassificering: depsipeptid

Kemisk formel: C₂₂H₂₇N₃O₇S

Molekylvægt: 477

Stabilitet: termolabilt, ustabilt under basiske forhold, stabilt under sure forhold

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antibakteriel, antiviral

Antimikrobiel virkning: *Escherichia coli* 10, *Staphylococcus aureus* 0.1, *Shigella sp.* 2.5

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: LD₅₀: 75 i.v., 100 i.p., 100 s.c.

Referencer: Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 2)

Helvolic acid

Systematisk navn: 6,16-bis(acetyloxy)-3,7-dioxo-(4alfa,6beta,-8alfa,9beta,13alfa,14beta, 16beta,17Z)-29-nordammara-1,17(20),24-trien-21-oic acid

Identisk med:

CAS-nummer: 29400-42-8

Producerende organismer: *Verticillium lecanii*

Kemisk klassificering: steroid, fusidic acid type

Kemisk formel: $C_{33}H_{44}O_8$

Molekylvægt: 568

Stabilitet:

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antibakteriel, insekticidal, fytotoksisk, lægemiddel

Antimikrobiel virkning: *Staphylococcus aureus* 6.25, *Staphylococcus* 76 1.56, *Bacillus anthracis* 6.25, *Sarcina lutea* 0.8

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: Akut toksicitet: leverlæsioner, forandringer i nyre.

LD₅₀: 250 i.p.

Referencer: Okuda et al. 1966, Salunkhe et al. 1980, Bérdy et al. 1985 (vol.XIII, del 3), Dalvi 1991

Heptelidic acid

Systematisk navn: 1,5a,6,7,8,9a-hexahydro-6-(1-methylethyl)-1-oxo-(5aS-(5aalfa,6alfa,9beta,9abeta))-spiro(2-bezoxepin-9(3H),2'-oxirane)-4-carboxylic acid

Identisk med: avotecin, avocettin, koningic acid

CAS-nummer: 57710-57-3

Producerende organismer: *Gliocladium virens*, *Trichoderma viride*

Kemisk klassificering: sesquiterpen

Kemisk formel: $C_{15}H_{20}O_5$

Molekylvægt: 280

Stabilitet:

Persistens:

Produktionsforhold/mængde: produceres under næringsfattige betingelser (i kunstigt medie med pepton kan produktion ikke detekteres)

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antibakteriel, cytotoxisk, lægemiddel

Antimikrobiel virkning: *Bacteroides* sp. 0.4

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: irreversibel hæmning af glyceraldehyd-3-phosphat-dehydrogenase, hvilket medfører hæmning af glykolysen. Ændrer de aktive sulfhydryl grupper ved at binde sig til proteiner. Antitumoral aktivitet overfor Ehrlich ascit (mus), L1210 leukæmi celler (mus).

LD₅₀: 31.5 i.p.

Referencer: Bérdy et al. 1982 (vol.XI, del 2), Sakai et al. 1990, Kato et al. 1992

Isonitrin A

Systematisk navn:

Identisk med:

CAS-nummer:

Producerende organismer: *Trichoderma harzianum*, *T. polysporum*, *T. viride*

Kemisk klassificering: cyclopentan derivat

Kemisk formel: $C_8H_7NO_2$

Molekylvægt: 149

Stabilitet:

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antibakteriel, antifungal

Antimikrobiel virkning: *Staphylococcus aureus* 1.56, *Sarcina lutea* 0.19, *Bacillus subtilis* 12.5, *Escherichia coli* 1.56, *Proteus vulgaris* 25, *Klebsiella pneumoniae* 6.25, *Candida albicans* 6.25, *Saccharomyces cerevisiae* 3.1, *Aspergillus niger* 25, *Aspergillus oryzae* 12.5

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: LD₅₀: 160 i.p.

Referencer: Fujiwara et al. 1982, Okuda et al. 1982, Bérdy et al. 1985 (vol.XIII, del 3)

Isonitrin B

Systematisk navn:

Identisk med: "270 compound"

CAS-nummer:

Producerende organismer: *Trichoderma harzianum*, *T. polysporum*, *T. viride*

Kemisk klassificering: cyclopentan derivat

Kemisk formel: $C_8H_9NO_3$

Molekylvægt: 167

Stabilitet:

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antibakteriel, antifungal

Antimikrobiel virkning: *Staphylococcus aureus* 200, *Sarcina lutea* 25, *Bacillus subtilis* 200, *Escherichia coli* 100, *Proteus vulgaris* 200, *Saccharomyces cerevisiae* 3.1

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: LD₅₀: 300 i.p.

Referencer: Fujiwara et al. 1982, Okuda et al. 1982, Bérdy et al. 1985 (vol.XIII, del 3)

Isonitrin D

Systematisk navn:

Identisk med:

CAS-nummer:

Producerende organismer: *Trichoderma harzianum*, *T. viride*

Kemisk klassificering: cyclopentan derivat

Kemisk formel: $C_8H_7NO_2$

Molekylvægt: 149

Stabilitet:

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antifungal

Antimikrobiel virkning: *Candida albicans* 12.5, *Aspergillus niger* 50, *Aspergillus oryzae* 6.25

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger:

Referencer: Fujiwara et al. 1982, Okuda et al. 1982, Bérdy et al. 1985 (vol.XIII, del 3)

Isonitrinic acid E

Systematisk navn:

Identisk med: dermadin

CAS-nummer:

Producerende organismer: *Trichoderma harzianum*, *T. polysporum*, *T. viride*

Kemisk klassificering: cyclopentan derivat

Kemisk formel: $C_9H_7NO_3$

Molekylvægt: 177

Stabilitet: termolabilt, ustabilt under sure og basiske forhold

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antibakteriel

Antimikrobiel virkning: *Staphylococcus aureus* 25, *Sarcina lutea* 6.25, *Bacillus subtilis* 12.5, *Escherichia coli* 3.1, *Proteus vulgaris* 50, *Klebsiella pneumoniae* 12.5

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: LD₅₀: 240 i.p.

Referencer: Fujiwara et al. 1982, Okuda et al. 1982, Bérdy et al. 1985 (vol.XIII, del 3)

Isonitrinic acid F

Systematisk navn:

Identisk med: "270 compound I"

CAS-nummer:

Producerende organismer: *Trichoderma harzianum*, *T. polysporum*, *T. viride*

Kemisk klassificering: cyclopentan derivat

Kemisk formel: $C_9H_9NO_3$

Molekylvægt: 163

Stabilitet: termolabilt, ustabilt under basiske og sure forhold

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antibakteriel, antifungal

Antimikrobiel virkning: *Staphylococcus aureus* 25, *Sarcina lutea*

25, *Bacillus subtilis* 100, *Escherichia coli* 25, *Proteus vulgaris* 50, *Klebsiella pneumoniae* 200, *Candida albicans* 200, *Saccharomyces cerevisiae* 50, *Aspergillus niger* 200, *Aspergillus oryzae* 200

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: LD₅₀: 20 i.p.

Referencer: Fujiwara et al. 1982, Okuda et al. 1982, Bérdy et al. 1985 (vol.XIII, del 3)

K-582-A

Systematisk navn:

Identisk med: myroridin K

CAS-nummer: 74315-56-3

Producerende organismer: *Metarhizium anisopliae*

Kemisk klassificering: peptid, edein type

Kemisk formel: C₄₆H₈N₂₀

Molekylvægt: 840

Stabilitet: stabilt under sure forhold, ustabil under basiske forhold

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antifungal, antiviral, cytotoxisk, antibiotika, lægemiddel

Antimikrobiel virkning: *Candida albicans* 0.2, *Saccharomyces cerevisiae* 0.2

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: Antitumoral aktivitet overfor Ehrlich ascit (mus), Sarcoma 180 (mus), leukæmi celler SN-36 (mus). Antiviral (bla. polio).

LD₅₀: 12-132 i.v., 6000 o.

Referencer: Bérdy et al. 1982 (vol.XI, del 1), Kawauchi et al. 1983, Ohno et al. 1983, Sakai et al. 1983

K-582-B

Systematisk navn:

Identisk med:

CAS-nummer:

Producerende organismer: *Metarhizium anisopliae*

Kemisk klassificering: peptid, edein type

Kemisk formel: C₄₁H₇N₂₁

Molekylvægt: 793

Stabilitet: stabilt under sure forhold, ustabil under basiske forhold

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antifungal, antiviral, cytotoxisk

Antimikrobiel virkning: *Candida albicans* 0.2, *Saccharomyces cerevisiae* 0.4, *Proteus vulgaris* 40

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: Antitumoral aktivitet overfor Ehrlich ascit

(mus), Sarcoma 180 (mus), leukæmi celler SN-36 (mus). Antiviral (bla. polio)
LD₅₀: 5-30 i.v., 7-50 i.p., 15-110 s.c., 300-2700 o.
Referencer: Bérdy et al. 1982 (vol.XI, del 1), Kawauchi et al. 1983, Ohno et al. 1983, Sakai et al. 1983

Leucinostatin

Systematisk navn:

Identisk med: A 20688. Formodentligt et kompleks af leucinostatin A og B (= paecilotoxin A og B) - disse blev tidligere beskrevet som en enhed

CAS-nummer: 39405-64-6

Producerende organismer: *Paecilomyces lilacinus*

Kemisk klassificering: peptid

Kemisk formel:

Molekylvægt: 1568

Stabilitet: relativt varmestabilt (30 min. ved 60°C medfører ingen ændring af aktiviteten, 30 min. ved 100°C medfører halvering af aktiviteten)

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antibakteriel, antifungal, cytotoxisk, lægemiddel

Antimikrobiel virkning: *Staphylococcus aureus* 75, *Staphylococcus albus* 10, *Bacillus subtilis* 5, *Sarcina lutea* 2.5, *Streptococcus pyogenes* 10, *Mycobacterium phlei* 50, *Serratia marcescens* 100, *Candida albicans* 2.5, *Sporotrichum scenckii* 2.5, *Saccharomyces cerevisiae* 5, *Penicillium glaucum* 5, *Aspergillus oryzae* 25, *Aspergillus niger* 5

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: Antitumoral aktivitet overfor Ehrlich ascit (mus), HeLa human carcinoma cellekultur (0.05 ug/ml).

LD₅₀: 1.6 i.p.

(se paecilotoxin A og B).

Referencer: Arai et al. 1973, Bérdy et al. 1980 (vol.IV, del 1)

Oosporein

Systematisk navn: 3,3',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-dimethyl-2,2'-bi-p-benzoquinone

Identisk med: chaetomidin, isoosporin, NSC-88466

CAS-nummer: 475-54-7

Producerende organismer: *Beauveria bassiana*

Kemisk klassificering: bibenzoquinone

Kemisk formel: C₁₄H₁₀O₈

Molekylvægt: 306

Stabilitet:

Persistens:

Spredning:

Produktionsforhold/mængde: optimal produktion ved 30 °C, signifikant mindre produktion ved 15-16 °C. Produktionen hæmmes

af glucose

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antibakteriel, antiviral, cytotoxisk, fytotoxisk

Antimikrobiel virkning: *Streptococcus pneumoniae* 32, *Staphylococcus aureus* 125, *Staphylococcus epidermidis* 250, *Listeria monocytogenes* 250, *Sarcina lutea* 500

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter: findes i foder, der er kontamineret med oosporein producerende svampe

Toksicitetsoplysninger: Virker som nyregift i mammaler: medfører alvorlig urinsyre-aflejringer i leddene og i organer som nyre og lever.

Akut toksicitet: nedsat nyrefunktion ("blege nyrer"), 15-30% forstørrelse af nyre og lever, stærk tørst, ophobning af urinsyre i plasma, død.

