

ASPERGILLUS VE PENICILLIUM CİNSLERİNE AİT SEKONDER METABOLİTLER VE SINIFLANDIRILMASI

Zerrin Cantürk*

ÖZET

Mikro funguslar, bitkisel kaynaklarla karşılaştırıldığında laboratuvarında kültürasyon işlemlerinin kolaylığından dolayı sekonder metabolit üretiminde önemli bir potansiyele sahiptirler. Funguslardan elde edilen sekonder metabolitler antimikrobiyal, antikanser, antihelmitik, antiviral gibi birçok biyolojik aktiviteye sahiptir. Fungal sekonder metabolitlerin sınıflandırmasında ortaya çıkan karmaşanın en önemli nedenini, sınıflandırmayı yapan meslek gruplarının da oldukça çeşitli olması oluşturmaktadır. Funguslar ekosistemde her ortamda bulunmakla birlikte özellikle yüksek ve düşük sıcaklık, yüksek tuz konsantrasyonu, asidik ve alkali pH ve yüksek basınç gibi ekstrem ortamlara da adapte olmuşlardır. Bu nedenle de ürettikleri sekonder metabolitler hem çok çeşitlidir hem de birçok biyolojik aktiviteye sahiptir. Bu derleme çalışmasında; *Aspergillus* ve *Penicillium* cinsine ait fungal sekonder metabolitler farklı sınıflandırılma şekilleri ile ele alınmıştır.

FUNGAL SEKONDER METABOLİTLER

Canlıların metabolik faaliyetleri sonucu oluşan ürünlere metabolit denir. Büyüme, gelişme ve çoğalma için gerekli olan maddeler primer metabolit adının alırken, ekspanansiyel fazın sonunda üretilen, düşük molekül ağırlıklı doğal bileşiklere ise sekonder metabolitler denilmektedir. Sekonder metabolit üretiminde funguslar; bitkilere önemli bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Dünya çapında büyük yayılım gösteren funguslar, besin döngüsünde, toprak formasyonunun oluşmasında, bitkilere besin sağlamada ve atıkların kullanılabilir hale gelmesinde büyük bir öneme sahip mikroorganizma topluluğudur. Oldukça farklı koşullarda yaşayabilmek için adaptasyon mekanizmaları geliştirmiş olan fungusların biyoteknolojik önemi gün geçtikçe artmaktadır. Funguslardan elde edilen metabolitlerin geçmişi; Yunan doktorların bilmeden de olsa bazı enfeksiyon kaynaklı hastalıklarda funguslardan elde ettikleri özütleri kullanmasına kadar dayanır (1). 1892-1893 yıllarında *Aspergillus niger*'den sitrik asit ve oksalik asit izole edilmiştir. 1900'lü yıllara gelindiğinde

* Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir. Yazışmalardan sorumlu yazarın e-posta adresi: zkcanturk@anadolu.edu.tr. Bu çalışma Zerrin Cantürk tarafından Prof. Dr. Semra İlhan danışmanlığında tamamlanan "Tuz Gölü'nden izole edilen *Aspergillus* ve *Penicillium* cinsi türlere ait metabolitlerin antioksidan ve anti-proliferatif etkilerinin belirlenmesi" konulu doktora tezinden köken almıştır (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü, Eskişehir).

Penicillium'dan elde edilen mikofenolik asidin organ nakillerinde kullanılması fungal metabolitlere olan ilgiyi iyice arttırmıştır. Daha sonra sırasıyla yapılan keşiflerde fumarik asit, kojik asit, penisillik asit, kinonlar gibi birçok metabolit funguslardan izole edilmiştir (2). 1928 yılında Fleming'in *Penicillium notatum*'dan penisilini keşfiyle "antibiyotik çağı" denilen dönem başlamış ve bu tarihten sonra birçok fungus türünden yeni antibiyotikler keşfedilmiştir (3, 4). 1950'li yıllarda spektroskopik yöntemlerin gelişmesiyle elde edilen metabolitlerin ayrıntılı analizleri yapılmaya başlanmıştır.

