

Denizel biyoaktif bileşikler

Marine bioactive compounds

Ferhat Can Özkaya¹ • Cem Erdoğan² • Muhammet Altunok^{1*}

¹*İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Su Ürünleri Yetiştiriciliği Ana Bilim Dalı 35620 Çiğli, İzmir, Türkiye*

²*Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü 35100 Bornova, İzmir, Türkiye*

*Corresponding author: muhammet.altunok@ikc.edu.tr

Abstract: Natural products and their derivate compounds have been underlined of new drugs along centuries. The compounds which are named secondary metabolites are produced by organisms against to predators in nature. Initially various terrestrial plants were investigated for achieve valuable drugs leads. Recent years, pharmaceutical research into natural products has declined on the grounds of isolation of similar metabolites and high-throughput screening of synthetic products. On the other hand, resistant strains of pathogens are increasingly prevalent in hospitals and in the community. New diseases is pressing need to develop new drugs, but progress in developing them has been slow. Therefore, particularly the emergence of health issues suggests that the discovery of new scaffolds such as cytarabine (Ara-c), vidarabine (Vira-A1) and salinosporamide A should be a priority. New technologies provide smart screening methods to discover new natural drugs from untapped biological resources. Especially advances in rapid genetic sequencing, coupled with manipulation of biosynthetic pathways, may provide a vast resource potential for the discovery of new pharmaceuticals. These technological advances encourage renewed interest in natural products and the natural drug discovery. In this review, we focused on marine metabolites also bring the marine chemical diversity up to its therapeutic potential, while it is offering an extremely rich resource for novel compounds.

Keywords: Natural product, bioactive secondary metabolites, marine environments, marine organisms.

Özet: Yüzylerce yıl boyunca yeni ilaçların temelini doğal ürünler ve bunlardan elde edilmiş bileşikler oluşturmuştur. Sekonder metabolitler olarak adlandırılan bu bileşikler doğada organizmalar tarafından düşmanlarından korunma amacıyla üretilmektedir. Son yıllarda benzer metabolitlerin izole edilmesi ve ayrıca sentetik üretimin yüksek tarama olanakları sunmasının da etkisiyle doğal ürünlere yönelik ilaç araştırmaları oldukça azalmıştır. Bununla birlikte çeşitli patojenlerin hastanelerde ve toplumda dirençli suşlar geliştirmesi giderek daha yaygınlaşmaktadır. Yeni hastalıklar yeni ilaçların keşfini zorunlu hale getirirken, bütün bunlarla mücadele için gerekli olan yeni antimikrobialerin geliştirilmesinde ilerleme yavaş olmaktadır. Bu nedenle özellikle sağlık alanındaki bu ve benzeri problemler cytarabine (Ara-c), vidarabine (Vira-A1) ve salinosporamide A gibi yeni küçük molekül yapıları bileşiklerinin keşfinde öncelik olması gerektiğini göstermektedir. Yeni teknolojiler henüz araştırılmamış biyolojik kaynakların doğal ilaç keşiflerinde kullanılmasını sağlayan oldukça etkili akıllı tarama yöntemleri sunmaktadır. Özellikle hızlı genetik sekanslama ile birlikte biyosentetik yolların manipulasyonundaki ilerlemeler yeni ilaçların keşfi için büyük bir kaynak sunabilecek potansiyele sahiptir. Teknolojideki bu ilerlemeler yeni ilaç keşfine ve doğal ürünlere olan ilginin tekrar artmasını da sağlamıştır. Bu derlemede, yeni bileşikler için son derece zengin bir kaynak sunarken aynı zamanda tedavi edici potansiyeli olabilecek denizel kimyasal çeşitliliği bir araya getiren denizel metabolitler üzerinde durulmuştur.

Anahtar kelimeler: Doğal ürünler, biyoaktif sekonder metabolitler, denizel çevreler, denizel canlılar.

GİRİŞ

İnsanlık tarih öncesi dönemlerden günümüze kadar çeşitli hastalıklar ile mücadele etmek için farklı yollar denemişlerdir. Bu yollardan en çok kullanılanı ve bilineni doğal ürünlerdir. Doğada üreticisi tarafından yaşadığı ortamlarda kendini koruma amacıyla üretilen ürünler, insanlığın karşılaştığı hastalıklar ile mücadelesinde en önemli silahı olmuştur. Bu amaçla bitkiler en çok değerlendirilen kaynak olmuştur. 1928 yılında Sir Alexander Fleming'in penisilini buluşuyla birlikte mikroorganizmalarda değerlendirilmeye başlamış (Fleming 1929) ve Fleming'i takiben araştırmacılar değerli ilaç etken maddelerini karasal mikroorganizmalardan elde etmişlerdir (Hölker vd. 2004). Ancak zamanla çalışmalar tek düze hale gelmiştir ve farklı kaynaklar araştırılmaya başlanmıştır (Verdine 1996). Bu yaklaşımlardan günümüzde en önemli olanı denizel kaynaklardır. İlk başlarda denizel

makroorganizmalar bu amaç doğrultusunda değerlendirilmiş olsa da son yıllarda en çok araştırma denizel mikroorganizmalar üzerine yapılmaktadır (Berdly 2005). Ayrıca dünyamızda her geçen gün artan sağlık sorunları araştırmacıları daha çok doğal ürün araştırması yapmaya itmektedir (Mayer vd. 1999; Zhang ve Demain 2005).

DOĞAL ÜRÜN ARAŞTIRMALARI

Biyoaktif doğal ürünler, canlılar tarafından üretilen ve diğer organizmalara karşı biyolojik aktivite gösteren kimyasal bileşikler olarak tanımlanabilir. Bu bileşikler insan ve hayvan hastalıklarına karşı terapötik aktiviteye, hastalıklara neden olan etkenlere karşı toksik aktiviteye ve tarımsal üretimde kayıplara neden olan böceklerle karşı önleyici etkiye sahip olabilir. Biyoaktif doğal ürünler, genellikle üretici organizmaları

tarafından yaşadıkları doğal çevrede kendilerini koruma ve üstünlük sağlamak amaçlı üretilen sekonder metabolitlerdir. Bazı durumlarda canlıların günlük yaşamlarında var olan ancak tesadüfen biyolojik aktivitesi belirlenen biyoaktif moleküller de bulunabilmektedir (Colegate ve Molyneux 2008).