LD₅₀: 0.5 i.p., 6-7 o. (daggamle kyllinger)

Referencer: Lloyd et al. 1955, Bérdy et al. 1980 (vol.III), Weinwright et al. 1986, Brown et al. 1987, Aleo et al. 1991, Hoerr 1991, Wyatt 1991

Paecilotoxin A

Systematisk navn:

Identisk med: leucinostatin A, P-168, 1907-VIII, CC 1014, ICI no. 18959

CAS-nummer: 76600-38-9

Producerende organismer: *Paecilomyces lilacinus*

Kemisk klassificering: peptid

Kemisk formel: C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₃

Molekylvægt: 1217

Stabilitet:

Persistens:

Produktionsforhold/mængde: ved sure og neutrale forhold ingen eller ubetydelig produktion, under basiske forhold op til 213 ug/ml. Størst produktion ved ændring af morfologien til arthrokonidier (der ligeledes sker under basiske forhold)

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antibakteriel, antifungal, cytotoxisk

Antimikrobiel virkning: *Bacillus subtilis* 12.5, *Sarcina lutea* 0.78, *Pseudomonas aeruginosa* 100, *Micrococcus flavus* 1.56, *Staphylococcus aureus* 6.25, *Serratia marcescens* 0.098, *Candida albicans* 6.25, *Candida tropicalis* 50, *Saccharomyces cerevisiae* 50, *Cryptococcus neoformans* 1.56

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: tilhører den gruppe af mykotoksiner med størst oral toksicitet (hepatotoksicitet). Paecilotoxin A er lidt mere toksisk end paecilotoxin B. Begge - og sandsynligvis også de øvrige paecilotoxiner - virker som afkoblere af oxidativ phosphorylering, mitokondrierne.

Akut toksicitet: svulmende mitokondrier med øget respiration, leverforandringer (små fedt granula i levercellerne), død.

LD₅₀: 1.0 i.p., 5.4 o.

Referencer: Isogai et al. 1982 og 1984, Bérdy et al. 1982 (vol.XI, del 1) og 1985 (vol.XIII, del 2), Mikami et al. 1984, Sato et al. 1980 og 1991.

Paecilotoxin B

Systematisk navn: desmethyl analog af paecilotoxin A

Identisk med: leucinostatin B, 1907-II

CAS-nummer: 76663-52-0

Producerende organismer: *Paecilomyces lilacinus*

Kemisk klassificering: peptid

Kemisk formel: C₆₁H₁₀₉N₁₁O₁₃

Molekylvægt: 1203

Stabilitet:

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antibakteriel, antifungal, cytotoxisk

Antimikrobiel virkning: *Bacillus subtilis* 6.25, *Sarcina lutea* 0.78, *Pseudomonas aeruginosa* 100, *Micrococcus flavus* 0.78, *Staphylococcus aureus* 3.125, *Serratia marcescens* 0.098, *Candida albicans* 6.25, *Candida tropicalis* 12.5, *Saccharomyces cerevisiae* 50, *Cryptococcus neoformans* 0.78, *Trichophyton rubrum* 1.56, *Sporotrichum schenkii* 0.78, *Helminthosporium oryzae* 25, *Alternaria kikuchiana* 0.78, *Cladosporium fulvum* 12.5

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: tilhører den gruppe af mykotoksiner med størst oral toksicitet (hepatotoksicitet). Paecilotoxin A er lidt mere toksisk end paecilotoxin B. Begge - og sandsynligvis også de øvrige paecilotoxiner - virker som afkoblere af oxidativ phosphorylering, mitokondrierne.

Akut toksicitet: svulmende mitokondrier med øget respiration, leverforandringer (små fedt granula i levercellerne), død.

LD₅₀: 1.8 i.p., 6.4 o.

Referencer: Bérdy et al. 1982 (vol.XI, del 1) og 1985 (vol.XIII, del 2), Mori et al. 1983, Mikami et al. 1984, Sato et al. 1980 og 1991.

Paecilotoxin C

Systematisk navn: 9-(N-(2-amino-1-methylethyl)-beta-alaninamid)-leucinostatin A

Identisk med: leucinostatin C

CAS-nummer: 110483-88-0

Producerende organismer: *Paecilomyces lilacinus*

Kemisk klassificering: peptid

Kemisk formel: C₆₀H₁₀₇N₁₁O₁₃

Molekylvægt: 1157

Stabilitet:

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet:
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger: se paecilotoxin A
Referencer: Mikami et al. 1989

Paecilotoxin D

Identisk med: leucinostatin D
CAS-nummer:
Producerende organismer: *Paecilomyces lilacinus*
Kemisk klassificering: peptid
Kemisk formel: $C_{59}H_{105}N_{11}O_{11}$
Molekylvægt: 1143
Stabilitet:
Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet:
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger: se paecilotoxin A
Referencer: Mikami et al. 1989

Paecilotoxin H

Systematisk navn: 2-L-leucin-leucinostatin A
Identisk med: leucinostatin H, paecilotoxin E
CAS-nummer: 109539-58-4
Producerende organismer: *Paecilomyces lilacinus*
Kemisk klassificering: peptid
Kemisk formel: $C_{57}H_{103}N_{11}O_{12}$
Molekylvægt: 1133
Stabilitet:
Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet:
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger: se paecilotoxin A
Referencer: Mikami et al. 1989

Paecilotoxin K

Systematisk navn: N(9)-oxid-leucinostatin A
Identisk med: leucinostatin K, paecilotoxin F
CAS-nummer: 109539-57-3
Producerende organismer: *Paecilomyces lilacinus*
Kemisk klassificering: peptid
Kemisk formel: $C_{62}H_{111}N_{11}O_{14}$
Molekylvægt: 1233
Stabilitet:

Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet:
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger: se paecilotoxin A
Referencer: Mikami et al. 1989

Penicillic acid

Systematisk navn: 3-methoxy-5-methyl-4-oxo-2,5-hexadienoic acid

Identisk med:
CAS-nummer: 90-65-3
Producerende organismer: *Paecilomyces lilacinus*
Kemisk klassificering: lakton
Kemisk formel: $C_8H_{10}O_4$
Molekylvægt: 170
Stabilitet: varmestabilt, stabilt under sure og basiske forhold (stabilt ved opvarmning til 100°C ved pH 2 og pH 9.5)
Persistens:
Produktionsforhold/mængde: produceres ved temperaturer mellem 1°C og 35°C, optimal produktion ved lave temperaturer (1-15°C), høje temperaturer gennem længere tid hæmmer produktionen fuldstændigt
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet: antibakteriel, antiviral, cytotoxisk, fytotoxisk
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger: hæmmer DNA, RNA og protein syntese, hæmmer enzymer med SH-grupper, inducerer irreversible enkeltstrengede og dobbeltstrengede DNA brud, hæmmer celledelinger, mutagen aktivitet, kræftfremkaldende (og samtidig antitumor aktivitet) og fosterskadende (dog kun konstateret i doser der er meget toksiske overfor moderen). Der er vist synergistisk effekt ved samtidig tilstedeværelse af andre mykotoksiner, som f.eks. patulin og ochratoxin A (histologiske læsioner, øget dødelighed).
Kræftfremkaldende evne: dosis på 0,1 mg/kg s.c. aktiverer tumordannelse ved injektion to gange ugentligt i 52 uger.
Antitumor aktivitet overfor Ehrlich ascit carcinoma (mus), leukemia SN-36 (mus).
Akut toksicitet: læsioner i lever, nyrer og lunger, neurotoksicitet. Mus dør ved kraftige kramper ("digitalis-lignende symptomer") ved 750 mg/kg i.v..
LD₅₀: 110 s.c., 250 i.v., 530-600 o.
Referencer: Wilson 1976, Ciegler & Lindensfelder 1979, Salunkhe et al. 1980, Cole & Cox 1981, Hood & Szczech 1983, Palmgren & Ciegler 1983, Chan et al. 1984, Ergot & Teuber 1984, Kubena et al.

1984, Bétina 1989 og 1989b, Dalvi 1991, Pitt & Leistner 1991, Terao & Ohtsubo 1991, Wannemacher et al. 1991

Phospholipase C

Systematisk navn:

Identisk med: lecithinase, lipophosphodiesterase I

CAS-nummer: 9001-86-9

Producerende organismer: *Bacillus thuringiensis*

Kemisk klassificering: protein, enzym

Kemisk formel:

Molekylvægt:

Stabilitet: termolabilt

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær: extracellulær

Biologisk aktivitet: insekticidal, cytotoxisk, lægemiddel

Antimikrobiel virkning:

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: hæmmer cellevækst, bevirker cellulære deformationer, fibroblaster bliver globulære og svulmer op, lysozymers antal øges og der udvikles vakuoler i cellerne. Antitumoral aktivitet overfor Spinocellulær carcinoma, IC-Sofia carcinoma cellelinie, Sarcoma 180 ascit (hamster), KB human epidermis carcinoma.

Referencer: Krieg & Lysenko 1979, Sarafov et al. 1992, Tanada & Kaya 1993

Roseophilin

Systematisk navn:

Identisk med:

CAS-nummer:

Producerende organismer: *Streptomyces griseoviridis*

Kemisk klassificering: ? (indeholder pyrrol- og furan grupper)

Kemisk formel: $C_{27}H_{33}ClN_2O_2$

Molekylvægt: 452

Stabilitet:

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: cytotoxisk

Antimikrobiel virkning:

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: Antitumoral aktivitet overfor K562 human erythroid leukæmi celler (IC₅₀: 0.34 µM), KB human epidermis carcinoma celler (IC₅₀: 0.88 µM).

Referencer: Hayakawa et al. 1992

Safracin A

Systematisk navn: 2-amino-N-(6,7,9,10,13,14,

14a,15-octahydro-1-hydroxy-2,11-dimethoxy-3,12, 16-trimethyl-10,13-dioxo-6,15-imino-5H-isoquino(3,2-b) (3)benzazocin-9-yl)-

methyl)-propanamide

Identisk med: Y-16482-beta, Y-16760, quinonamine B.

CAS-nummer: 87578-98-1

Producerende organismer: *Pseudomonas fluorescens*

Kemisk klassificering: benzoquinon derivat, saframycin type

Kemisk formel: $C_{28}H_{36}N_4O_6$

Molekylvægt: 524

Stabilitet:

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antibakteriel, cytotoxisk, lægemiddel

Antimikrobiel virkning: *Staphylococcus aureus* 0.2, *Streptococcus pyogenes* 0.2, *Bacillus subtilis* 0.2, *Escherichia coli* 0.78, *Salmonella typhosa* 0.2, *Shigella flexneri* 0.2, *Klebsiella pneumoniae* 0.2, *Proteus vulgaris* 3.13, *Pseudomonas aeruginosa* 25, *Serratia marcescens* 0.78

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: Antitumoral aktivitet overfor L1210 lymfe leukæmi celler (mus), P388 lymfe leukæmi celler (mus), CA carcinoma, B16 melanoma, IMC carcinoma (mus), Lewis lunge carcinoma (mus).

LD₅₀: 70 i.p., 445 o.

Referencer: Ikeda et al. 1983, Bérdy et al. 1985 (vol. XIII, del 2), Okumoto et al. 1985

Safracin B

Systematisk navn: 2-amino-N-(6,7,9,10,13,14, 14a,15-octahydro-1,7-dihydroxy-2,11-dimethoxy-3,12,16-trimethyl-10,13-dioxo-6,15-imino-5H-isoquino(3,2-b) (3)benzazocin-9-yl)-methyl)-propanamide

Identisk med: Y-16482-alpha, Y-16601, EM-5519, quinonamine B

CAS-nummer: 87578-99-2

Producerende organismer: *Pseudomonas fluorescens*

Kemisk klassificering: benzoquinon derivat, saframycin type

Kemisk formel: $C_{28}H_{36}N_4O_7$

Molekylvægt: 540

Stabilitet: stabilt under basiske forhold, ustabilt under sure forhold

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antibakteriel, cytotoxisk, lægemiddel

Antimikrobiel virkning: *Staphylococcus aureus* 6.25, *Streptococcus pyogenes* 0.2, *Bacillus subtilis* 3.13, *Escherichia coli* 25, *Salmonella typhosa* 3.13, *Shigella flexneri* 1.56, *Klebsiella pneumoniae* 1.56, *Proteus vulgaris* 50, *Pseudomonas aeruginosa* 100, *Serratia marcescens* 25

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: mere toksisk og væsentligt lavere effektive

doser (ED₅₀ værdier) end safracin A.

Antitumoral aktivitet overfor L1210 lymfe leukæmi celler (mus), P388 lymfe leukæmi celler (mus), CA carcinoma, B16 melanoma, IMC carcinoma (mus), Lewis lunge carcinoma (mus).

LD₅₀: 3.54 i.p.

Referencer: Ikeda et al. 1983, Bérdy et al. 1985 (vol.XIII, del 2), Okumoto et al. 1985

Thuringiolysin O

Systematisk navn:

Identisk med:

CAS-nummer:

Producerende organismer: *Bacillus thuringiensis*

Kemisk klassificering: protein, cytolysin

Kemisk formel:

Molekylvægt: 47.000

Stabilitet:

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet:

Antimikrobiel virkning:

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: egenskaber som andre klassiske antigen relaterede cholesterol bindende cytolysiner.