Fungal sekonder metabolitler çok uzun yıllardır kullanılmasına rağmen ilk kez 1. Dünya savaşıdan sonra İngiliz bilim adamı Harold Rainsick tarafından sistematik olarak çalışılmaya başlanmış ve 200'den fazla mikro fungus metaboliti karakterize edilmiştir (5). 1950'li yıllarda ilaç şirketleri mikrobiyal metabolitlerin ilaç uygulamaları ile ilgili büyük ölçekte tarama programları başlatmışlardır. 1989-1995 arasında ön-ilaç olarak onaylanan preparatların %60'ı doğal kaynaklı ürünlerdir. 1990'ların sonuna doğru ne yazık ki, maliyetin fazla olması ve yeni ilaç tarama stratejilerinin doğal ürünlere uygulamada zorlukları nedeniyle doğal ürünler kullanılarak yapılan ilaç araştırmalarına ara verilmiş, sentetik ilaçlara yönelinmiştir. Ancak bu dönem doğal kaynaklı ürünlerin inanılmaz biyolojik aktiviteleri sayesinde kısa sürmüştür. Funguslardan ilk metabolit izolasyonu ve bu metabolitlerin antimikrobiyal, antikanser, antihelmantik, antiviral gibi etkilerinin araştırılması ise 1980 yılında Dr. Frisvad ve Dr. Filtenborg ile başlamıştır (6). 1980'lerden bugüne kadar, farklı ortamlardan izole edilen çeşitli fungusların metabolitleri antioksidan ya da antiproliferatif etkilerine dair sınırlı da olsa çalışmalar bulunmaktadır (7). 1993-2001 arasında 1500'den fazla fungal metabolitin izole edildiği ve bu metabolitlerin yarısından çoğunda antibakteriyel, antifungal, antitümoral etki gösterdiği bildirilmektedir. Son 40 yılda ise birçok fungus türünden farmakolojik olarak çok önemli olan metabolitler elde edilmiştir. 2014 yılına kadar yapılan literatür çalışmalarından elde edilen verilere göre; *Aspergillus* cinsine ait 1984, *Penicillium* cinsine ait ise 1338 adet sekonder metabolit izole edilmiştir. Işık, pH, sıcaklık, su aktivitesi, karbon ve azot kaynakları, demir açlığı, sekonder metabolitlerin funguslarda ifade edilmelerini ve çeşitliliğini sağlayan faktörler arasındadır. Aynı metabolitleri farklı türler üretebilirken, farklı metabolitleri de aynı türler üretebilmektedir. Fungal sekonder metabolitler kimyasal olarak çok farklı bileşenlerden oluşmaktadır, bu nedenle; sınıflandırılması sınıflandırmayı yapan meslek grubuna göre farklılıklar göstermektedir. Hücre biyologları fungal sekonder metabolitleri teratojenler, mutagenler, kanserojenler vs. klinisyenler immünotoksinler, hepatotoksinler, nefrotoksinler vs. organik kimyacılar terpenler, alkaloidler, laktonlar vs. ve mikologlar ise; *Aspergillus* metabolitleri, *Penicillium* metabolitleri, *Fusarium* metabolitleri vs. gibi farklı gruplar altında sınıflandırmışlardır. Bu derleme çalışmasında biyosentetik yolizine göre, kimyasal yapısına göre ve biyolojik etkilerine göre oluşturulmuş üç farklı sınıflandırma tipi kullanılmıştır (8).

BİYOSENTETİK YOLİZİNE GÖRE FUNGAL SEKONDER METABOLİTLER

Bu grupta poliketid yolizine, mevalonat yolizine, şikimat yolizine ve aminoasit yolizine göre sentezlenen metabolitler bulunmaktadır (9, 10, 11).

Poliketid yolizini kullanarak sentezlenen *Aspergillus* ve *Penicillium* türlerine ait metabolitlerin başlıcaları şunlardır: *A. parasiticus* ve *A. flavus*'tan sentezlenen aflotoksinler, *Aspergillus* türlerinden sentezlenen sterigmatositin, *A. ochroceus* ve bazı *Penicillium* türlerinden sentezlenen okratoksinler, penisilik asit, patulin, mikofenolik asit, *P. citrinum*'dan sentezlenen sitrinin gelmektedir. Mevalonat yolizini kullanılarak sentezlenen sekonder metabolitler ise; indol alkaloidleri, terpenoidler (12), statinler iken şikimat yolizini kullanan, *Penicillium sp.*'den sentezlenen gallik asit ise bu gruptandır. Son olarak aminoasit yolizini kullanılarak sentezlenen gliotoksin hem *Aspergillus* hem de *Penicillium* türlerinden sentezlenebilmektedir. *Penicillium roqueforti*'den sentezlenen Rokfortin C, *Penicillium sp.*'den sentezlenen penisilinler ve siklophenin de aminoasit yolizi kullanılarak sentezlenen metabolitlerdendir (12).