Biyoaktif doğal ürün kaynakları, yüzlerce yıldır hastalıklar ile mücadelede kullanılmış ve günümüzde de kullanılan ilaçların yarısından fazlasının etken maddesini bu kaynaklar oluşturmaktadır (Clark 1996). Tedavi amacıyla kullanılan ilaçların % 63'ü değiştirilmemiş doğal ürünlerden, değiştirilmiş doğal ürünlerden veya çıkış maddesi doğal ürünlerden oluşmaktadır. 1981 ile 2008 yılının ortalarını kapsayan dönemde anti-infektif olarak kullanılan ilaçların (antibakteriyel, antifungal, antiparazitik, antiviral) % 68'i ve kanser tedavisinde kullanılan ilaçların % 63'ü doğal ürün türevidir (Cragg vd. 2009). Kimyasal olarak veya doğadan elde edilen bir bileşiğin ilaç olarak kullanıma sunulması uzun yıllar sonunda olur. Ancak doğa bazı bileşiklerin üretimini ve tasarımı asırlarca süren işlemler sonucunda optimize etmiş ve kullanıma sunulmaya yakın hale getirmiştir. Mikrobiyal fermentasyonla doğrudan ürün elde edilmesi steroid, β -laktam ve eritromisin gibi kimyasal yolla sentezlenen bileşiklerden çok daha ekonomiktir. Bazı durumlarda herhangi bir değişikliğe gerek duyulmadan kullanıma sunulabilmektedir. Ayrıca doğal ürünler, kimyasal yolla yarı sentetik veya rekombinant DNA teknolojisiyle türevlendirilebilen önemli kimyasal yapı motifleri ve biyoaktiviteden sorumlu atom grupları sunabilmektedir (Cragg vd. 1997).

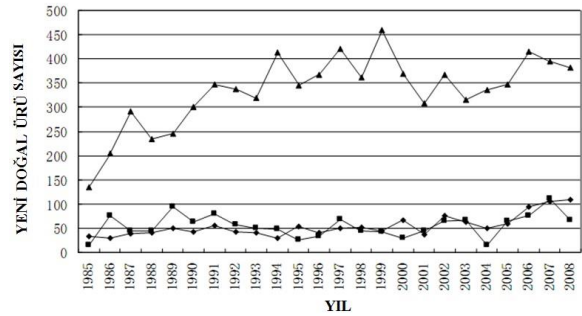
Son yıllarda tedavi edilemeyen hastalıkların önlenmesi, önemli biyolojik aktiviteye sahip kimyasal yapıların keşfedilmesi, biyokimyasal prob olarak geliştirilebilecek bileşiklerin keşfi, yeni ve duyarlı tedavi metotlarının geliştirilmesi için izolasyon, saflaştırma, karakterizasyon ve üretim metotlarına yönelik araştırmalara büyük önem verilmiştir (Burgess 2012; Zhang ve Demain 2005). Ayrıca dirençli patojenlerin gelişmesi (Chu vd. 1996), yeni hastalıkların ortaya çıkması (Da Silva ve Iaccarino 1999), doğal olarak dirençli patojenlerin varlığı (Tenover ve Hughes, 1996) ve kullanımdaki bazı bileşiklerin göreceli toksik özellikleri doğal ürün araştırmalarının devamlılığını zorunlu hale getirmiştir (Zhang ve Demain 2005).

DENİZEL DOĞAL ÜRÜNLER

Günümüze kadar bitkilerden ve karasal mikroorganizmalardan değerli biyoaktif bileşikler elde edilmiştir. Fakat belirli bir zaman sonra yapılan çalışmalarda benzer organizmalardan bilinen moleküller izole edilmeye başlanmıştır. Bunun üzerine doğal ürün araştırmacıları daha az çalışılmış yaşam alanlarında bulunan organizmalardan yeni bileşiklerin eldesine yönelmişlerdir. Son yıllarda üzerine en çok araştırma yapılan dünya yüzeyinin yaklaşık % 70'den fazlasını kaplayan ve potansiyel kemoterapötik ajanlar için büyük bir kaynak olduğu tespit edilen okyanuslardır (Cragg ve Newman 2013; Kjer vd. 2010). Okyanuslar barındırdığı

canlılara yeni ve karasal organizmalardan elde edilenlere göre çok daha çeşitli ürünlerin sentezi için önemli fizikokimyasal şartlar sunmaktadır (Baker ve Alvi 2004; DeLong 2007; Lozupone ve Knight 2007).

Denizel organizmalar, dünyanın farklı alanlarında tedavi için kullanılan geleneksel tıp yöntemlerine tarih boyunca çok fazla etki etmemiştir. Ancak günümüzde çeşitli biyolojik aktivitelere sahip doğal ürünler farklı denizel omurgasızlardan ve mikroorganizmalardan elde edilmekte, özellikle modern tıpta önemli bir yer tutmaktadır (Cragg ve Newman 2013). Denizel doğal ürünler terapötik ve farmakolojik potansiyeli olan, biyolojik aktivite açısından moleküler hedef özellikli kimyasal yapılara sahiptir (Arthaud vd. 2012; El-Gendy vd. 2008). Bu ürünler antimikrobiyal, anti-tüberküloz, antiviral, antiparazitik, antihelmintik, antimalaryal, antiprotozoal, antikoagulant, antiplatelet, antiinflamatuvar, antidiyabetik ve antikanser etkileri içeren geniş çapta biyolojik aktivite gösterirler (Imhoff vd. 2011). Ayrıca elde edilen bileşikler başka ilaç araştırmaları için de önemli öncül yapılar olarak değerlendirilmektedir (Gulder ve Moore 2009; Waters vd. 2010). Tüm bu nedenlerden dolayı denizel ürün araştırmalarında keskin bir artış gözlenmektedir. 2008 yılında 1065 tane, 2009 yılında 1011 tane ve 2010 yılında 1003 tane yeni denizel metabolit rapor edilmiştir (Blunt vd. 2010; Blunt vd. 2012). Yapılan bu çalışmalar denizel çevrelerin yeni biyoaktif metabolitler açısından zengin bir kaynak olduğunu göstermektedir ve bunların çoğu toprak kökenli organizmalardan elde edilenlerin ait olduğu kimyasal yapılara göre çok daha farklıdır (Cragg ve Newman 2013). 1985 ile 2008 yılları arasında izole edilen denizel ürünlerin yıllara göre dağılımı Çizelge 1'de verilmiştir (Hu vd. 2011)