LD₅₀: 0.2-0.3

Referencer: Alouf & Geoffrey 1991, Tanada & Kaya 1993

Viridin

Systematisk navn: 1,7,8,11b-tetrahydro-1-hydroxy-2-methoxy-11b-methyl-(1S-(1alfa,2alfa,11balfa))-cyclopenta(7,8)phenanthro(10,1-bc)furan-3,6,9(2H)-trione

Identisk med:

CAS-nummer: 3306-52-3

Producerende organismer: *Gliocladium virens*

Kemisk klassificering: steroid analog

Kemisk formel: C₂₀H₁₆O₆

Molekylvægt: 352

Stabilitet: termolabilt, stabilt under sure forhold, ustabil under basiske forhold (omdannes nemt til viridiol)

Persistens:

Produktionsforhold/mængde:

Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antibakteriel, antifungal, fytotoksisk

Antimikrobiel virkning: *Botrytis allii* 0.005, fungi 0.006

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger:

Referencer: Bérdy et al. 1981 (vol.VI), Fravel 1988

Viridiol

Systematisk navn: 1,2,3,7,8,11b-hexahydro-1,3-dihydroxy-2-

methoxy-11b-methyl-(1S-(1alfa,2alfa,3alfa,11balfa)cyclopenta(7,8)p-
henanthro (10,1-bc)furan-6,9-dione
Identisk med: dihydroviridin
CAS-nummer: 23820-80-6
Producerende organismer: *Gliocladium virens*
Kemisk klassificering: steroid analog
Kemisk formel: $C_{20}H_{18}O_6$
Molekylvægt: 354
Stabilitet: ustabilt under basiske forhold
Persistens: meget ustabilt i jord (kan ikke bruges som herbicid)
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet: fytotoksisk
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger: fytotoksicitet: nekrose på følsomme planter, nye skud dør (enkimpladede arter er ikke følsomme)
Referencer: Bérdy et al. 1981, Howell & Stipanovic 1984, Fravel 1988, Jones et al. 1988

Y-9569

Systematisk navn:
Identisk med:
CAS-nummer: 57034-85-2
Producerende organismer: *Pseudomonas fluorescens*
Kemisk klassificering:
Kemisk formel:
Molekylvægt:
Stabilitet:
Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:
Biologisk aktivitet: antibakteriel, cytotoksisk, lægemiddel
Antimikrobiel virkning:
Virkning på nytteorganismer:
Restkonc. i/på produkter:
Toksicitetsoplysninger: LD₅₀: 250 i.v.
Referencer: Bérdy et al. 1981 (vol.VII)

2.4-diacetyl-
phloroglucinol

Systematisk navn:
Identisk med: BN-68, 31-II
CAS-nummer:
Producerende organismer: *Pseudomonas fluorescens*, *P. putida*
Kemisk klassificering: benzen derivat
Kemisk formel: $C_{10}H_{10}O_5$
Molekylvægt: 210
Stabilitet: stabilt under sure forhold, ustabilt under basiske
Persistens:
Produktionsforhold/mængde:
Intra/extracellulær:

Biologisk aktivitet: antibakteriel, antifungal

Antimikrobiel virkning: *Bacillus subtilis* 1.56, *Sarcina lutea* 1.56, *Staphylococcus aureus* 0.78, *Proteus vulgaris* 6.25, *Mycobacterium* sp. 6.25, *Candida albicans* 100

Virkning på nytteorganismer:

Restkonc. i/på produkter:

Toksicitetsoplysninger: LD₅₀: 62.5 s.c., 150 i.p.

Referencer: Bérdy et al. 1981 (vol.VI)

5 Diskussion af miljømæssige konsekvenser af spredning af toksiske sekundære metabolitter

Følgende er en generel diskussion, hvor der peges på mulige miljømæssige og sundhedsmæssige konsekvenser, der kan være forbundet med en eventuel spredning af toksiske sekundære metabolitter i forbindelse med anvendelsen af mikrobiologiske plantebeskyttelsesmidler.

Nogle af de kendte metabolitter fra mikroorganismer er toksiske og kan potentielt have miljø- og sundhedsmæssige effekter pga. metabolitternes egenskaber som f.eks. cytotoksicitet, kræftfremkaldende evne, mutagen evne, fosterskadende evne m.m. (se biologiske og biokemiske aktiviteter kap. 2, s. 15 og kap. 4, liste 2). I godkendelsessammenhæng er man på grund af sådanne egenskaber opmærksom på metabolitterne hos de aktuelle mikroorganismer. Denne rapport er skrevet til perspektivering af denne problemstilling og er ikke et komplet opslagsværk.

Analyse af toksiske metabolitter som led i den miljømæssige og sundhedsmæssige risikoanalyse af mikrobiologiske plantebeskyttelsesmidler forud for godkendelse er kun en lille del i en større mængde af data, som skal sammenholdes. Hvorvidt anvendelsen af mikroorganismer, der kan producere toksiske metabolitter, i plantebeskyttelsesmidler kan have u hensigtsmæssige konsekvenser for miljøet eller for sundheden, afhænger af i hvilket omfang, miljøet udsættes for metabolitterne. Effekten afhænger derfor især af spredning af metabolitterne og disses persistens i miljøet.

Spredningen af sekundære metabolitter afhænger af den producerende organismes økologi, anvendelsesmåden for plantebeskyttelsesmidlet, tilstedeværelsen af metabolitterne intra- eller extracellulært og metabolitternes stabilitet og persistens. Det er derfor vigtigt at sammenholde viden om metabolitterne og deres toksiske egenskaber med den producerende organismes økologi (værtsspektrum, overlevelse, vækst, reproduktion, naturlige udbredelse og spredning) og anvendelsesmåden for plantebeskyttelsesmidlet.

Anvendelsesmåden for det mikrobiologiske plantebeskyttelsesmiddel er af væsentlig betydning for, hvorvidt der eksisterer mulighed for en effekt af metabolitterne, idet anvendelsesmåden influerer på

spredningen og persistensen af disse. Eksempelvis er der forskel på, om plantebeskyttelsesmidlet anvendes som frøbejdsemiddel eller som en efter høst behandling, eksempelvis overfladebeskyttelse af frugter.

På baggrund af rapporten har det været muligt at trække forskellige aspekter vedrørende metabolitproduktionen frem.

Generelt er viden på området begrænset. Selv for de bedst beskrevne sekundære metabolitter mangler der oplysninger vedrørende metabolitternes produktionsforhold og -mængde og deres stabilitet og persistens i jord, luft og vand og dermed risiko for uønsket spredning udenfor mikroorganismene. Områder som metabolitternes virkning på ikke-målorganismer er stort set ikke beskrevet i litteraturen i et omfang, som kan bruges i forbindelse med en vurdering af de mulige miljømæssige og sundhedsmæssige konsekvenser af de toksiske sekundære metabolitter (se kap. 4, liste 2). Dertil kommer, at der i ofte litteraturen findes uenighed og uoverensstemmelser mht. artsidentifikationer af den producerende organisme og navngivningen af metabolitterne (se kap. 1, s. 18).

En række af metabolitterne hos mikroorganismene besidder egenskaber med indflydelse på en eller flere biologiske og biokemiske aktiviteter (se kap. 2, s. 15, kap. 3, liste 1 og kap. 4, liste 2). Der er dog i mange tilfælde mangel på viden vedrørende indflydelsen på de biologiske og biokemiske aktiviteter, idet det kræver et omfattende kendskab til metabolitterne i meget forskelligartede sammenhænge. Man har klassificeret de fleste af de undersøgte metabolitter efter kemisk struktur. Muligheden for med den nuværende viden at anvende en sådan klassificering direkte til forudsigelse af egenskaber og toksicitet af metabolitterne er begrænset. Som det fremgår af eksemplerne i kap. 2, s. 16, kan "små" variationer i den kemiske struktur mellem meget nært belægte metabolitter medføre store forskelle i toksicitet og biologisk aktivitet. Uden at have klarlagt hvilke kemiske enheder, der har betydning for den biologiske aktivitet, kan man derfor ikke alene ud fra gruppe-placeringen af en sekundær metabolit udtale sig om metabolittens toksicitet og biologiske aktivitet.

Indenfor slægter, arter og stammer af mikroorganismer findes stor variation i produktion af sekundære metabolitter. Der findes også store variationer indenfor arten mht. produktion, som kan variere fra ikke-detekterbar til høje værdier. Det betyder, at langt fra alle isolater af samme art producerer toksiner. Undersøgellesdata er oftest ikke tilstrækkelige til at afgøre, hvornår ikke-producerende isolater mangler det genetiske potentiale eller ikke udtrykker det (se kap. 2, s. 17). Mange stammer kan ydermere være ustabile under subkultivering eller opformering i laboratoriet, hvilket kan medføre æn-

dringer i produktion af sekundære metabolitter, evt. fuldstændigt tab af evne til at producere en eller flere metabolitter.

Udover at der kun er få eksempler på viden om metabolitproduktion under realistiske forhold (se f.eks. gliotoxin, liste 2), kan det være svært at vurdere hvor store mængder, der produceres for en given mængde af mikroorganismer, og igen er totalproduktionen afhængig af den producerende organismes økologi. Er metabolitterne tilstede extracellulært, vil de sandsynligvis i de fleste tilfælde befinde sig tæt ved den producerende organisme og derefter nedbrydes. De fleste af de undersøgte metabolitter er enten forholdsvis ustabile under naturlige forhold (jord, vand) eller vil i en vis udstrækning aktivt blive nedbrudt i jorden af andre mikroorganismer. Mange metabolitter er vanskelige at detektere i jord evt. pga. lave koncentrationer.

Udover metabolitters mulige miljømæssige konsekvenser i forbindelse med anvendelsen af mikrobiologiske plantebeskyttelsesmidler er det også væsentligt at se på, hvorvidt mikroorganismers produktion af toksiske metabolitter har sundhedsmæssige konsekvenser i forbindelse med produktion og håndtering af plantebeskyttelsesmidler samt sundhedsmæssige konsekvenser i forbindelse med det færdige produkt.

Der har ikke i litteraturen været oplysninger med hensyn til restkoncentrationer i/på produkter, hvilket kunne have sundhedsmæssige konsekvenser. Visse af de beskrevne metabolitter kendes som mykotoksiner fra f.eks. foder, men i disse tilfælde har de producerende organismer været andre end de mikrobiologiske bekæmpelsesorganismer behandlet i denne rapport. Man må antage, at tilstedeværelse af metabolitterne som restkoncentrationer i/på produkter primært afhænger af anvendelsesmåden for plantebeskyttelsesmidlet, den producerende organismes økologi og af metabolittens stabilitet, persistens og spredning i jord, luft og vand.

Oplysninger om effekter ved inhalation og hudkontakt vil særligt være af betydning for risikovurderinger i forbindelse med produktion og håndtering af de mikrobiologiske plantebeskyttelsesmidler. Det har ikke været muligt i litteraturen at finde oplysninger om sådanne effekter for metabolitterne i liste 1 og 2.

Mikroorganismers produktion af flygtige sekundære metabolitter er et meget lidt undersøgt område. Den sparsomme viden om dette bl.a. i forbindelse med allergi indikerer, at det kan være et problem. Derfor vil større viden kunne være relevant i forbindelse med risikovurderinger ved produktion og håndtering af mikrobiologiske plantebeskyttelsesmidler.

Som det fremgår af ovenstående er det meget vanskeligt at fremkomme med andet end meget generelle aspekter mht. miljømæssige og sundhedsmæssige konsekvenser, fordi omstændighederne ved brug af mikrobiologiske plantebeskyttelsesmidler er så forskelligartede fra sag til sag. Organismens biologiske egenskaber og anvendelsesmåden for plantebeskyttelsesmidlet vil sandsynligvis i de fleste tilfælde være afgørende for, om der reelt eksisterer en risiko ved anvendelsen af et mikrobiologisk plantebeskyttelsesmiddel, idet disse er afgørende for risikoen for spredning af og risikoen for kontakt med eventuelle toksiske metabolitter. Dog kan der være organismer, der har potentiale til at producere så toksiske metabolitter, at man alene på den baggrund ikke ønsker at anvende pågældende mikroorganismer eller kun kan godkende dem til bestemte formål. Et eksempel på en sådan mikroorganisme er den insektpatogene svamp *Paecilomyces lilacinus*, der kan producere pae-cilotoxiner (=leucinostatiner). Disse toksiner tilhører den gruppe af mykotoksiner med størst oral toksicitet (se liste 2).