KİMYASAL YAPISINA GÖRE FUNGAL SEKONDER METABOLİTLER

Bu grupta terpenoidler, poliketidler, non-ribozomal peptidler ve alkaloidler bulunmaktadır. Terpenoidler, C₅ izopiren ünitelerinden oluşan monoterpenoidler (C₁₀), sesquiterpenoidler (C₁₅), diterpenoidler (C₂₀), sesterterpenoidler (C₂₅), triterpenoidler (C₃₀) ve karoterpenoidler (C₄₀) olmak üzere alt sınıfları olan doğal bileşiklerdir. Özellikle; *Aspergillus fumigatus*'tan izole edilen anjiyojenez inhibitörü olan fumagillin metiyonin aminopeptidaz -2 inhibitörü olan önemli bir sesquiterpenoittir (13).

Poliketidler, funguslarda fazla bulunan, oldukça oksijenlenmiş sekonder metabolitlerdir. Bu metabolitlerin sentezi Poliketid sentaz (PKS) adı verilen oldukça büyük bir enzim ailesi tarafından katalizlenmektedir. PKS enzimleri ketosentaz, açıl transferaz ve açıl taşıyıcı protein gibi tekrarlayan ünitelerden oluşmaktadır. Bu tekrarlayan üniteler, uzayan zincirler ve katlanmalar PKS enzim ailesinin çeşitliliğini oluşturmaktadır (11). Oldukça fazla sayıda PKS olmasına rağmen deneysel çalışmalar genellikle PKS1 üzerinde yapılmaktadır. İnsanlarda dermofit enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan griseofulvin, *Penicillium* ve *Aspergillus*'tan elde edilen karsinojenik etkisi olan okratoksin ve aflotoksin, kolesterol düşürücü olarak bilinen lovastatin önemli poliketidler arasında sayılabilir. Bunların dışında brefeldin A, terrein ve asperlin' de önemli poliketidlerdir. (14).

Non-ribozomal peptidler, mRNA'dan bağımsız geleneksel translasyonel mekanizmaların dışında bir mekanizmayla oluşan polipeptid yapısında olan bileşiklerdir. Halka ya da dallı yapıda, nonproteinojenik aminoasitlerden oluşan metil, formil, halojen, hidroksil gibi modifiye yapılar içeren bir gruptur. *A. fumigatus* ve *Aspergillus unilateralis* aspergillazın metabolitlerini üretirken *A. fumigatus* dipeptid yapısında brevianamide F metabolitini üretmiştir (16, 17).

Alkaloidler: Tıbbi açıdan oldukça önemli ve büyük bir grup olan alkaloidler, azot içeren doğal bileşiklerdir. Doğada oldukça bol bulunan alkaloidler genellikle bitkilerden ve ökaryotik canlılardan izole edilirler. Özellikle *Aspergillus* türlerinden izole edilen Stephacidin B antikanser özelliği bakımından oldukça önemli bir indol alkaloididir. Diketopiperazin *Aspergillus sydowii*'den elde edilen sitotoksik etkisi bulunan yeni bir alkaloidtir (18).

ETKİ MEKANİZMASINA GÖRE FUNGAL SEKONDER METABOLİTLER

- Anti-tümör ajanlar ve antioksidanlar,
- Proteaz-Peptidaz inhibitörleri,
- Kolesterol biyosentezi inhibitörleri,
- Bağışıklık sistemi baskılayıcıları (İmmünoşüpressanlar),
- Antimikrobiyal ajanlar

Anti-tümör ajanlar: Kansere kemoterapisinde kullanılan önemli bir gruptur. Mikroorganizmalar tarafından üretilen anti-tümör ajanlar genellikle antrasiklin ailesine aittir. Bu bileşiklerin başında doksorubisin, danurobisin, bleomisin gibi bileşikler gelir. Bu bileşiklerin etki mekanizmaları oldukça farklılıklar gösterir; bazı gruplar DNA'nın çift zincirli helikal yapısının arasına girerek topoizomeraaz reaksiyonunu inhibe ederken, diğer bir grupta transkripsiyonu engelleyerek DNA sentezini inhibe ederler (19). *Aspergillus* ve *Penicillium* türlerinden izole edilen poliketid yapıda olan ve antitümör özellik gösteren sekonder metabolitler Tablo 1 ve 2'de ayrıntılı olarak listelenmiştir.