Çizelge 1. 1998 – 2005 yılları arasında denizel mikroorganizmalardan elde edilen biyoaktif metabolitlerin denizel organizmalara (▲); denizel omurgasızlar, ■; algler, ◆; denizel mikroorganizmalar) göre dağılımı (Hu vd. 2011)

Figure 1. Marine organisms to bioactive metabolites isolated from marine microorganisms between 1998 – 2005 (▲; marine invertebrates, ■; algae, ◆; marine microorganisms) (Hu vd. 2011)

Denizel organizmalardan doğal ürün eldesi çalışmalarında ilk olarak sünger, alg gibi makroorganizmalar kullanılmıştır ve günümüzde tedavi amacıyla onaylanan ürünler bunun en önemli kanıtıdır. *Cryptotheca crypta*'dan izole edilen sitabarin Ara-C (Cytosar-U1®) (akut limfositik lösemi, akut miyelositik lösemi ve kronik miyelojen lösemisinin blast kriz fazı ve

meningeal lösemi) ve *Tethya crypta*'dan izole edilen vidarabin Ara-A (Vira-A1®) (akut keratokonjonktivit, herpes virüs 1 ve 2), 1974'de insan hastalıklarının tedavisinde ilk kez kullanılmaya başlanmıştır. Aradan geçen otuz yıl boyunca başka denizel doğal ürünler için de onay alınmış ve tedavide kullanılmaktadır. *Conus magus*'dan izole edilen Ziconotide'in (Prialt®) 2004 yılında ağrı kesici olarak onaylanmasının

ardından, 2007 yılında *Ecteinascidia turbinata*'dan izole edilen Yondelis®, yumuşak doku sarkomu ve 2009 yılında da yumurtalık sarkomu tedavisinde kullanılmak üzere Avrupa'dan onay almıştır. Bunun yanında birçok denizel doğal ürün klinik olarak farklı faz çalışmalarına alınmıştır. Farklı klinik faz denemelerine alınan denizel ürünler Tablo 1'de verilmiştir (Mayer vd. 2010).

Tablo 1. Klinik çalışmalara alınan denizel kaynaklı doğal ürünler (Mayer vd. 2010)
Table 1. Clinical metabolites from marine natural products (Mayer vd. 2010)

Klinik durumu	Bileşik Adı	Ticari Adı	Kaynağı	Aktivitesi
Onaylanmış	Cytarabine, Ara-C	Cytosar-U1®	<i>Cryptotheca crypta</i>	Kanser Tedavisi
	Vidarabine	Vira-A1®	<i>Tethya crypta</i>	Antiviral
	Ziconotide	Prialt®	<i>Conus magus</i>	Ağrı Kesici
	Trabectedin (ET-743) Avrupada Onaylı	Yondelis®	<i>Ecteinascidia turbinata</i>	Kanser Tedavisi
Faz-III	Eribulin Mesylate E7389)	Ticari Adı Yok	<i>Halichondria okadai</i>	Kanser Tedavisi
	Soblidotin (TZT1027)	Ticari Adı Yok	<i>Ecteinascidia turbinata</i>	Kanser Tedavisi
	DMXBA (GTS-21)	Ticari Adı Yok	<i>Nemertea sp.</i>	Şizofreni Tedavisi
Faz-II	Plinabulin (NPI-2358)	Ticari Adı Yok	<i>Aspergillus sp. CNC-139</i>	Kanser Tedavisi
	Plitidepsin	Aplidin®	<i>Aplidium albicans</i>	Kanser Tedavisi
	Elisidepsin	Irvalec®	<i>Elysia rufescens</i>	Kanser Tedavisi
	PM1004	Zalypsis®	<i>Jorunna funebris</i>	Kanser Tedavisi
	Tasidotin	Ticari Adı Yok	<i>Symploca sp.</i>	Kanser Tedavisi
	Synthadotin (ILX-651)	Ticari Adı Yok	<i>Pseudopterogorgia elisabethae</i>	Yara Kapanması
Faz-I	Pseudopterოსins	Ticari Adı Yok	<i>Bugula neritina</i>	Kanser Tedavisi
	Bryostatin1	Ticari Adı Yok	<i>Hemisterella minör</i>	Kanser Tedavisi
	Hemiasterlin (E7974)	Ticari Adı Yok	<i>Salinispora tropica</i>	Kanser Tedavisi
	Marizomib (Salinosporamide A; NPI-0052)	Ticari Adı Yok		

a) Denizel Omurgasızlar

Omurgasız canlıların yaklaşık olarak % 60'ı denizlerde yaşamaktadır (Ausubel vd. 2010). Denizel omurgasızların büyük bir çoğunluğu deniz kurtlarından, eklembacıklılardan, bryozonlardan, sölenlerlerden, ekinodermilerden, kabuklulardan ve süngerlerden oluşmaktadır (Paul ve Puglisi 2004; Paul ve Williams 2008). Bu canlıların çoğu bir yere yapışık şekilde yaşarlar, gövdeleri yumuşaktır ve kendilerini korumak için kimyasal koruma sistemleri (biyoaktif metabolit üretim sistemi) bulunmaktadır (Faulkner 2000; Faulkner 2002; Haefner 2003).