Appendix

Database-søgeprofiler

Bla. følgende søge-profiler har dannet baggrund for litteratur anvendt primært til udarbejdelse af liste 1 i denne rapport. Profilerne er anvendt på databaserne Biosis, Biological Abstracts, Commonwealth Agricultural Bureau Abstracts, Agris og Agricola.

No. Records Request

		Searches below are from: A:SEARCH.HIS
2:	149	AGROBACTERIUM
3:	6	RADIOBACTER
4:	6	AGROBACTERIUM RADIOBACTER
5:	2773	SECONDARY
6:	2297	METABOLITE?
7:	5731	COMPOUND?
8:	1248	TOXIN?
9:	1788	TOXICOLOGY
10:	0	ANTIBIOTIC?OR
11:	100	MYCOTOXIN?
12:	8425	(SECONDARY METABOLITE?) or COMPOUND? or TOXIN? or TOXICOLOGY or (ANTIBIOTIC?OR MYCO- TOXIN?)
13:	2773	SECONDARY
14:	2297	METABOLITE?
15:	5731	COMPOUND?
16:	1248	TOXIN?
17:	1788	TOXICOLOGY
18:	1728	ANTIBIOTIC?
19:	100	MYCOTOXIN?
20:	9992	(SECONDARY METABOLITE?) or COMPOUND? or TOXIN? or TOXICOLOGY or ANTIBIOTIC? or MYCO- TOXIN?
21:	149	AGROBACTERIUM
22:	6	RADIOBACTER
23:	0	(AGROBACTERIUM RADIOBACTER) and #20
24:	749	BACILLUS
25:	0	MORITAI
26:	0	(BACILLUS MORITAI) and #20
27:	749	BACILLUS
28:	1	POPILLIAE
29:	0	(BACILLUS POPILLIAE) and #20
30:	749	BACILLUS
31:	108	THURINGIENSIS

32:	314	SUBTILIS
33:	35	SPHAERICUS
34:	68	BACILLUS and (THURINGIENSIS or SUBTILIS or SPHAERICUS) and #20
35:	59	ERWINIA
36:	14	HERBICOLA
37:	2	(ERWINIA HERBICOLA) and #20
38:	240	STREPTOMYCES
39:	0	GRISEOVIRIDIS
40:	0	(STREPTOMYCES GRISEOVIRIDIS) and #20
41:	854	PSEUDOMONAS
42:	56	SYRINGAE
43:	60	FLUORESCENS
44:	79	PUTIDA
45:	36	PSEUDOMONAS and (SYRINGAE or FLUORESCENS or PUTIDA) and #20
46:	0	ASCHERSONIA
47:	0	ALEYRODIS
48:	0	(ASCHERSONIA ALEYRODIS) and #20
49:	0	ARTHROBOTHRYS
50:	11	IRREGULARIS
51:	0	(ARTHROBOTHRYS IRREGULARIS) and #20
52:	0	AMPELOMYCES
53:	0	QUISQUALIS
54:	0	(AMPELOMYCES QUISQUALIS) and #20
55:	0	ARTHROBOTRYIS-IRREGULARIS
56:	0	#55 and #20
57:	0	ALTENARIA
58:	3	CASSIAE
59:	0	(ALTENARIA CASSIAE) and #20
60:	0	ALTERNARIA-CASSIAE
61:	0	#60 and #20
62:	24	BEAUVERIA
63:	20	BASSIANA
64:	0	BRONGIARTII
65:	1	BEAUVERIA and (BASSIANA or BRONGIARTII) and #20
66:	0	BEAUVERIA-BRONGNIARTII
67:	0	#66 and #20
68:	30	CERCOSPORA
69:	0	RODMANII
70:	0	(CERCOSPORA RODMANII) and #20
71:	59	COLLETOTRICHUM
72:	18	GLOEOSPORIOIDES
73:	3	(COLLETOTRICHUM GLOEOSPORIOIDES) and #20
74:	4	ENDOTHIA
75:	32	PARASITICA
76:	0	(ENDOTHIA PARASITICA) and #20
77:	38	ENTOMOPHAGA

78: 1 MAIMAIGA
79: 0 (ENTOMOPHAGA MAIMAIGA) and #20
80: 259 FUSARIUM
81: 4 LATERITIUM
82: 0 (FUSARIUM LATERITIUM) and #20
83: 12 GLIOCLADIUM
84: 20 VIRENS
85: 14 ROSEUM
86: 1 GLIOCLADIUM and (VIRENS or ROSEUM) and #20
87: 1 LAGENIDIUM
88: 7 GIGANTEUM
89: 0 (LAGENIDIUM GIGANTEUM) and #20
90: 0 METARHIZIUM-ANISOPLIAEA
91: 0 #90 and #20
92: 1 NEOZYGITES
93: 0 NEOZYGITES and #20
94: 22 PAECILOMYCES
95: 8 LILACINUS
96: 0 FUMOSOROCEUS
97: 0 PAECILOMYCES and (LILACINUS or FUMOSOROCEUS) and #20
98: 0 PAECILOMYCES-FUMOSOROSEUS
99: 0 PAECILOMYCES-FUMOSOROSEUS-VAR-BEIJINGENSIS
100: 0 #98 or #99
101: 0 #100 and #20
102: 3 PENIOPHORA
103: 29 GIGANTEA
104: 0 (PENIOPHORA GIGANTEA) and #20
105: 102 PHYTOPHTHORA
106: 2 PALMIVORA
107: 0 (PHYTOPHTHORA PALMIVORA) and #20
108: 0 SPIRODESMIUM
109: 1 SCLEROTIVORUM
110: 0 (SPIRODESMIUM SCLEROTIVORUM) and #20
111: 1 #109
112: 3 SPORIDESMIUM
113: 1 SCLEROTIVORUM
114: 0 (SPORIDESMIUM SCLEROTIVORUM) and #20
115: 108 TRICHODERMA
116: 33 VIRIDE
117: 21 HARZIANUM
118: 4 POLYSPORUM
119: 7 TRICHODERMA and (VIRIDE or HARZIANUM or POLYSPORUM) and #20
120: 56 VERTICILLIUM
121: 9 LECANII
122: 0 (VERTICILLIUM LECANII) and #20

End of searches from: A:SEARCH.HIS

Bla. følgende søge-profiler har dannet baggrund for litteratur anvendt primært til udarbejdelse af liste 2 i denne rapport. Profilerne er anvendt på databaserne TOXALL (inkluderer TOXLINE og TOXLIT), RTECs og Biosis.

BASE COMMAND ACCEPTED FOR TX65;TOXALL;LAST-UPDATE=21.05.1993
 Use is subject to the terms of your user/customer agreement.
 Copyright 1993 by ACS, BIOSIS, ASHP, NLM.
 Details see Copyrules file.
 *** TOXALL includes TOXLINE and TOXLIT ***

```
t
29.00      10 FIND BASSIANOLID$
30.00      21 FT=BEAVERICIN
31.00       1 FIND BEAVEROL$
37.00      21 FT=OOSPOREIN
38.00       1 FT=TENELLIN
118.00     13 CR=64763-82-2
119.00     14 FIND 29 OR 118
120.00      0 DUPLICATES IN S= 119.00 (OUTPUT ONLY)
121.00     14 UNIQUE      IN S=119.00
122.00     25 FIND CR=26048-05-5 OR 30
123.00     10 DUPLICATES IN S= 122.00 (OUTPUT ONLY)
124.00     17 UNIQUE      IN S=122.00
125.00      1 FIND 31 OR CR=62995-90-8
126.00    149 FIND BEAVERIA BASSIANA
129.00     14 FIND 126 AND TOXIN$
130.00      6 FIND 126 AND $TOXIN
131.00     16 FIND 129 TO 130
132.00      7 DUPLICATES IN S= 131.00 (OUTPUT ONLY)
133.00     10 UNIQUE      IN S=131.00
134.00     10 FIND 133 NOT (121;124;125;37;38)
****END OF TAB****
```

CNR=DKGNA003/QN=1421/RD=01.01.1965-08.06.1993/TX65/TOXALL
 COPYRIGHT: 1993 by ACS,BIOSIS,ASHP,NLM

```
-----
S: 137.00      41 CYCLOSPORIN
S: 142.00      65
-----
125.00    3714 FIND CYCLOSPORIN A
126.00    5383 CR=59865-13-3
127.00    6608 FIND 125 TO 126
129.00     456 FIND 127 AND REVIEW$
130.00     24 FIND CYCLOSPORIN C
131.00     33 CR=59787-61-0
132.00     43 FIND 130 TO 131
135.00     43 FIND 132
137.00     41 UNIQUE      IN S=135.00
138.04 1373541 PPS=TOXICOLOGY, GENERAL
139.00     164 FIND 129 AND 138
141.00     161 UNIQUE      IN S=139.00
142.00     65 FIND 141 AND PY>89
```

Litteraturliste

Aleo, M.D., R.D. Wyatt & R.G. Schnellmann (1991): Mitochondrial dysfunction is an early event in ochratoxin A but not oosporein toxicity to rat renal proximal tubules. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 107: 73-80.

Almassi, F., E. Ghisalberti & M.J. Narbey (1991): New antibiotics from strains of *Trichoderma harzianum*. *Journal of Natural Products*. 54 (2): 396-402.

Alouf, J.E. & J.H. Freer (1991): *Sourcebook of Bacterial Protein Toxins*. Academic Press.

Alouf, J.E. & C. Geoffroy (1991): Family of "sulphydryl-activated" cytolytic toxins. In: J.E. Alouf & J.H. Freer (eds): *Sourcebook of Bacterial Protein Toxins*. Academic Press.

Arai, T., Y. Mikami, K. Fukushima, T. Utsumi & K. Yasawa (1973): A new antibiotic, leucinostatin, derived from *Penicillium lilacinum*. *Journal of Antibiotics*. 25 (3): 157-161.

Arellano, F., C. Monka & P.F. Krupp (1991): Acute cyclosporin overdose. A review of present clinical experience. *Drug Safety*. 6 (4): 266-76.

Awni, W.M. (1992): Pharmacodynamic monitoring of cyclosporin. *Clinical Pharmacokinetics*. 23 (6): 428-48.

Ayer, S.W., B.G. Isaac, D.M. Krupa, K.E. Crosby, L.J. Letendre & R.J. Stonard (1989): Herbicidal compounds from micro-organisms. *Pesticide Science*. 27 (2): 221-3.

Baumann, L., A.H. Broadwell & P. Baumann (1988): Sequence analysis of the mosquitocidal toxin genes encoding 51,4- and 41,9-Kilodalton proteins from *Bacillus sphaericus* 2362 and 2297. *Journal of Bacteriology*. 170 (2): 2045-50.

Baumann, P., M.A. Clark, L. Baumann & A.H. Broadwell (1991): *Bacillus sphaericus* as a mosquito pathogen: Properties of the organism and its toxins. *Microbiological Reviews*. 55 (3): 425-36.

Baumann, P., B.M. Unterman, L. Baumann, A.H. Broadwell, S.J. Abbene & R.D. Bowditch (1985): Purification of the larvicidal toxin of *Bacillus sphaericus* and evidence for high-molecular-weight precursors. *Journal of Bacteriology*. 163 (2): 738-47.

Behling, R.A. & A.G. Fischer (1980): Formation of phenylalanylserine and cyclo-phenylalanylseryl by protoplasts of *Gliocladium virens*. The International Journal of Biochemistry. 11 (5): 457-8.

Bendtzen, K. & V. Andersen (1986): Immunterapi. In: G. Bendixen (ed): Basal og Klinisk Immunologi. FADL's Forlag.

Bengtson, G., K.W. Bøddeker, H.P. Hanssen & I. Urbasch (1992): Recovery of 6-pentyl-alpha-pyrone from *Trichoderma viride* culture medium by pervaporation. Biotechnology Techniques. 6 (1): 23-6.

Bennett, J.W. & E. Deutsch (1986): Genetics of mycotoxin biosynthesis. In: P.S. Steyn & R. Vleggaar (eds): Mycotoxins and Phycotoxins. Elsevier Science Publishers.