Tablo 1: *Aspergillus* türleri tarafından üretilen antikanser doğal bileşiklerin, biyosentetik kökeni ve etkili oldukları hedef kanser hücreleri

Tür	Bileşik	Tipi	Hedef hücre
<i>A. nidulans</i>	Asperlin	Poliketit	HeLa
<i>A. pseudoustus</i>	Austocystin D	Poliketit	SR, MCF-7, PC-3
<i>A. parasiticus</i>	Norsolorinik asit	Poliketit	T24 MCF-7
<i>A. taichungensis</i>	Prenylterphenyllin A	Poliketit	A-549, HL-60
<i>A. candidus</i>	4-deoksiterpen	Poliketit	KB3-1
<i>A. taichungensis</i>	Prenylcandidus	Poliketit	P-388
<i>A. parasiticus</i>	Sequoiamonaskin	Poliketit	MCF-7
<i>A. terreus</i>	Lovastatin	Poliketit	Calu-1 HepG2
<i>A. terreus</i>	Terrein	Poliketit	MCF-7, HepG2

Tablo 2. *Penicillium* türleri tarafından üretilen antikanser doğal bileşiklerin, biyosentetik kökeni ve etkili oldukları hedef kanser hücreleri

Tür	Bileşik	Tipi	Hedef hücre
<i>P. brefeldianum</i>	Brefeldin A	Poliketit	HL-60, HeLa, KB
<i>P. rubens</i>	Khloktanspiron	Poliketit	HL-60, HeLa
<i>P. griseofulvum</i>	Griseofulvin	Poliketit	HeLa
<i>P. simplicissimum</i>	Penisimplikissin	Poliketit	HL-60
<i>P. hirsutum</i>	Kompaktin	Poliketit	AML
<i>P. citrinum</i>	Tricitrinol B	Poliketit	HL-60, KB

HeLa; servikal kanser hücreleri, MCF-7; meme kanseri hücreleri, SR; lenfoblast hücreleri, PC-3; prostat kanseri metastazı, HL-60; promiyelositik lösemi hücreleri, KB; serviks kanser hücreleri, A-549; insan alveolar bazal epitel hücreleri, KB3-1; serviks kanser hücreleri, T-24; insan meme kanseri hücreleri, P-388; lösemi hücreleri, AML; kan kanseri hücreleri, Calu-1; akciğer kanseri hücreleri, HepG2; karaciğer hücreleri hepatoselüler.

Proteaz –Peptidaz İnhibitörleri: 1960'ların sonuna doğru bazı mikrobiyal kaynaklı sekonder metabolitlerin proteazları inhibe ettiği bulunmuştur. Bu buluş özellikle birçok

hayvan virüsünün proteolitik sistemini inhibe etmek için kullanılmıştır. Antipain, löpeptin, pepstatin ve bestatin başlıca proteaz-peptidaz inhibitörleridir (20).

Aminopeptidaz inhibitörleri; polipeptit zincirinin serbest amino ucunda bulunan hareketli tek veya daha fazla sayıda bulunan amino asitin inhibitörleridir. Bu etkisini hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol oynayan aminoasidinin enzim inhibisyonuna uğraması sonucu apoptozis oluşmasıyla gösterir. Yani antitümoral etki gösterirler.

Aminopeptidaz inhibitörlerine örnek verecek olursak; aktinin, anstatin ve fumagillin'dir. Bunların yanında *Aspergillus oryzae*, *A. fumigatus*'ta aminopeptidaz inhibitörlerini üretmektedirler. Fumagillinin de antitümoral etkisinin yanında güçlü bir aminopeptidaz inhibitörü olduğu 2000 yılında yapılan çalışmalarda bulunmuştur *A. fumigatus*'dan elde edilen fumagillin, hücre döngüsünde yer alan ve amino ucu metionin olan enzimin inhibisyonuna neden olarak etkisini gösterir (13).