Bu sistemlerden elde edilen doğal ürünler ilginç biyomedikal potansiyelleri ile başta ilaç sanayi olmak üzere çeşitli biyoteknolojik uygulamalarda kullanılmaktadır (Bernan vd. 1997; Haygood vd. 1999; Jensen ve Fenical 1994; Lee vd. 2001; Osinga vd. 2001; Proksch vd. 2002; Taylor vd. 2007). 1990 – 2009 yılları arasında denizel omurgasız canlıların sahip olduğu kimyasal koruma sistemlerinden yaklaşık 10,000 metabolit izole edilmiştir (Leal vd. 2012). İzole edilen metabolitlerden örnekler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Denizel omurgasızlardan izole edilen bazı metabolitler, izole edildiği omurgasızlar ve biyoaktivitelerine örnekler (Li vd. 2012; Mudianta vd. 2012; Radjasa vd. 2011; Tran vd. 2012; Wang vd. 2012; Won vd. 2012; Zhang vd. 2006)

Table 2. Samples of metabolites from marine invertebrates, isolated invertebrates and bioactivities (Li vd. 2012; Mudianta vd. 2012; Radjasa vd. 2011; Tran vd. 2012; Wang vd. 2012; Won vd. 2012; Zhang vd. 2006)

Bileşik Adı	İzole Edildiği Omurgasız	Aktivitesi
Manzamine A	<i>Haliclona sp.</i> ; <i>Pellina</i> ; <i>Pachypellina</i> ; <i>Xestospogia</i> ; <i>Ircinia</i> ; <i>Amphimedon</i> (Sünger)	Antimalaryal
Crambescidin 800	<i>Crambe crambe</i> ; <i>Monanchora unguifera</i> (Sünger)	Antimalaryal, Sitotoksik
Variolin A	<i>Kirkpatrickia variolosa</i> (Sünger)	Siklin bağımlı kinaz inhibitörü
Discodermolide	<i>Discodermia dissoluta</i> (Sünger)	Antikanser
Dictyostatin-1	<i>Spongia sp.</i> , <i>Corallistidae</i> (Sünger)	Antikanser
Bryostatin-1	<i>Bugula neritina</i> (Bryozoon)	Kanser Tedavisinde Faz II'de
Fijianolide B	<i>Cacospongia mycofijensis</i> (Sünger)	Kanser
Spongistatin 1	<i>Spirastrella spinispirullifera</i> (Sünger)	Kanser
Aplyronine A	<i>Aplysia kurodai</i> (Salyangoz)	Antitümoral
Psymberin	<i>Ircinia ramosa</i> , <i>Psammocinia aff. Bulbosa</i> (Sünger)	Kanser
Mycothiazole	<i>Cacospongia mycofijensis</i> (Sünger)	Mitokondrial Kompleks 1 inhibitörü
Pseudopterოსin A	<i>Pseudopterogorgia elisabethae</i> (Mercan)	Antienflamatuar ve Yara Kapayıcı
Herdmanine K	<i>Herdmania momus</i> (Tunikat)	PPAR-δ aktivasyonu
Cadiolides E ve Synoilides A-B	<i>Synoicum sp.</i> (Tunikat)	Antibakteriyel ve Kanser
Neamphamides B,C,D	<i>Neamphius huxleyi</i> (Sünger)	Antikanser
Cadiolides 5, 6, 7, 8, 9	<i>Pseudodistoma antinboja</i> (Tunikat)	Antibakteriyel
Hydroxypsammamplysin E	<i>Aplysinella strongylata</i> (Sünger)	Antibakteriyel
Fuscocinerosides A,B,C	<i>Holothuria fuscocinerea</i> (Deniz patlıcanı)	Kanser

Denizel omurgasız canlılar arasında en yüksek doğal ürün sayısı ve yeni biyoaktif metabolit potansiyeline sahip olanlar süngerlerdir (Gunasekera vd. 2006) ve çok geniş bir biyosentetik üretim kapasitesine sahiptirler. Sentezledikleri sekonder metabolitler, denizel ekosistem içinde süngerlerin yaşamlarının devamı için hayati rol oynamaktadır (Thakur ve Müller, 2004). Bunun yanında çok sayıda farklı mikroorganizma için iyi bir konakçıdır (Ireland vd. 1993; Wang 2006).

Algler kendi biyokütlerinin çok küçük bir miktarı kadar sekonder metabolit sentezleyebilmektedir ve yaşamsal gereksinimleri açısından bakıldığında primer metabolit olarak da kabul edilebilirler. Brom, klor, iyot ve florür gibi çeşitli halojenleri içeren ürünler sentezleyebilmeleri algleri önemli doğal ürün üreticileri yapmaktadır. Bu halojenli bileşikler hem ender izole edilebilmekte hem de bulunduğu molekülün aktivitesini arttırılabilmektedir. Farmasötik sanayinde yarı sentetik ilaçların tasarımının önemli hedeflerinden biri de halojenli ilaç etken maddelerinin eldesidir. Bu durum düşünüldüğünde alglerden elde edilen ve edilecek ürünlerin kullanıma potansiyelinin büyüklüğü ortaya çıkmaktadır (Cabrita vd. 2010).

b) Denizel Mikroorganizmalar

Denizel mikroorganizmalar kutup buzullarından, hidrotermal bacalara, derin biyosferlerden, mangrove ormanlarına, oligotropik açık okyanus sularından, kirliliğe ve temiz kumsallara kadar her alanda yaşayabilmektedirler. Özellikle alglerle, süngerlerle, balıklarla ve mercanlarla birlikte yaşayan mikrobiyal topluluklar doğal ürün araştırmacılarının ilgisini çekmektedir. Pek çok durumda bakteriler ve diğer mikroorganizmalar denizel makroorganizmalarla birlikte yaşamaktadırlar. Makroorganizmalarla olan yaşamsal birliktelik hakkındaki bilgi birikimi her geçen gün artmaktadır ve özellikle süngerlerin biyoaktif metabolit çeşitliliğinin süngerlerle birlikte yaşayan mikroorganizmalardan kaynaklandığını savunan hipotezler ve bunu kanıtlayan çalışmalar da mevcuttur (Imhoff vd. 2011; Newman ve Hill 2006; Proksch vd. 2002; Zhang vd. 2005). Gurgui ve Piel (2010) süngerlerle birlikte yaşayan bakteri çeşitliliği üzerine yaptıkları araştırmada bakterilerin sahip oldukları doğal ürün potansiyelinin büyüklüğüne ışık tutmuşlardır. Geliştirilen yeni moleküler tekniklerle makroorganizmalarla birlikte yaşayan ancak izole edilemeyen mikroorganizma ve arkea grupları tanımlanmıştır (Delong 2007; Simon ve Daniel 2010). Kültüre alınabilen, henüz kültüre edilmeyen ve daha tanımlanmamış mikroorganizmaların biyoteknolojik potansiyelleri denizel doğal ürün araştırmalarının en önemli merak konusudur. Özellikle de denizel ve mikrobiyal çevrelerin küçük doğal molekül potansiyelleri sınırsız görünmektedir (Newman ve Cragg 2007).