Bérdy, J. (1974): Recent developments of antibiotic research and classification of antibiotics according to chemical structures. Advanced Applied Microbiology. 18: 309-409.

Bérdy, J., A. Aszalos, M. Bostian & K.L. McNitt (1981): Handbook of Antibiotic Compounds. CRC Press.

Vol. I. Carbohydrate Antibiotics.

Vol. II. Macrocyclic Lactone (Lactam) Antibiotics.

Vol. III. Quinone and Similar Antibiotics.

Vol. IV., del 1. Amino Acid and Peptide Antibiotics.

Vol. IV., del 2. Peptolide and Macromolecular Antibiotics.

Vol. V. Heterocyclic Antibiotics.

Vol. VI. Alicyclic, Aromatic, and Aliphatic Antibiotics.

Vol. VII. Miscellaneous Antibiotics with Unknown Chemical Structure.

Vol. XI., del 1. Microbial Metabolites

Vol. XI., del 2. Microbial Metabolites

Vol. XIII., del 1. Microbial Metabolites. Supplemental Volumes.

Vol. XIII., del 2. Microbial Metabolites. Supplemental Volumes.

Vol. XIII., del 3. Microbial metabolites. Supplemental Volumes.

Bernardini, M., A. Carilli, G. Pacioni & B. Santurbano (1975): Isolation of beauvericin from *Paecilomyces fumosoroseus*. Phytochemistry. 14: 1865-70.

Betina, V. (1984a): Mycotoxins as secondary metabolites. In: V. Betina (ed): Mycotoxins - Production, Isolation, Separation and Purification. Developments in Food Science. Vol. 8. Elsevier Science Publishers.

Betina, V. (1984b): Biological effects of mycotoxins. In: V. Betina (ed): Mycotoxins - Production, Isolation, Separation and Purification. Developments in Food Science. Vol. 8. Elsevier Science Publishers.

Betina, V. (1984c): Cytochalasans. In: V. Betina (ed): Mycotoxins -

Production, Isolation, Separation and Purification. Developments in Food Science. Vol. 8. Elsevier Science Publishers.

Betina, V. (1989a): Mycotoxins. Chemical, Biological and Environmental Aspects. Bioactive Molecules. Vol. 9. Elsevier Science Publishers.

Betina, V. (1989b): Structure-activity relationships among mycotoxins. Chemical and Biological Interactions. 71: 105-46.

Betina, V., M. Liskova, S. Betina & V. Frank (1989): Growth, differentiation and secondary metabolites of colour mutants of *Trichoderma viride*. Folia Microbiologica. 34 (3): 252-60.

Blight, M.M. & F. Grove (1986): Viridin. Part 8. Structure of the analogues virone and wortmannolone. Journal of the Chemical Society Perkin Transactions I. 1986 (7): 1317-22.

Bodo, B., S. Rebuffat & M. El Hajji (1985): Structure of Trichorzianine A IIIc, an antifungal peptide from *Trichoderma harzianum*. Journal of the American Chemical Society. 107: 6011-7.

Boheim, G., G. Irmscher & G. Jung (1978): Trichotoxin A40, a new membrane-exciting peptide. Part B. Voltage-dependent pore formation in bilayer lipid membranes and comparison with other alamethicin analogues. Biochimica et Biophysica Acta. 507: 485-506.

Brewer, D., F.G. Mason & A. Taylor (1987): The production of alamethicins by *Trichoderma spp.*. Canadian Journal of Microbiology. 7 (33): 619-25.

Brisbane, P.G., L.J. Jank, M.E. Tata & R.F.O. Warren (1987): Revised structure for the phenazine antibiotic from *Pseudomonas fluorescens* 2-79 (NRRL B-15132). Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 31 (12): 1967-71.

Brousseau, R. & L. Masson (1988): *Bacillus thuringiensis* insecticidal crystal toxins: gene structure and mode of action. Biotechnology Advances. 6: 697-724.

Brown, T.P., O.J. Fletcher, O. Osuna & R.D. Wyatt (1987): Microscopic and ultrastructural renal pathology of oosporein-induced toxicosis in broiler chicks. Avian Diseases. 31: 868-77.

Brückner, H., W.A. König, M. Aydin & G. Jung (1985): Trichotoxin A40. Purification by counter-current distribution and sequencing of isolated fragments. Biochimica et Biophysica Acta. 827: 51-62.

Buchwaldt, L. & H. Green (1992): Phytotoxicity of destruxin B and its possible role in the pathogenesis of *Alternaria brassicae*. Plant

Pathology. 41: 55-63.

Buchwaldt, L. & J.S. Jensen (1991): HPLC purification of destruxins produced by *Alternaria brassicae* in culture and leaves of *Brassica napus*. *Phytochemistry*. 30 (7): 2311-16.

Capobianco, J.O., C.C. Doran & R.C. Goldman (1989): Mechanism of mupirocin transport into sensitive and resistant bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 33 (2): 156-63.

Carling, R.W., J.S. Clark, A.B. Holmes & D. Sartor (1992): Synthesis of medium ring ethers. Part 3. Disproof of the proposed 2,8-disubstituted oxocane structure for gloeosporone. Synthesis of pseudo-gloeosporone. *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 1*. 1992 (1): 95-101.

Cerenius, L., P.O. Thörnquist, A. Vey, M.W. Johansson & K. Söderhäll (1990): The effect of the fungal toxin destruxin E on isolated crayfish haemocytes. *Journal of Insect Physiology*. 36 (10): 785-9.

Chan, P.K., A.W. Hayes, M.Y. Siraj & E.F. Meydrech (1984): Pharmacokinetics of the mycotoxin penicillic acid in male mice: absorption, distribution, excretion and kinetics. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 73: 195-203.

Chu, F.S. (1991): Detection and determination of mycotoxins. In: R.P. Sharma & D.K. Salunkhe (eds): *Mycotoxins and Phytoalexins*. CRC Press.

Cieglen, A. & L.A. Lindenfelder (1977): Penicillic acid production in submerged culture. Abstracts of the Annual Meeting of the American Society for Microbiology. pg. 248.

Claydon, N., M. Allan, J.R. Hanson & G. Avent (1987): Antifungal alkyl pyrones of *Trichoderma harzianum*. *Transactions of the British Mycological Society*. 88 (4): 503-13.

Cole, R.J. (1984): Screening for mycotoxins and toxin-producing fungi. In: V. Betina (ed): *Mycotoxins - Production, Isolation, separation and Purification*. Elsevier Science Publishers.

Cole, R.J. & R.H. Cox (1981): Handbook of Toxic Fungal Metabolites. Academic Press.

Collins, R.P. & A.F. Halim (1972): Characterization of the major aroma constituent of the fungus *Trichoderma viride* (Pers.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 20 (2): 437-9.

Curtler, H.G. (1991): Phytotoxins of microbial origin. In: R.F. Keeler & A.T. Tu (eds): *Toxicology of Plant and Fungal Compounds*.

Dalvi, R.R. (1991): Miscellaneous mycotoxins. In: R.P. Sharma & D.K. Salunkhe (eds): *Mycotoxins and Phytoalexins*. CRC Press.

Davidson, E.W. (1986): Effects of *Bacillus sphaericus* 1593 and 2362 spore/crystal toxin on cultured mosquito cells. *Journal of Invertebrate Pathology*. 47: 21-31.

Davidson, E.W. & A.A. Yousten (1990): The mosquito larval toxin of *Bacillus sphaericus*. In: H. de Barjac & D.J. Sutherland (eds): *Bacterial Control of Mosquitoes and Blackflies. Biochemistry, Genetics & Applications of Bacillus thuringiensis israelensis and Bacillus sphaericus*.

Demain, A.L. (1992): Regulation of secondary metabolism. In: D.B. Finkelstein & C. Ball (eds): *Biotechnology of Filamentous Fungi*. Butterworth-Heinemann.

Dickinson, J.M. (1993): Microbial pyran-2-ones and dihydropyran-2-ones. *Natural Product Reports*. 10 (1): 71-98.

Dickinson, J.M., J.R. Hanson & P.B. Hitchcock (1989): Structure and biosynthesis of harzianopyridone, an antifungal metabolite of *Trichoderma harzianum*. *Journal of Chemical Society Perkin Transactions I*. 1989 (11): 1885-7.

Donnelly, D.M.X. & M.H. Sheridan (1986): Anthraquinones from *Trichoderma polysporum*. *Phytochemistry*. 25 (10): 2303-4.

Dreyfuss, M., E. Härri, H. Hoffmann, H. Kobel, W. Pache & H. Tschertter (1976): Cyclosporin A and C. New metabolites from *Trichoderma polysporum*. *European Journal of Applied Microbiology*. 3: 125-33.

Durbin, R.D. & T.F. Uchytel (1984): The role of intercellular fluid and bacterial isolate on the in vivo production of tabtoxin and tabtoxinine-beta-lactam. *Physiological Plant Pathology*. 24: 25-31.

Durbin, R.D. & T.F. Uchytel (1985): The role of zinc in regulating tabtoxin production. *Experientia*. 41: 136-7.

Edenborough, M.S. & R.B. Herbert (1988): Naturally occurring isocyanides. *Natural Products Reports*. 5 (3): 229-45.

El Hajji, M., S. Rebuffat, D. Lecommandeur & B. Bodo (1987): Isolation and sequence determination of trichorzianines A antifungal peptides from *Trichoderma harzianum*. *International Journal of Peptide & Protein Research*. 29 (2): 207-15.

Elsworth, J.F. & J.F. Grove (1977): Cyclodepsipeptides from *Beauveria bassiana* Bals. Part 1. Beauverolides H and I. Journal of the Chemical Society Perkin Transactions I. 1977 (6): 270-3.

Engel, G. & M. Teuber (1984): Patulin and other small lactones. In: V. Betina (ed): Mycotoxins - Production, Isolation, Separation and Purification. Elsevier Science Publishers.

Evidente, A., N.S. Jacobellis, A. Scopa & G. Surico (1991): Isolation of beta-phenyllactic acid related compounds from *Pseudomonas syringae*. Phytochemistry. 29 (5): 1491-97.

Favret, M.E. & A.A. Yousten (1989): Thuricin: the bacteriocin produced by *Bacillus thuringiensis*. Journal of Invertebrate Pathology. 53: 206-16.

Federici, B.A., P. Lüthy & J.E. Ibarra (1990): Parasporal body of *Bacillus thuringiensis israelensis*: structure, protein composition, and toxicity. In: H. de Barjac & D.J. Sutherland (eds): Bacterial Control of Mosquitoes and Blackflies. Biochemistry, Genetics & Applications of *Bacillus thuringiensis israelensis* and *Bacillus sphaericus*.

Folker-Hansen, P., J.C. Pedersen, N. Kroer, N.B. Hendriksen & B.M. Hansen (1993): Miljø-mæssig vurdering af mikrobiologiske plantebeskyttelsesmidler - Metoder. Miljøstyrelsen.

Fraternali, F. (1990): Restrained and unrestrained molecular dynamics simulations in the NVT ensemble of alamethicin. Biopolymers. 30 (11-12): 1083-99.

Fravel, D.R. (1988): Role of antibiosis in the biocontrol of plant diseases. Annual Review of Phytopathology. 26: 75-91.

Fuji, K., E. Fujita, Y. Takaishi, T. Fujita, I. Arita, M. Kamatsu & N. Hiratsuka (1978): New antibiotics, trichopolyns A and B: isolation and biological activity. Experientia. 34 (2): 237-9.

Fujita, T., A. Iida, S. Uesato, Y. Takaishi, T. Shingu, M. Saito & M. Morita (1988): Structural elucidation of trichosporin B Ia, IIIa, IIIc and V from *Trichoderma polysporum*. Journal of Antibiotics. 41 (6): 814-18.

Fujita, T., Y. Takaishi, Y. Takeda, T. Fujiyama & T. Nishi (1984): Fungal metabolites II. Structural elucidation of minor metabolites, valinotricin, cyclonerodiol oxide, and epicyclonerodiol oxide, from *Trichoderma polysporum*. Chemical & Pharmaceutical Bulletin. 32 (11): 4419-25.

Fujiwara, A., T. Okuda, S. Masuda, Y. Shiomi, C. Miyamoto, Y. Sekine, M. Tazoe & M. Fujiwara (1982): Fermentation, isolation and

characterization of isonitrile antibiotics. *Agricultural and Biological Chemistry*. 46 (7): 1803-9.