Kolesterol biyosentezi inhibitörleri: Kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A redüktazı (HMG-CoA redüktaz) inhibe ederek kolesterol sentezini regüle eden ve kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin azalmasına yardımcı olan maddelere statinler denir. HMG-CoA redüktaz karaciğer ve diğer dokularda kolesterol oluşumunda hız kısıtlayıcı bir enzimdir. Statinler bu enzimi inhibe ederek hepatositlerdeki kolesterol düzeyini azaltır, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörlerinin ekspresyonunu uyarır ve LDL kolesterolün dolaşımdan uzaklaştırılmasına katkıda bulunurlar. Statinler grubunda olan mevastatin, ilk olarak 1976 yılında Akira Endo ve ark. tarafından *Penicillium citrinum*'dan izole edilmiştir. 1990'lı yıllarda statinlerle ilgili geniş çaplı araştırmalarda bulunulmuştur (21). Bu temel çalışmadan yola çıkılarak kompaktin, mevinolin gibi bileşiklerde mikrofunguslardan izole edilmiştir. Statinler üretim biçimlerine bağlı olarak doğal ve sentetik statinler olmak üzere iki grupta incelenir. Mevastatin ve lovastatin doğal; atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin vs. sentetik statinlerdir. Lovastatin, ilk olarak *Aspergillus terreus* ve *Monascus ruber*'in izole edilmiştir. İlk bulunan statin olarak literatüre geçen mevastatin, *Penicillium citrinum*'dan başka *P. solitum*, *P. brevicompactum*, *P. hirsutum*, *P. cyclopium* ve *P. lanosum*, *P. aurantiogriseum*'dan da elde edilmektedir (22). 1979 yılında *Aspergillus terreus* üzerinde yapılan çalışmalarla bulunan lovastatin, ilk statin olarak patent alıp tarihe geçmiştir. *Aspergillus* türlerinden *A. fischeri*, *A. flavipes*, *A. flavus*, *A. parasiticus*, *A. umbrosus* ve *Acremonium chrysogenum*'un da lovastatin ürettiği bilinmektedir (23).

Bağışıklık sistemi baskılayıcıları (İmmünosüpressanlar): Mikrobiyal kaynaklı bazı bileşiklerin immünbaskılayıcı özellikleri vardır. Mikrofunguslar tarafından üretilen ve bu bileşikler arasında en bilineni siklosporin A'dır. Bu bileşik, organ nakillerinde reddetmeyi önlemede kullanılan potent T lenfosit baskılayıcılarından. Siklosporin ilk olarak Borel ve arkadaşları tarafından İsviçre'de Sandoz Laboratuvarlarında *Tolypocladium inflatum* adlı fungustan elde edilmiştir (1977). Yapısal ve biyolojik aktiviteleri farklı olmasına rağmen ilk klinik uygulamaya giren siklosporin-A (CsA) ile daha sonra kullanılmaya başlanan takrolimus (FK506) arasında toksisite yönünden benzerlikler vardır. Kalsinörin, CsA ve FK506 komplekslerinin hedef molekülü olarak kabul edilmektedir. Kalsinörine bağlanmaları sonucu, IL-2 (interlökin) yapımı bloke edilir ve T-hücrelerin proliferasyon sinyalleri inhibe edilir (24). *Aspergillus fumigatus* ve *Penicillium marneffe*i immünsüpressan etkiyi gösteren en önemli funguslardır.

Siklosporinler, T-lenfositlerinin aktivasyonunu IL-2 sentezi ve salınımını inhibe ederek azaltmaktadır. Böylelikle T-hücrelerinin nakledilen organa hücum etmesi engellenir (24). Mikofenolik Asit, Mikofenolat mofetil (MFF) *Penicillium* türleri tarafından üretilen, ilk olarak 1893 yılından keşfedilmiş mikofenolatın morfolinoetil esteridir. MFF, Allison ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve aktif formda bulunan mikofenolik asite (MPA) hidrolize edilir. Mikofenolik asit; *P. bialowiezense*, *P. brevicompactum*, *P. carneum* türlerinden elde edilen tetraketit yapısında bir immünsüpressan ajandır. *In vitro* çalışmalarda MPA, organ nakillerinde oluşabilecek redlerde rol oynayan sitokin üretimini inhibe edici, antikor oluşumunu inhibe edici, yapışma görevi gören glikoproteinlerin transferini inhibe edici ve düz kas hücrelerinin çoğalmasını inhibe edici olduğu kanıtlanmıştır.