Denizel Bakteriler

Farmasötik ilaçların keşfi için denizel bakterilerin yeni ve değerli bileşikleri sentezlediğine dair bilgi birikimi giderek

artmaktadır. 1997'den 2008'e kadar 660 yeni denizel bakteri kaynaklı bileşik tanımlanmıştır. Bunların büyük bir kısmı Actinobacteria (% 60) ve Cyanobacteria (% 33) grubu bakterilerden elde edilmişken, bunları Protoebacteria (% 12), ve Firmicutes üyelerinden (% 5) rapor edilen metabolitler izlemektedir (Imhoff vd. 2011).

Denizel Cyanobacteria grupları, dolastin 10, laryazole ve aprotin A gibi seçkin sitotoksik metabolit üreticileri olarak bilinirler. Özellikle denizel Cyanobacteria kökenli azot içeren sekonder metabolitler araştırmalarda dikkat çekmektedir. Tablo 3'de Cyanobacteria türlerinden elde edilen sekonder metabolitlere örnekler verilmiştir (Imhoff vd. 2011; Tan 2007).

Tablo 3. 2001-2006 arasında denizel Cyanobacteria bakterilerden elde edilen biyoaktif metabolitlere bazı örnekler (Tan 2007)

Table 3. Samples of Cyanobacteria bioactive metabolites between 2001 – 2006 (Tan 2007)

Metabolit	Kaynağı	Biyolojik aktivite
Malevamide D	<i>Symploca hydroides</i>	Sitotoksik ajan
Obyanamide	<i>Lyngbya confervoides</i>	Sitotoksik ajan
Guineamides A	<i>Lyngbya majuscula</i>	Sitotoksik ajan
Antillatoxin	<i>Lyngbya majuscula</i>	lyon kanalı engelleyici
Malyngamide S	<i>Bursatella leachii</i>	Sitotoksik ve anti-enflamatuvar

Günümüzde tedavide kullanılan mikrobiyal metabolitlerin başlıca üreticisi olan Actinobacteria grubu üyesi olan bakteriler yeni ilaç üretimi için sınırsız bir kapasiteye sahiptirler ve denizel aktinomisetler yeni ilaç etken maddeleri için hala önemli bir kaynaktır (Lam 2006). Tablo 4'te 2003-2005 yılları arasında Actinobacteria üyelerinden izole edilen biyoaktif metabolitlere bazı örnekler verilmiştir.

Tablo 4. Actinobacteria grubu bakterilerden elde edilen biyoaktif metabolit örnekleri (Ding vd. 2012; Lam 2006; Zhou vd. 2012)

Table 4. Same bioactive metabolites from Actinobacteria (Ding vd. 2012; Lam 2006; Zhou vd. 2012)

Bileşik	Kaynağı	Biyolojik Aktivitesi
Abysomicins	<i>Verrucosipora</i> sp.	Antibakteriyel
		Antialgal,
		Antibakteriyel,
Chandrananimycins	<i>Actinomadura</i> sp.	Antikanser,
		Antifungal
Komodoquinone A	<i>Streptomyces</i> sp.	Nötrojenik aktivite
Chinikomycins	<i>Streptomyces</i> sp.	Antikanser
		Antibakteriyel,
Trioxacarcins	<i>Streptomyces</i> sp.	antikanser,
		antimalaryal
StreptosetinA	<i>Streptomyces violaceusniger</i> Tu4113	Antikanser
Kandenols A-E	<i>Streptomyces</i> sp.HKI0595	Antikanser,
		Antimikrobiyal
Marthiapeptide A	<i>Marinactinospora thermotolerans</i> SCSIO00652	Antiinfektif,
		Antikanser

Biyoaktif metabolit üreticileri olarak *Pseudomonas* grubu bakterileri değerlendirdiğimizde toprak kaynaklı suşlarından elde edilen metabolitlerin denizel suşlara göre daha fazla olduğu görülmektedir. Çok az denizel *Pseudomonas* izole edilmiş ve ürettikleri biyoaktif metabolitler çalışılmıştır. Çoğu çalışmada denizel ve karasal suşların benzer metabolitleri ürettikleri rapor edilse de denizel suşlardan yeni sekonder metabolit elde edildiği çalışmalar da rapor edilmektedir.

Denizel çevrelerin ekolojik zenginliği içinde yaşayan denizel *Pseudomonas*'lar günümüzde önemli bir metabolit üretim kaynağı olarak değerlendirilmektedir (Isnansetyo ve Kamei 2009). Denizel *Pseudomonas*'lar kıyı bölgelerinde, derin denizlerde ve daha olağan dışı koşullarda

yaşayabilmektedirler. Sekonder metabolit üretim potansiyelleri ise yaşadıkları denizel ortamların ekolojik çeşitliliğine bağlı olarak artan metabolit potansiyeli ile değerlendirilmelidir (Engel vd. 2002). Denizel *Pseudomonas*'lardan elde edilen metabolitlere örnekler Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Denizel *Pseudomonas* türlerinden elde edilen doğal ürünlere örnekler
Table 5. Natural product samples from marine *Pseudomonas* species