Gardner, W.A. & C.W. McCoy (1992): Insecticides and herbicides. In: D.B. Finkelstein & C. Ball (eds): *Biotechnology of Filamentous Fungi*. Butterworth-Heinemann.

German-Fattal, M. & A. German (1990): Evaluation in vitro de l'activité antimicrobienne de la fusefungine. *Annales Pharmaceutiques Francaises*. 48 (6): 295-305.

Gessmann, R., H. Brueckner & M. Kokkinidis (1991): Structural flexibility of AiB-containing peptides: the N-terminal tripeptide of trichotoxin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 174 (2): 878-84.

Ghisalberti, E.L. & K. Sivasithamparam (1991): Antifungal antibiotics produced by *Trichoderma* spp. *Soil Biology and Biochemistry*. 23 (11): 1011-20.

Gillespie, A.T. & N. Claydon (1989): The use of entomogenous fungi for pest control and the role of toxins in pathogenesis. *Pesticide Science*. 27 (2): 203-15.

Glasby, J.S. (1991): *Dictionary of Antibiotic-Producing Organisms*. Ellis Horwood Series in Pharmacological Sciences.

Greiner, M. & G. Winkelmann (1991): Fermentation and isolation of herbicolin A, a peptide antibiotic produced by *Erwinia herbicola* strain A 111. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 34: 565-9.

Gross, D.C. (1991): Molecular and genetic analysis of toxin production by pathovars of *Pseudomonas syringae*. *Annual Review of Phytopathology*. 29: 247-78.

Grove, J.F. (1980): Cyclodepsipeptides from *Beauveria bassiana*. Part 3. The isolation of beauverolides Ba, Ca, Ja and Ka. *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions I*. 1980 (12): 2868-80.

Grove, J.F. & M. Hosken (1975): The larvicidal activity of some 12,13-epoxytrichothec-9-enes. *Biochemical Pharmacology*. 24: 959-62.

Gupta, S., D.W. Roberts & J.A.A. Renwick (1989): Insecticidal cyclodepsipeptides from *Metarhizium anisopliae*. *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions I*. 1989 (12): 2347-57.

Hamill, R.L., C.E. Higgins, H.E. Boaz & M. Gorman (1969): The structure of beauvericin, a new depsipeptide antibiotic toxic to *Artemia salina*. *Tetrahedron Letters*. 49: 4255-8.

Hammond, S.M. & P.A. Lambert (1983): Antibiotics from fungi. In: R.F. Keeler & A. Tu (eds): Handbook of Natural Toxins. Volume 1. Plant and Fungal Toxins. Marcel Dekker, Inc.

Harrison, L., D.P. Teplow, M. Rinaldi & G. Strobel (1991): Pseudomycins, a family of novel peptides from *Pseudomonas syringae* possessing broad-spectrum antifungal activity. Journal of General Microbiology. 137 (12): 2857-65.

Hayakawa, Y., K. Hawakami & H. Seto (1992): Structure of a new antibiotic, roseophilin. Tetrahedron Letters. 33 (19): 2701-4.

Herbert, R.B. (1992): The biosynthesis of plant alkaloids and nitrogenous microbial metabolites. Natural Product Reports. 9 (6): 507-30.

Herbert, R.B. & A.R. Knaggs (1988): The biosynthesis of the antibiotic obafluorin from *p*-aminophenylalanine in *Pseudomonas fluorescens*. Tetrahedron Letters. 29 (48): 6353-6.

Herbert, R.B. & A.R. Knaggs (1992): Biosynthesis of the antibiotic obafluorin from *p*-aminophenylalanine and glycine (glyoxylate). Journal of the Chemical Society Perkin Transactions I. 1992 (1): 109-13.

Himeno, M. (1987): Mechanism of action of delta-endotoxin from *Bacillus thuringiensis*. Journal of Toxicology. Toxin Reviews. 6 (1): 45-71.

Hinton, J.F., T.A. Privett & G.E. Templeton (1989): Gloeosporone: A macrolide fungal self-inhibitor total synthesis and activity. Liebigs Annalen der Chemie. 1989 (12): 1233-40.

Hoerr, F.J. (1991): Poisons and toxins / mycotoxicoses. In: B.W. Calnek, H.J. Barnes, C.W. Beard, W.M. Reid & H.W. Yoder (eds): Diseases of Poultry. Wolfe Publishing Ltd.

Hood, R.D. & G.M. Szczech (1983): Teratogenicity of fungal toxins and fungal-produced antimicrobial agents. In: R.F. Keeler & A. Tu (eds): Handbook of Natural Toxins. Volume 1. Plant and Fungal Toxins. Marcel Dekker, Inc.

Howell, C.R. & R.D. Stipanovic (1979): Control of *Rhizoctonia solani* on cotton seedlings with *Pseudomonas fluorescens* and with an antibiotic produced by the bacterium. Phytopathology. 69 (5): 480-2.

Howell, C.R. & R.D. Stipanovic (1980): Suppression of *Pythium ultimum*-induced damping-off of cotton seedlings by *Pseudomonas fluorescens* and its antibiotic, pyoluteorin. Phytopathology. 70 (8): 712-5.

Howell, C.R. & R.D. Stipanovic (1983): Gliovirin, a new antibiotic from *Gliocladium virens*, and its role in the biological control of *Pythium ultimum*. Canadian Journal of Microbiology. 29: 321-4.

Howell, C.R. & R.D. Stipanovic (1984): Phytotoxicity to crop plants and herbicidal effects on weeds of viridin produced by *Gliocladium virens*. Phytopathology. 74 (11): 1346-9.

Howie, W.J. & T.V. Suslow (1991): Role of antibiotic biosynthesis in the inhibition of *Pythium ultimum* in the cotton spermosphere and rhizosphere by *Pseudomonas fluorescens*. Molecular Plant-Microbe Interactions. 4 (4): 393-9.

Huber, H.E. & P. Lüthy (1981): *Bacillus thuringiensis* delta-endotoxin: composition and activation. In: E.W. Davidson (ed): Pathogenesis of Invertebrate Microbial Diseases. Allanheld, Osmund Publishers.

Huxham, I.M., A.M. Lackie & N.J. McCorkindale (1989): Inhibitory effects of cyclodepsipeptides, destruxins, from the fungus *Metarhizium anisopliae*, on cellular immunity in insects. Journal of Insect Physiology. 35 (2): 97-105.

Iida, A., M. Okuda, S. Uesato, Y. Takaishi, T. Shingu, M. Morita & T. Fujita (1990a): Fungal metabolites. Part 3. Structural elucidation of antibiotic peptides, trichosporin B IIIb, IIIc, IVb, IVc, IVd, VIa and VIb, from *Trichoderma polysporum*. Application of fast atom bombardment mass spectrometry/ mass spectrometry to peptides containing a unique Aib-Pro peptide bond. Journal of the Chemical Society Perkin Transactions. 1990 (12): 3249-55.

Iida, A., S. Yoshimatsu, M. Sanekata & T. Fujita (1990b): Fungal metabolites IV. Synthesis of an antibiotic peptide, trichosporin B V, from *Trichoderma polysporum*. Chemical & Pharmaceutical Bulletin. 38 (11): 2997-3003.

Ikeda, Y., Y. Shimada, K. Honjo, T. Okumoto & T. Munakata (1983): Safracins, new antitumor antibiotics. III. Biological Activity. Journal of Antibiotics. 36 (10): 1290-4.

Irmscher, G., G. Bovermann, G. Boheim & G. Jung (1978): Trichotoxin A40, a new membrane-exciting peptide. Part A. Isolation, characterization and conformation. Biochimica et Biophysica Acta. 507: 470-84.

Ishigaki, Y., T. Sato, D. Song, K. Hayashi & T. Aoyagi (1992): Suppression of experimental autoimmune myasthenia gravis with new immunosuppressants: 15-deoxyspergualin and actinobolin. Journal of the Neurological Sciences. 112: 209-15.

Ishimaru, C.A., E.J. Klos & R.R. Brubaker (1988): Multiple antibiotic production by *Erwinia herbicola*. *Phytopathology*. 78 (6): 746-50.

Isogai, A., A. Suzuki, S. Higashikawa, S. Kuyama & S. Tamura (1981): Isolation and biological activity of a peptidal antibiotic P168. *Agricultural and Biological Chemistry*. 45 (4): 1023-4.

Isogai, A., A. Suzuki & S. Tamura (1984): Structure of a peptidal antibiotic P168 produced by *Paecilomyces lilacinus* (Thom) Samson. *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions I*. 1984 (7): 1405-11.

Itoh, S. K. Inuzuka & T. Suzuki (1970): New antibiotic produced by bacteria grown on *n*-paraffin (mixture of C₁₂, C₁₃ and C₁₄ fractions). *Journal of Antibiotics*. 23 (11): 542-5.

Itoh, Y, K. Kodama, K. Furuya, S. Takahashi, M. Arai (1980a): A new sesquiterpene antibiotic, heptelidic acid producing organisms, fermentation, isolation and characterization. *Journal of Antibiotics*. 33 (5): 468-73.

Itoh, Y., S. Takahashi, T. Haneishi & M. Arai (1980b): Structure of heptelidic acid a new sesquiterpene antibiotic from fungi. *Journal of Antibiotics*. 33 (5): 525-6.

Jegorov, A., V. Matha, P. Sedmera & D.W. Roberts (1992): Dihydrodestruxin A: a natural destruxin from *Metarhizium anisopliae*. *Phytochemistry*. 31 (8): 2669-70.

Jegorov, A., V. Matha & J. Weiser (1990): Production of cyclosporins by entomopathogenic fungi. *Microbios Letters*. 45: 65-69.

Joffe, A.L. (1986): *Fusarium Species - Their Biology and Toxicology*.

Jones, R.W., W.T. Lanini & G. Hancock (1988): Plant growth response to the phytotoxin viridiol produced by the fungus *Gliocladium virens*. *Weed Science*. 36: 683-87.

Jung, G., W.A. König, D. Leibfritz, T. Ooka, K. Janko & G. Boheim (1976): Structural and membrane modifying properties of suzukacillin, a peptide antibiotic related to alamethicin. Part A. Sequence and conformation. *Biochimica et Biophysica Acta*. 433: 164-81.

Kale, S. & J.W. Bennett (1992): Strain instability in filamentous fungi. In: D. Bhatnagar, E.B. Lillehoj & D.K. Arora (eds): *Handbook of Applied Mycology. Volume 5. Mycotoxins in Ecological Systems*. Marcel Dekker - New York.

Katayama, N., Y. Nozaki, S. Tsubotani, M. Kondo, S. Harada & H. Ono (1992): Sperabillins, new antibacterial antibiotics with potent in

vivo activity. Taxonomy, fermentation, isolation and biological activity. *Journal of Antibiotics*. 45 (1): 10-9.

Katayama, N., S. Tsubotani, Y. Nozaki, S. Harada & H. Ono (1990): Fosfadecin and fosfocytocin, new nucleotide antibiotics produced by bacteria. *Journal of Antibiotics*. 43 (3): 238-46.

Kato, M., K. Sakai & A. Endo (1992): Koningic acid (heptelidic acid) inhibition of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenases from various sources. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1120: 113-6.

Kauss, H., T. Waldmann, W. Jeblick & J.Y. Takemoto (1991): The phytotoxin syringomycin elicits Ca-dependent callose synthesis in suspension-cultured cells of *Catharanthus roseus*. *Physiologia Plantarum*. 81: 134-8.

Kawauchi, H., M. Tohno, Y. Tsuchiya, M. Hayashida, Y. Adachi, T. Mukai, I. Hayashi, S. Kimura & S. Kondo (1983): Studies on the structure of a novel peptide antibiotic, K-582. *International Journal of Peptide and Protein Research*. 21: 546-54.

Keel, C., U. Schneider, M. Maurhofer, C. Voisard, J. Laville, U. Burger, P. Wirthner, D. Haas & G. Défago (1992): Suppression of root diseases by *Pseudomonas fluorescens* CHAO: importance of the bacterial secondary metabolite 2,4-diacetylphloroglucinol. *Molecular Plant-Microbe Interactions*. 5 (1): 4-13.

Kerr, A. & K. Htay (1974): Biological control of crown gall through bacteriocin production. *Physiological Plant Pathology*. 4: 37-44.

Kirby, G.W., G.V. Rao & D.J. Robins (1988): New co-metabolites of gliotoxin in *Gliocladium virens*. *Journal of the Chemical Society Perkin Transaction I*. 1988 (2): 301-4.