Antimikrobiyal ajanlar: Funguslar tarafından üretilen en geniş sekonder metabolit grubudur. Bu antibiyotiklerin başında, beta-laktam antibiyotikler grubunda bulunan penisilinler gelmektedir. Beta-laktam antibiyotikler bakteri hücre duvarını inhibe ederek etki gösterirler. Diğer bir önemli grup ise makrolidlerdir ve bu grubun bilinen en önemli antibiyotiği eritromisindir. Makrolidler özellikle gram pozitif bakteriler üzerinde etkili, lakton halkasına sahip ve poliketid grubuna ait antibiyotiklerdir. Ansamisinler ise makrosiklik yapısında, aromatik kromofor halkasına sahip antibiyotiklerdir. En bilineni olan rifampisin RNA polimeraz enzimini inhibe ederek prokaryotlar üzerinde etkilidir. Fungal sekonder metabolitler arasında antibakteriyel kadar anti-fungal özelliklere de sahip metabolitler de vardır. *Penicillium griseofulvum*'dan izole edilen ve antifungal etkiye sahip griseofulvin bu metabolitlerin en önemlisidir. Griseofulvin tubulinlere bağlanarak fungusun mitozu gitmesini engeller (6). Sadece bu fungus çeşidinde değil *Penicillium nigricans*, *P.aethiopicum*, *P.coprophilum*, *P.dipodomyicola*, *P.persicinum*, *P.sclerotigenum* ve *Penicillium patulum* cinsi fungus türlerinde de bulunmuştur. Griseofulvin; heptaketit yapısında olup, hem antifungal hem de teratojenik etki göstermektedir (6). Genel olarak saç, deri ve tırnaktaki küf mantarlarına karşı etkisi vardır (5). Ayak tabanlarındaki enfeksiyonlara, avuç içi enfeksiyonlarına karşı daha yavaş etki gösterir. Griseofulvinin vazodilatör etkiye sahip olduğundan, Raynaud hastalığı ve angina pectoris hastalığında az da olsa etkili olduğu bulunmuştur. Kolşisinle yapısal ve aktivite benzerliği bunun gut tedavisinde kullanılmasını da sağlamıştır. Antifungal etkisinin yanında antitümoral (antikanser) etkisi de vardır. *Penicillium*'dan izole edilen antibakteriyel aktiviteye sahip funikolosin ve antifungal aktiviteye sahip fulvik asit, 8-O-metilafuruvun ve 1,8-O dimetilaverufin'de çalışılan metabolitlerdendir (6). *Penicillium sp.*'den izole edilen poliketid yapısında olan purpurkinon B ve C, purplester A, TAN-931 anti-influenza etki göstermiştir. *Penicillium*'dan izole edilen patulin ve mikofenolik asidin de antimikrobiyal aktivite gösterdiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

SONUÇ

Bu derleme çalışmasında, fungal sekonder metabolitler biyosentetik yolizine göre, kimyasal yapısına göre ve biyolojik etkilerine göre oluşturulmuş üç farklı sınıflandırma tipi kullanılarak incelenmiştir. Ekstrem ortamlardan izole edilen fungal sekonder metabolitler gelecek yıllar için yeni, etkili potansiyel maddelere kaynak oluşturacağından önemli araştırma konuları arasında yerini daha fazla alacaktır.