Metabolit	Kaynağı	Aktivitesi	Kaynak
Pseudomonic acid	<i>P. fluorescens</i>	Antimikrobiyal	Fuller vd. 1971
4-hydroxybenzaldehyde	<i>Pseudomonas</i> sp. 102-3	Antimikrobiyal	Wratten vd. 1977
2-heptylquinolin-4-o	<i>Pseudomonas</i> sp. 102-3	Antimikrobiyal	Wratten vd. 1977
2-pentylquinolin-4-o	<i>Pseudomonas</i> sp. 102-3	Antimikrobiyal	Wratten vd. 1977
2,4-diacetylphloroglucinol DAPG	<i>Pseudomonas</i> sp. AMSN	Antimikrobiyal	Isnansetyo vd. 2001
α -pyrones I-II	<i>Pseudomonas</i> sp. F92S91	Antimikrobiyal	Singh vd. 2003
Dibutyl phthalate	<i>Pseudomonas</i> sp. PB01	Antikanser	Hoang vd. 2008
Di(2-ethylhexyl) phthalate	<i>Pseudomonas</i> sp. PB01	Antikanser	Hoang vd. 2008
Moiramide A, B ve C	<i>P. fluorescens</i>	Antimikrobiyal	Needham vd. 1994
Zafrin	<i>P. stutzeri</i> CMG1030	Antibakteriyal	Uzair vd., 2008
Siklo-[fenilallin-pirrolil-lösin-prolil]	<i>Pseudomonas</i> sp.	Antibakteriyal	Rungprom vd. 2008
Siklo-[isölösin-prolil-lösin-alanin]	<i>Pseudomonas</i> sp.	Antibakteriyal	Rungprom vd. 2008

Denizel Funguslar

Denizel bakteriler ile karşılaştırıldığında denizel funguslara ait bilgi birikimi daha temel seviyededir. Le Calvez vd. (2009) yaptıkları moleküler çalışmada derin deniz hidrotermal ekosistemlerinde beklenenden çok daha büyük bir fungal çeşitlilik saptamışlardır (Paz vd. 2010; Rateb ve Ebel 2011; Wiese vd. 2011; Zhang vd. 2009). En fazla sayıda (% 28) bileşik elde edilen denizel funguslar süngerlerle ilişkili olanlardır ve bunu % 27 oranıyla alglerle ilişkili olanlar takip etmektedir (Bugni ve Ireland 2004).

1992 yılı boyunca sadece 15 fungal metabolit izole edilmişken, 1992'den 2002 yılına kadar geçen sürede 270 fungal metabolit tanımlanmıştır (Bugni ve Ireland 2004). 2006'dan 2010 yılının ortalarına kadar geçen sürede ise denizel ortamlardan elde edilen funguslardan 690 yeni ürün rapor edilmiştir (Rateb ve Ebel 2011). Son yıllarda başta süngerlerle birlikte yaşayan funguslardan izole edilen metabolitler olmak üzere funguslar ile yapılan doğal ürün araştırmalarında önemli bir artış görülmektedir. Bu durum fungusların hala önemli bir doğal ürün kaynağı olduğunu ve giderek artan bir ilgiyi göstermektedir (Kjer vd. 2010).

Denizel funguslardan izole edilen metabolitler değerlendirildiğinde bakterilere göre çok daha farklı kimyasal yapıda metabolitin elde edildiği görülmüştür (Kjer vd. 2010). Denizel *Penicillium* ve *Aspergillus* türleri başlıca fungal metabolit kaynaklarıdır. Bunları *Acremonium*, *Emericella*, *Epicoccum*, *Exophiala*, *Paraphaeospora*, *Phomopsis* ve *Halarosellinia* türleri takip etmektedir (Imhoff vd. 2011).

TARTIŞMA

İlaç endüstrisinin ve doğal ürün araştırmacılarının elli yıldan fazladır odaklandığı karasal çevrelerle karşılaştırıldığında, denizler daha önce izole edilmemiş yeni metabolitler için keşfedilmemiş bir potansiyele sahiptir. Denizler, balıklar, süngerler, mercanlar ve algler gibi pek çok

makroorganizmanın yanında sayısız mikroorganizmanın oluşturduğu yaşamsal formu barındırmaktadır (Hughes ve Fenical 2010). Bu yaşamsal formlar yüzlerce yıl içerisinde düşmanlarından kurtulmak ve yaşamlarını devam ettirebilmek için özel kimyasal savunma sistemleri geliştirmişlerdir (Faulkner 2000; Faulkner 2002; Haefner 2003). Bu sistemlerden elde edilen ürünler ilginç biyomedikal potansiyelleri ile ilaç sanayinde ve biyoteknoloji alanında çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır (Bernan vd. 1997; Haygood vd. 1999; Jensen ve Fenical 1994; Lee vd. 2001; Osinga vd. 2001; Proksch vd. 2002; Taylor vd. 2007).

Günümüze kadar denizel makroorganizmalardan yüzlerce yeni ürünler izole edilmiş ve hala yeni bileşiklerin izolasyonuna devam edilmektedir. Ancak makroorganizmalardan yeterli miktarda ürün eldesinin uygulanabilirliği kolay değildir. Çünkü denizel makroorganizmalarla ve özellikle süngerlerden yeteri kadar metabolit eldesi için gerekli biyokütleyle ulaşmak zordur. Süngerlerin kültür ortamında büyük miktarlarda üretimi için yapılan çalışmalarda ise çok az bir başarı elde edilmiştir (Lang vd. 2005). Bundan dolayı kültür yoluyla büyük çapta üretimleri kolay olan denizel mikroorganizmalardan ürün eldesi daha çok tercih edilmektedir.

Denizel mikroorganizmalar deniz suyunun ulaştığı her yerde yaşayabilmektedir ve özellikle makroorganizmalarla birlikte yaşayanlar önemli biyoaktif doğal ürün üreticileridir (Imhoff vd. 2011). Denizler barındırdığı mikroorganizmalara yeni ürünlerin sentezi için tuzluluk, olağan dışı sıcaklık, pH değerleri, basınç gibi farklı fiziksel ve kimyasal koşullar sunmaktadır (DeLong 2007; Lozupone ve Knight 2007). Böylece dünyanın farklı bölgelerinde aynı makroorganizmadan aynı mikrobiyal veya fungal suş izole edilse de farklı yapıda ve özellikte ürünler elde edilebilmektedir. Bunun en önemli örneklerinden biri fungal *Aspergillus* suşlarıdır (Hiort vd. 2004). Aynı bölgeden aynı tür süngerden izole edilen mikrobiyal suşların sekonder metabolit profilleri farklılık gösterebilmektedir ve bu durum elde edilecek ürünlerin çeşitliliğini ve değerini arttırmaktadır. Ayrıca

makroorganizmalarda bulunan virüsler moleküler biyolojik yöntemler kullanarak elde edilebilecek genetik çeşitliliği doğada sağlayarak yeni ürün eldesini kolaylaştırmaktadır (Querellou 2010).