Kivistö, K.T. (1992): A review of assay methods for cyclosporin. Clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*. 23 (3): 173-90.

Kodaira, Y. (1962): Studies on the new toxic substances to insects, destruxin A and B, produced by *Oospora destructor*. Part 1. Isolation and purification of destruxin A and B. *Agricultural and Biological Chemistry*. 26 (1): 36-42.

Kopecky, J., V. Matha & A. Jegorov (1992): The inhibitory effect of destruxin A on the replication of arboviruses in *Aedes albopictus* C6/36 cell line. *Comp. Biochemistry and Physiology*. 103 (1): 23-5.

Krieg, A. & O. Lysenko (1979): Toxine und enzyme bei einigen *Bacillus*-arten unter besonderer berücksichtigung der *B. cereus-thuringiensis*-gruppe. *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene*. 134: 70-88.

Kubena, L.F., T.D. Phillips, D.A. Witzel & N.D. Heidelbaugh (1984): Toxicity of ochratoxin A and penicillic acid to chicks. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology. 32: 711-6.

Kucera, M. (1980): Proteases from the fungus *Metarhizium anisopliae* toxic for *Galleria mellonella* larvae. Journal of Invertebrate Pathology. 35: 304-10.

Kurbatskaya, Z.A. & A.G. Subbota (1989): Action of toxic metabolites of the entomophilic fungus *Aschersonia aleyrodis* Webber on the greenhouse whitefly. Mikrobiologicheskii-Zhurnal. 51 (1): 56-58.

Kurbatskaya, Z.A., E.Z. Koval & V.D. Fesenko (1983): Toxin-forming capacity of the entomopathogenic fungus *Aschersonia aleyrodis* Webber under different conditions of culturing. Mikrobiologicheskii-Zhurnal. 45 (2): 37-40.

Lacey, J. (1986): Factors affecting mycotoxin production. In: P.S. Steyn & R. Vleggaar (eds): Mycotoxins and Phycotoxins. Elsevier Science Publishers.

Lambert, B. & M. Peferoen (1992): Insecticidal promise of *Bacillus thuringiensis*. Facts and mysteries about a successful biopesticide. BioScience. 42 (2): 112-22.

Laycock, M.V., P.D. Hildebrand, P. Thibault, J.A. Walter & J.L.C. Wright (1991): Viscosin, a potent peptidolipid biosurfactant and phytopathogenic mediator produced by a pectolytic strain of *Pseudomonas fluorescens*. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 39 (3): 483-9.

Lecadet, M.M. & H. DeBarjac (1981): *Bacillus thuringiensis* beta-exotoxin. In: E.W. Davidson (ed): Pathogenesis of Invertebrate Microbial Diseases. Allanheld, Osmund Publishers.

Lee, L.S., P. Bayman & J.W. Bennett (1992): Mycotoxins. In: D.B. Finkelstein & C. Ball (eds): Biotechnology of Filamentous Fungi. Butterworth-Heinemann.

Leete, E., N. Kowanko, R.A. Newmark, L.C. Vining, A.G. McInnes & J.L.C. Wright (1975): The use of carbon-13 nuclear magnetic resonance to establish that the biosynthesis of tenellin involves an intramolecular rearrangement of phenylalanine. Tetrahedron Letters. 47: 4103-6.

Levinson, B.L., K.J. Kasyan, S.S. Chiu, T.C. Currier & J.M. Gonzalez (1990): Identification of beta-exotoxin production, plasmids encoding beta-exotoxin, and a new exotoxin in *Bacillus thuringiensis* by using high-performance liquid chromatography. Journal of Bacteriology. 172 (6): 3172-79.

Lievens, K.H., R. van Rijsbergen, F.R. Leyns, B.J. Lambert, P. Tenning, J. Swings & H.J.P. Joos (1989): Dominant rhizosphere bacteria as a source for antifungal agents. *Pesticide Science*. 27 (2): 141-54.

Lloyd, G., A. Robertson, G.B. Sankey & W.B. Whalley (1955): The chemistry of fungi. Part XXV. Oosporein, a metabolite of *Chaetomium aureum* Chivers. *Journal of the Chemical Society*. 3: 2163-5.

Lowe, C., Y. Pu & J.C. Vederas (1992): Synthesis of (+)-obafluorin, a beta-lactone antibiotic. *Journal of Organic Chemistry*. 57 (1): 10-1.

Lumsden, R.D., J.C. Locke, S.T. Adkins, J.F. Walter & C.J. Ridout (1992): Isolation and localization of the antibiotic gliotoxin produced by *Gliocladium virens* from alginate prill in soil and soilless media. *Phytopathology*. 82 (2): 230-5.

Lund, F., U. Thrane, J.C. Frisvad & O. Filtenborg (1992): IBT List of Fungal Cultures and Their Secondary Metabolites. 1st edition.

Lüthy, P. & H.R. Ebersold (1981): *Bacillus thuringiensis* delta-endotoxin: histopathology and molecular mode of action. In: E.W. Davidson (ed): *Pathogenesis of Invertebrate Microbial Diseases*. Allanheld, Osmund Publishers.

Mantle, P.G. & K.M. MacGeorge (1991): Pseudomonic acid biosynthesis. The putative role of 3-hydroxy-3-methylglutarate. *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions*. 1991 (2): 255-8.

Marasas, W.F.O., P.E. Nelson & T.A. Tousson (1984): *Toxigenic Fusarium Species. Identity and Mycotoxicology*. The Pennsylvania State University Press.

Marec, F., V. Matha & J. Weiser (1989): Analysis of the genotoxic activity of *Bacillus thuringiensis* beta-exotoxin by means of the *Drosophila* wing spot test. *Journal of Invertebrate Pathology*. 53: 347-53.

Martin, F.M. & T.J. Simpson (1989): Biosynthetic studies on Pseudomonic acid (mupirocin), a novel antibiotic metabolite of *Pseudomonas fluorescens*. *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions I*. 1989 (1): 207-9.

Masurekar, P.S. (1992): Therapeutic metabolites. In: D.B. Finkelstein & C. Ball (eds): *Biotechnology of Filamentous Fungi*. Butterworth-Heinemann.

McCarroll, D.R. & E. Thor (1985): Do "toxins" affect pathogenesis by *Endothia parasitica*? *Physiological Plant Pathology*. 26: 357-66.

McMinn, P.C., G.M. Halliday, P. Waring & H.K. Muller (1991): Langerhans cell depletion in gliotoxin-treated murine epidermis. *Pathology*. 23: 39-44.

Menestrina, G. (1991): Electrophysiology and toxin-membrane interaction. In: J.E. Alouf & J.H. Freer (eds): *Sourcebook of Bacterial Protein Toxins*. Academic Press.

Mikami, Y., K. Fukushima, T. Arai, F. Abe, H. Shibuya & Y. Ommura (1984): Leucinostatins, peptide mycotoxins produced by *Paecilomyces lilacinus* and their possible roles in fungal infection. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene*. 257: 275-83.

Mikami, Y., K. Yazawa, K. Fukushima, T. Arai, S. Udagawa & R.A. Samson (1989): Paecilotoxin production in clinical or terrestrial isolates of *Paecilomyces lilacinus* strains. *Mycopathologia*. 108: 195-9.

Morel, E., M. Pais, M. Turpin & M. Guyot (1983): Cytotoxicity of cyclodepsipeptides on murine lymphocytes and on L 1210 leukemia cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 37 (4): 184-5.

Mori, Y., M. Suzuki, K. Fukushima & T. Arai (1983): Structure of leucinostatin B, an uncoupler on mitochondria. *Journal of Antibiotics*. 36 (8): 1084-6.

Moss, M.O. (1991): The environmental factors controlling mycotoxin formation. In: J.E. Smith & R.S. Henderson (eds): *Mycotoxins and Animal Foods*. CRC Press.

Moulé, Y. (1984): Biochemical effects of mycotoxins. In: V. Betina (ed): *Mycotoxins - Production, Isolation, Separation and Purification*. Elsevier Science Publishers.

Müller, B., A. Hädener & C. Tamm (1987): Studies on the biosynthesis of tabtoxin (wildfire toxin). Origin of the carbonyl C-atom of the beta-lactam moiety from the C-pool. *Helvetica Chimica Acta*. 70: 412-22.

Nagarajan, R. (1984): Gliotoxin and epipolythiodioxopiperazines. In: V. Betina (ed): *Mycotoxins - Production, Isolation, Separation and Purification*. Elsevier Science Publishers.

Natori, S. & I. Yahara (1991): Cytochalasins. In: R.P. Sharma & D.K. Salunkhe (eds): *Mycotoxins & Phytoalexins*. CRC Press.

Oberhänsli, T., G. Defago & D. Haas (1991): Indole-3-acetic acid (IAA) synthesis in the biocontrol strain CHAO of *Pseudomonas fluorescens*: role of tryptophan side chain oxidase. *Journal of General Microbiology*. 137 (10): 2273-79.

Odier, F., A. Vey & J.P. Bureau (1992): In vitro effect of fungal

cyclodepsipeptides on leukemic cells: study of destruxin A, B and E. *Biol. Cell.* 74: 267-71.

Ohno, S., D.J. Fuerst, M. Okumoto, G. Grabner & G. Smolin (1983): The effect of K-582, a new antifungal agent, on experimental *Candida* keratitis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 24: 1626-9.

Okuda, T., A. Fujiwara & M. Fujiwara (1982): Correlation between species of *Trichoderma* and production patterns of isonitrile antibiotics. *Agricultural and Biological Chemistry.* 46 (7): 1811-22.

Okuda, S., Y. Nakayama & K. Tsuda (1966): Studies on microbial products. I. Helvolic acid and related compounds. I. 7-desacetoxyhelvolic acid and helvolinic acid. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin.* 14 (4): 436-41.

Okumoto, T., M. Kawana, I. Nakamura, Y. Ikeda & K. Isagai (1985): Activity of safracins A and B, heterocyclic quinone antibiotics on experimental tumors in mice. *Journal of Antibiotics.* 38 (6): 767-71.

Okumura, Y., M. Onishi, N. Nagato, R. Okamoto & T. Ishikura (1983): A certain mutant blocked in trans-4-hydroxy-L-proline formation from L-proline during neoviridogrisein biosynthesis. *Agricultural and Biological Chemistry.* 47 (5): 1087-92.

Palmgren, M.S. & A. Ciegler (1983): Toxicity and carcinogenicity of fungal lactones: patulin and penicillic acid. In: R.F. Keeler & A.T. Tu (eds): *Handbook of Natural Toxins. Volume 1. Plant and Fungal Toxins.* Marcel Dekker, Inc.

Parker, W.L., M.L. Rathnum, J.S. Wells, W.H. Trejo, P.A. Principe & R.B. Sykes (1982): SQ 27.860, a simple carbapenem produced by species of *Serratia* and *Erwinia*. *Journal of Antibiotics.* 35: 653-660.

Peczynska-Czoch, W., M.J. Urbánczyk & S. Balazy (1991): Formation of beauvericin by selected strains of *Beauveria bassiana*. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis.* 39 (1-2): 175-9.

Peczynska-Czoch, W. & M.J. Urbánczyk (1991): Production of Beauvericin by *Beauveria bassiana* on L-methionine enriched medium. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis.* 39 (1-2): 181-4.

Pieper, R., H. Kleinkauf & R. Zocher (1992): Enniatin synthetases from different *Fusaria* exhibiting distinct amino acid specificities. *Journal of Antibiotics.* 45 (8): 1273-7.

Pitt, J.I. & L. Leistner (1991): Toxigenic *Penicillium* species. In: J.E. Smith & R.S. Henderson (eds): *Mycotoxins and Animal Foods.* CRC Press.

Pusey, P.L. (1989): Use of *Bacillus subtilis* and related organisms as biofungicides. *Pesticide Science*. 27 (2): 133-40.

Raatikainen, O. (1991): High-performance liquid chromatography of heptaene polyenes: assay of heptaene produced by *Streptomyces griseoviridis*. *Journal of Chromatography*. 588 (1-2): 356-60.

Rebuffat, S., H. Duclohier, C. Auvin-Guette, G. Molle, G. Spach & B. Bodo (1992): Membrane-modifying properties of the pore-forming peptaibols saturnisporin SA IV and harzianin HA V. *FEMS Microbiology Immunology*. 105: 151-60.