KAYNAKLAR

1. Harborne, J.B. 2001. Twenty five years of chemical ecology. Nat. Prod. Rep. 18, 361.
2. Bentley, R. 2006. From iso, sake and shoyu to cosmetics; a century of science for kojic acid. Nat. Prod. Rep. 23: 1046.
3. Fleming, A. 1929. On the antibacterial of cultures of a *Penicillium*, with special reference to their use in isolation of B. İnfluenzae. Brit J Exp Pathol. 10: 226-36.
4. Oskay, M., ve Tamer, A. 2009. *Streptomyces* kökenli Antibiyotiklerin dünü, bugünü ve yarını. Journal of New World Science Academy. 4: 48-60.
5. Raistrick, H. 1931. Studies in the biochemistry of micro-organisms, Philos. Trans. R. Soc. (B), 220: 2211.
6. Frisvad, JC., Filtenborg, O. 1989. Terverticillate *Penicillia*: Chemotaxonomy and mycotoxin production. Mycologia. 81:836-861.
7. Frisvad, JC., Filtenborg, O. 1990. Secondary metabolites as consistent criteria in *Penicillium* taxonomy and a synoptic key to *Penicillium* subgenus *Penicillium*. In: Modern concepts in *Penicillium* and *Aspergillus* classification (Samson RA, Pitt JI, eds.), Plenum Press, New York, USA, 373-384.
8. Frisvad JC. 2015. Fungal Biomolecules: Sources, Applications and Recent Developments editör: Vijai Kumar Gupta, Robert L. Mach ,S. Sreenivasaprasad.
9. Luckner M. 1980. Alkaloid biosynthesis in *Penicillium cyclopium*. J. Nat. Prod, 43: 21.
10. Traber, H. Hofmann and Kobel H. 1989. Cyclosporins - new analogues by precursor directed biosynthesis. J. Antibiot. 42: 591.
11. Hill A.M. 2006. The biosynthesis, molecular genetics and enzymology of polyketide derived metabolites. Nat. Prod. Rep, 23: 256.
12. Nancy P. Keller., Geoffrey Turner., Joan W. 2005. Bennett Fungal secondary metabolism - from biochemistry to genomics. Nature Reviews Microbiology. 3: 937-947.
13. Picoul, O. Bedel, A. Haudrechy, and Y. Langlois. 2003. Progress in fumagillin synthesis W Pure Appl. Chem. 75: 2-3, 235-249.
14. Pinto, Atahualpa 2011. Synthesis and Biosynthesis of Polyketide Natural Products. Chemistry - Dissertations. 181.
15. PhD ceremony Mr. H. Ali: Nonribosomal peptide synthetases and secondary metabolite production in *Penicillium chrysogenum*, Mr. H. Ali, 16.15 uur, Academiegebouw, Broerstraat 5, Groningen
16. Stack D., Neville C and Sean Doyle. 2007. Nonribosomal peptide synthesis in *Aspergillus fumigatus* and other fungi. Microbiology. 153:1297-1306
17. Zhang M., Wang L., Fang Y., Zhu T., Gu Q., and Zhu W. 2008. *Cytotoxic Alkaloids and Antibiotic Nordammarane Triterpenoids from the Marine-Derived Fungus *Aspergillus sydowi*, J. Nat. Prod. 71: 985-989,

18. Umeda, M., Yamashita, T., Saito, M., Sekita, S., Takahashi, C., Yoshihira, K., Natori, S., Kurata, H., Udagawa, S. 1974. Chemical and cytotoxicity survey on the metabolites of toxic fungi. *Japanese Journal of Experimental Medicine*, 44, 83-96.
19. Groll, M., Huber, R. 2004. Inhibitors of the eukaryotic 20S proteasome core particle: a structural approach. *Biochim Biophys Acta*. 1695: 33-44.
20. Samiee, S. M., Moazami, N., Haghighi, S., Mohseni, F. A., Mirdamadi, S. and Bakhtiari, M. R. 2003. Screening of Lovastatin Production by Filamentous Fungi. *Iranian Biomedical Journal*. 7, 1:29-33.
21. Manzoni, M., Rollini, M. 2002. Biosynthesis and biotechnological production of statins by filamentous fungi and application of these cholesterol-lowering drugs. *Appl Microbiol Biotechnol*. 58: 555–564.
22. Seenivasan, A., Subhagar, S., Aravindan, R., Viruthagiri, T. 2008. Microbial production and biomedical applications of lovastatin. *Indian J. Pharm. Sci.* 70:701-709.
23. Kansu, E. 2002. İmmünosüpresif Ajanların Genel Özellikleri ve Etki Mekanizmaları, *ANKEM*, 16:194-198.