Denizel mikroorganizmalar arasında funguslar yüksek kimyasal yapı çeşitliliği ve sahip olduğu aktif doğal ürün potansiyeli ile en verimli mikroorganizma türüdür. Bunun yanında denizel funguslar hakkındaki bilgi birikiminin kısıtlı oluşu, bu topluluğu en önemli mikrobiyal kaynak potansiyeli haline getirmektedir (Bugni ve Ireland 2004). Böylece fungal suşlarla yapılan denemeler hem denizel biyoloji açısından hem de doğal ürün çalışmaları açısından değerli bulunmaktadır.

Denizel doğal ürün araştırmaları ilaç etken maddelerinin yanında farklı amaçlı ürünlerin eldesi için de yapılmaktadır. Bu ürünler gıda sanayinde renk verici, kıvam arttırıcı, su tutucu ve katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (Ferraro vd. 2010). Deterjan sanayi için biyosüfaktan ve emülsifiye edici ajanların eldesinde yararlanılmaktadır. Ayrıca izole edilen üretici organizmalar başta çevresel sorunların çözümü olmak üzere çeşitli alanlarda kullanılacak enzimlerin üretimi için de kullanılmaktadır (Satpute vd. 2010). Denizel doğal ürünlerin çok çeşitli alanlarda kullanılabilir olması, bu ürünlerin eldesi

için gerekli yeni analitik cihazların üretimini desteklemiştir. Yeni mikrobiyal organizmaların izolasyonu ve genetik çeşitliliğinin tanımlanmasında kullanılan polimer zincir reaksiyonundan(PCR), mikroorganizmaların görüntülenmesine ve üretilen metabolitlerin kimyasal analizine kadar pek çok analitik sistem geliştirilmiştir. Bu tip sistemlerin geliştirilmesine hala devam edilmektedir ve ekonomik getirisi yüksek bir teknoloji olarak sanayileşmektedir (Burgess 2012).

Önemli özellikleri olan doğal ürünlerin ticari potansiyelleri yüksektir ve bugün dünyanın farklı bölgelerinde akademi kaynaklı ya da özel şirketler bu araştırmalara yönelmiştir. Kurulan şirketler başta ilaç etken maddelerinin üretiminin yanında farklı özellikteki maddeleri üretip satmaktadır ve her yeni ürün önemli bir gelir kaynağı haline gelebilmektedir. Türkiye'nin sahip olduğu hem karasal hem de denizel kaynaklar düşünüldüğünde araştırılmak üzere büyük bir hazine karşımıza çıkmaktadır. Araştırmalar arttıkça izole edilecek yeni ürünler önemli yatırımların kapısını açacaktır. Yatırımlar zamanla yetişmiş işgücüne ihtiyaç duymaya başlayacaktır ve üniversitelerden mezun gerekli bilgi birikimine sahip bireyler için yeni iş olanakları oluşacaktır. Ayrıca önemli bir bilgi birikimi gerektiren doğal ürün yatırımları sürdürülebilir kalkınma arayışlarına da büyük katkılar sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Arthaud, I.D.B., Rodrigues, F.A.R., Jimenez, P.C., Montenegro, R.C., Angelim, A.L., Maciel, V.M.M., Silveira, E.R., Freitas, H.P.S., Sousa, T.S., Pessoa, O.D.L., Lotufo, T.M.C., Costa-Lotufo, L.V., 2012. Studies on the Secondary Metabolites of a *Pseudoalteromonas* sp. Isolated from Sediments Collected at the Northeastern Coast of Brazil, *Chemistry & Biodiversity*, 9: 418–427. doi: [10.1002/cbdv.201100092](https://doi.org/10.1002/cbdv.201100092)
- Ausubel, J., Crist, D.T., Waggoner, P.E., 2010. First Census of Marine Life 2010: Highlights of a decade of discovery, Washington DC: Census of Marine Life, 68p.
- Baker, D.D., Alvi, A.A., 2004. Small-molecule natural products: new structures, new activities, *Current Opinion in Biotechnology*, 15: 576–583p. doi: [10.1016/j.copbio.2004.09.003](https://doi.org/10.1016/j.copbio.2004.09.003)
- Bérdy, J., 2005. Bioactive microbial metabolites, *Journal of Antibiotics*, 58: 1–26p. doi: [10.1038/ja.2005.1](https://doi.org/10.1038/ja.2005.1)
- Berman, V.S., Greenstein, M., Maise, W.M., 1997. Marine microorganisms as a source of new natural products, *Advances in Applied Microbiology*, 43: 57–89p. doi: [10.1016/S0065-2164\(08\)70223-5](https://doi.org/10.1016/S0065-2164(08)70223-5)
- Blunt, J.W., Copp, B.R., Munro, M.H.G., Northcote, P.T., Prinsep, M.R., 2010. Marine natural products, *Natural Product Reports*, 27:165–237p. doi: [10.1039/B906091J](https://doi.org/10.1039/B906091J)
- Blunt, J.W., Copp, B.R., Keyzers, R.A., Munro, M.H.G., Prinsep, M.R., 2012. Marine natural products, *Natural Product Reports*, 29:144–222p. doi: [10.1039/C2NP00090C](https://doi.org/10.1039/C2NP00090C)
- Bugni, T.S., Ireland, C.M., 2004. Marine-derived fungi: a chemically and biologically diverse group of microorganisms, *Natural Products Reports*, 21: 143–163p. doi: [10.1039/b301926h](https://doi.org/10.1039/b301926h)
- Burgess, J.G., 2012. New and emerging analytical techniques for marine biotechnology, *Current Opinion in Biotechnology*, 23: 29–33p. doi: [10.1039/B301926H](https://doi.org/10.1039/B301926H)
- Cabrera, M.T., Vale, C., Rauter, A.P., 2010. Halogenated Compounds from Marine Algae, *Marine Drugs*, 8: 2301–2317p. doi: [10.3390/md8082301](https://doi.org/10.3390/md8082301)
- Chu, D.T., Plattner, J.J., Katz, L., 1996. New directions in antibacterial research, *Journal of Medicinal Chemistry*, 39, 3853–3874p. doi: [10.1021/jm960294s](https://doi.org/10.1021/jm960294s)
- Clark, A.M., 1996. Natural products as a resource for new drugs, *Pharmaceutical Research*, 8, 1133–1144p. doi: [10.1023/A:1016091631721](https://doi.org/10.1023/A:1016091631721)
- Colegate, S.M., Molyneux, R.J., 2008. An Introduction and Overview, *Bioactive Natural Products Detection, Isolation, and Structural Determination*, Taylor & Francis Group, p. 1-9.
- Cragg, G.M., Newman, D.J., Snader, K.M., 1997. Natural products in drug discovery and development, *Journal of Natural Products*, 60: 52–60p. doi: [10.1021/mp9604893](https://doi.org/10.1021/mp9604893)
- Cragg, G.M., Grothaus, P.G., Newman, D.J., 2009. Impact of Natural Products on Developing New Anti-Cancer Agents, *Chemical Reviews*, 109: 3012–3043p. doi: [10.1021/cr900019j](https://doi.org/10.1021/cr900019j)
- Cragg, G.M., Newman, D.J., 2013. Natural products: A continuing source of novel drug leads, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 1830: 3670–3695. doi: [10.1016/j.bbagen.2013.02.008](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.02.008)
- DaSilva, E., Iaccarino, M., 1999. Emerging diseases: a global threat, *Biotechnology Advances*, 17: 363–384p. doi: [10.1016/S0734-9750\(99\)00024-5](https://doi.org/10.1016/S0734-9750(99)00024-5)
- DeLong, E.F., 2007. Modern microbial seascapes. *Forward Nature Reviews Microbiology*, 5: 755–757p. doi: [10.1038/nmicro1762](https://doi.org/10.1038/nmicro1762)
- Ding, L., Maier, A., Fiebig, H.H., Lin, W.H., Peschel, G., Hertweck, C., 2012. Kandenols A–E, eudesmenes from an endophytic *Streptomyces* sp. of the mangrove tree *Kandelia candel*, *Journal of Natural Products*, 75: 2223–2227p. doi: [10.1021/np300387n](https://doi.org/10.1021/np300387n)
- Engel, S., Jensen, P.R., Fenical, W., 2002. Chemical ecology of marine microbial defence, *Journal of Chemical Ecology*, 28: 1971–1985p. doi: [10.1023/A:1020793726898](https://doi.org/10.1023/A:1020793726898)