Rebuffat, S., M. El Hajji, P. Hennig, D. Davoust & B. Bodo (1989): Isolation, sequence, and conformation of seven trichorzianines B from *Trichoderma harzianum*. *International Journal of Peptide & Protein Research*. 34 (3): 200-10.

Robert, P. & G. Riba (1989): Toxic and repulsive effects of spray, per os and systemic applications of destruxin E to aphids. *Mycopathologia*. 108: 179-83.

Rodgers, P.B. (1989): Potential of biological control organisms as a source of antifungal compounds for agrochemical and pharmaceutical product development. *Pesticide Science*. 27: 155-64.

Rose, A.H. (1979): Production and industrial importance of secondary products of metabolism. In: A.H. Rose (ed): *Economic Microbiology*. Volume 3. *Secondary Products of Metabolism*. Academic Press.

Rush, D.N. (1991): Cyclosporine toxicity to organs other than the kidney. *Clinical Biochemistry*. 24: 101-5.

Rüegger, A., M. Kuhn, H. Lichti, H. Loosli, R. Huguenin, C. Quiquerez & A. von Wartburg (1976): Cyclosporin A, ein immunsuppressiv wirksamer peptidmetabolit aus *Trichoderma polysporum* (Link ex. Pers.) Rifai. *Helvetica Chimica Acta*. 59 (4): 1075-92.

Sakai, A., T. Ebina & N. Ishida (1983): Interferon induction in mice by oral administration of K-582, a new peptide antibiotic. *Journal of Antibiotics*. 36 (3): 335-8.

Sakai, K., K. Hasumi & A. Endo (1990): Two glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase isozymes from the konigic acid (heptelidic acid) producer *Trichoderma koningii*. *European Journal of Biochemistry*. 193: 195-202.

Salunkhe, D.K., M.T. Wu, J.Y. Du & M.R. Maas (1980): Mycotoxins in foods and feeds. In: H.D. Graham (ed): *Safety of Foods*. Second edition. AVI Publishing Company Inc.

Samuels, R.I., A.K. Charnley & S.E. Reynolds (1988): Application of reversed-phase HPLC in separation and detection of the cyclodepsipeptide toxins produced by the entomopathogenic fungus *Metarhizium anisopliae*. Journal of Chromatographic Science. 26: 15-9.

Sarafov, D., B. Trifonov, A. Ivanov, E. Kamberov, Z. Zapryanov, P. Pavlov & E. Georgieva (1992): Effect of phosphatidylinositol-specific phospholipase C from *Bacillus thuringiensis* on solid spinocellular carcinoma. Toxicon. 30 (2): 187-95.

Sato, M., T. Beppu & K. Arima (1980): Properties and structure of a novel peptide antibiotic No. 1907. agricultural and Biological Chemistry. 44 (12): 3037-40.

Sato, M., R. Okamoto & T. Beppu (1991): Enhanced production of antibiotics by *Paecilomyces lilacinus* under alkaline conditions associated with morphological change. Agricultural and Biological Chemistry. 55 (2): 555-62.

Seebach, D., G. Adam, R. Zibuck, W. Simon, M. Rouilly, W.L. Meyer, J.F. Hinton, T.A. Privett, G.E. Templeton, D.K. Heiny, U. Gisi & H. Binder (1989): Gloeosporone - a macrolide fungal germination self-inhibitor total synthesis and activity. Liebigs Annalen der Chemie. 1989 (12): 1233-40.

Seebach, D., G. Adam, C. von dem Bussche-Hünnefeld, U. Gisi & H. Binder (1990): EPC-synthesis and fungistatic activity of a gloeosporone analog with an omega-hydroxybutyl instead of the pentyl side chain on the macrocyclic ring. Liebigs Annalen der Chemie. 1990 (10): 1007-12.

Shoji, J., H. Hino, Y. Terui, J. Kikuchi, T. Hattori, K. Ishi, K. Matsumoto & T. Yoshida (1989): Isolation of azomycin from *Pseudomonas fluorescens*. Journal of Antibiotics. 42 (10): 1513-4.

Sommerville, H.J. (1973): Microbial toxins. Annals of the New York Academy of Sciences. 217: 93-108.

Spector, W.S. (1957): Handbook in Toxicology. Volume II. W.B. Saunders Company.

Stein, J.I. & S.V. Beer (1980): Partial purification of a bacteriocin from *Erwinia herbicola*. Phytopathology. 70: 469.

Steiner, J.R. & C.L. Barnes (1988): Crystal and molecular structure of destruxin B. International Journal of Peptide and Protein Research. 31 (2): 212-19.

Stipanovic, R.D. & C.R. Howell (1982): The structure of gliovirin, a new antibiotic from *Gliocladium virens*. Journal of Antibiotics. 35

(10): 1326-30.

Stipanovic, R.D. & C.R. Howell (1983): The X-ray crystal structure determination, and biosynthetic studies of the antibiotic heptelidic acid. *Tetrahedron*. 39 (7): 1103-7.

Suzuki, A., M. Kanaoka, A. Isogai, S. Murakoshi, M. Ichinoe & S. Tamura (1977): Bassianolide, a new insecticidal cyclodepsipeptide from *Beauveria bassiana* and *Verticillium lecanii*. *Tetrahedron Letters*. 25: 2167-70.

Tamm, C. & Tori, M. (1984): Trichothecenes. In: V. Betina (ed): *Mycotoxins - Production, Isolation, Separation and Purification*. Developments in Food Science. Vol. 8. Elsevier Science Publishers.

Tamura, A., H. Kotani & S. Naruto (1975): Trichoviridin and dermadin from *Trichoderma* sp. TK-1. *Journal of Antibiotics*. 28 (2): 161-2.

Tanada, Y. & H.K. Kaya (1993): *Insect Pathology*. Academic Press.

Taylor, A. (1986): Some aspects of the chemistry and biology of the genus *Hypocrea* and its anamorphs, *Trichoderma* and *Gliocladium*. *Proceedings of the Nova Scotia Institute of Science*. 36: 27-58.

Terao, K. & K. Ohtsubo (1991): Biological activities of mycotoxins: field and experimental mycotoxicoses. In: J.E. Smith & R.S. Henderson (eds): *Mycotoxins and Animal Foods*. CRC Press.

Thanabalu, T., J. Hindley, J. Jackson-Yap & C. Berry (1991): Cloning, sequencing, and expression of a gene encoding a 100 Kilodalton mosquitocidal toxin from *Bacillus sphaericus* SSII-1. *Journal of Bacteriology*. 173 (9): 2776-85.

Thrane, U. (1987): Karakterisering af toxinogene skimmelsvampe. Licentiaafhandling. Danmarks Tekniske Højskole. Institut for Bioteknologi.

Thomashow, L., D.M. Weller, R.F. Bonsall & L.S. Pierson (1990): Production of the antibiotic phenazine-1-carboxylic acid by fluorescent *Pseudomonas* species in the rhizosphere of wheat. *Applied and Environmental Microbiology*. 56 (4): 908-12.

Tomoda, H., X.H. Huang, J. Cao, H. Nishida, R. Nagao, S. Okuda, H. Tanaka & S. Omura (1992): Inhibition of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase activity by cyclodepsipeptide antibiotics. *Journal of Antibiotics*. 45 (10): 1626-32.

Traber, R., M. Kuhn, H. Loosli, W. Pache & A. von Wartburg (1977): Neue cyclopeptide aus *Trichoderma polysporum* (Link ex. Pers.) Rifai:

die cyclosporine B, D und E. *Helvetica Chimica Acta*. 60 (5): 1568-78.

Traber, R. von, H.R. Loosli, H. Hofmann, M. Kuhn & A. von Wartburg (1982): Isolierung und strukturermittlung der neuen cyclosporine E, F, G, H und I. *Helvetica Chimica Acta*. 65 (5): 1655-77.

Tucker, W.T., S.J. Abbene & N. Gutterson (1988): Isolation of genes for the biosynthesis of fusaromycin A, an antibiotic active against *Fusarium* and *Thielaviopsis*. *Phytopathology*. 78 (12): 1587.

Turner, W.B. (1971): Fungal metabolites. Academic Press.

Turner, W.B. & D.C. Aldridge (1983): Fungal metabolites. II. Academic Press.

Turner, J.G., R.R. Taha & J. Debbage (1986): Effects of tabtoxin on nitrogen metabolism. *Physiologia Plantarum*. 67: 649-53.

Tymiak, A.A., C.A. Culver, M.F. Malley & J.Z. Gougoutas (1985): Structure of obafluorin: an antibacterial beta-lactone from *Pseudomonas fluorescens*. *Journal of Organic Chemistry*. 50 (26): 5491-5.

Ueno, Y. (1984): Hydroxyanthraquinones (skyrines). In: V. Betina (ed): *Mycotoxins - Production, Isolation, Separation and Purification*. Developments in Food Science. Vol. 8. Elsevier Science Publishers.

Ueno, Y. (1985): The toxicology of mycotoxins. *CRC Critical Reviews in Toxicology*. 14 (2): 99-132.

Vaeck, M., A. Reynaerts & H. Höfte (1989): Protein engineering in plants: expression of *Bacillus thuringiensis* insecticidal protein genes. *Cell Culture and Somatic Cell Genetics of Plants*. Vol. 6.

Vesonder, R.F. & P. Golinski (1989): Metabolites of *Fusarium*. In: J. Chelkowski (ed.): *Fusarium: Mycotoxins, Taxonomy and Pathogenicity*. Topics in Secondary Metabolites. Vol. II. Elsevier Press.

Vesonder, R.F. & C.W. Hesseltine (1981): Metabolites of *Fusarium*. In: Tousson & Cook (eds.): *Fusarium - Diseases, Biology and Taxonomy*. Penn. State.

Vey, A. & G. Riba (1989): Toxines insecticides issues de champignons entomopathogenes. *Comptes Rendus de l'Académie d'Agriculture de France*. 75 (6): 143-9.

Vey, A. & J.M. Quiot (1989): Effect cytotoxique *in vitro* et chez l'insecte hôte des destruxines, toxines cyclodepsipeptidiques produites

par le champignon entomopathogène *Metarhizium anisopliae*. Canadian Journal of Microbiology. 35 (11): 1000-8.

Wannemacher, R.W., D.L. Bunner & H.A. Neufeld (1991): Toxicity of trichothecenes and other related mycotoxins in laboratory animals. In: J.E. Smith & R.S. Henderson (eds): Mycotoxins and Animal Foods. CRC Press.

Waring, P., R.D. Eichner & A. Müllbacher (1988): The chemistry and biology of the immunomodulating agent gliotoxin and related epipolythiodioxopiperazines. Medical Research Reviews. 8 (4): 499-524.

Watanabe, N., M. Yamagishi, T. Mizutani, H. Kondoh, S. Omura, K. Hanada & K. Kushida (1990): CAF-603: A new antifungal carotane sesquiterpene. Isolation and structure elucidation. Journal of Natural Products. 53 (5): 1176-81.

Weinwright, M., R.P. Betts & D.M. Teale (1986): Antibiotic activity of oosporein from *Verticillium psalliotae*. Transactions of the British Mycological Society. 86 (1): 168-70.

Weiser, J. & V. Matha (1988): The insecticidal activity of cyclosporines on mosquito larvae. Journal of Invertebrate Pathology. 51: 92-3.

Williams, D.R. & S. Sit (1982): Synthesis of racemic tenellin. Journal of Organic Chemistry. 47: 2846-51.

Willis, D.K., T.M. Barta & T.G. Kinscherf (1991): Genetics of toxin production and resistance in phytopathogenic bacteria. Experientia. 47 (8): 765-71.

Wilson, D.M. (1976): Patulin and penicillic acid. In: R.F. Gould (ed): Mycotoxins and Other Fungal Related Food Problems. Advances in Chemistry Series 149.

Wyatt, R.D. (1991): Poultry. In: J.E. Smith & R.S. Henderson (eds): Mycotoxins and Animal Foods. CRC Press.

Zimmer, T.L., Frøyshov & S.G. Laland (1979): Peptide antibiotics. In: A.H. Rose (ed): Economic Microbiology. Volume 3. Secondary Products of Metabolism. Academic Press.

Pris kr. 50,- (inkl. 25% moms)

ISSN 0908-9195
ISBN 87-7810-164-6

Miljøministeriet **Miljøstyrelsen**

Strandgade 29 · 1401 København K · Tlf 32 66 01 00