- El-Gendy, M.M.A., Hawas, U.W., Jaspars, M., 2008. Novel Bioactive Metabolites from a Marine Derived Bacterium *Nocardia* sp. ALAA 2000, The Journal of Antibiotics, 61: 379–386p. doi: [10.1038/ja.2008.53](https://doi.org/10.1038/ja.2008.53)
- Faulkner, D.J., 2000. Marine pharmacology, Antonie van Leeuwenhoek, 77: 135–145p. doi: [10.1023/A:1002405815493](https://doi.org/10.1023/A:1002405815493)
- Faulkner, D.J., 2002. Marine Natural Products, Natural Product Reports, 17: 7–55p. doi: [10.1039/b006897g](https://doi.org/10.1039/b006897g)
- Ferraro, V., Cruz, I.B., Jorge, R.B., Malcata, F.X., Pintado, M.E., Castro, P.M.L., 2010. Valorisation of natural extracts from marine source focused on marine by-products: A review, Food Research International, 43: 2221–2233p. doi: [10.1016/j.foodres.2010.07.034](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.07.034)
- Fleming, A., 1929. On the antibacterial action of cultures of *Penicillium*, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*, British Journal of Experimental Pathology, 10: 226–236p.
- Fuller, A.T., Mellows, G., Woolford, M., Banks, G.T., Barrow, K.D., Chain, E.B., 1971. Pseudomonic acid – antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*, Nature, 234: 416p. doi: [10.1038/234416a0](https://doi.org/10.1038/234416a0)
- Gulder, T.A.M., Moore, B.S., 2009. Chasing the treasures of the sea—bacterial marine natural products, Current Opinion in Microbiology, 12: 252–260p. doi: [10.1016/j.mib.2009.05.002](https://doi.org/10.1016/j.mib.2009.05.002)
- Gunasekera, A.S., Sfanos, K.S., Harmody, D.K., Pomponi, S.A., McCarthy, P.J., Lopez, J.V., 2006. An enhanced database of the microorganisms associated with deeper water marine invertebrates, Applied Microbiology and Biotechnology, 66: 373–376p. doi: [10.1007/s00253-004-1763-7](https://doi.org/10.1007/s00253-004-1763-7)
- Gurgui, C., Piel, J., 2010. Metagenomic approaches to identify and isolate bioactive natural products from microbiota of marine sponges, Metagenomics: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, 668: 247–264p. doi: [10.1007/978-1-60761-823-2_17](https://doi.org/10.1007/978-1-60761-823-2_17)
- Haefner, B., 2003. Drugs from the deep: marine natural products as drug candidates, Drug Discovery Today, 8: 536–544p. doi: [10.1016/S1359-6446\(03\)02713-2](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02713-2)
- Haygood, M.G., Schmidt, E.W., Davidson, S.K., Faulkner, D.J., 1999. Microbial symbionts of marine invertebrates: opportunities for microbial biotechnology, Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology, 1: 33–43p.
- Hiort, J., Maksimenka, K., Reichert, M., Perovic-Ottstadt, S., Lin, W.H., Wray, V., Steube, K., Schaumann, K., Weber, H., Proksch, P., Ebel, R., Müller, W.E.G., Bringmann, G., 2004. New Natural products from the sponge-derived fungus *Aspergillus niger*, Journal of Natural Products, 67
- Hoang V.L.T., Li Y., Kim S-K, 2008. Cathepsin B inhibitory activities of phthalates isolated from a marine *Pseudomonas* strain, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 18: 2083–2088p. doi: [10.1016/j.bmcl.2008.01.097](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.01.097)
- Hölker, U., Höfer, M., Lenz, J., 2004. Biotechnological advantages of laboratory scale solid state fermentation with fungi, Applied Microbiology and Biotechnology, 64: 175–186p. doi: [10.1007/s00253-003-1504-3](https://doi.org/10.1007/s00253-003-1504-3)
- Hu, G.P., Yuan, J., Sun, L., She, Z.G., Wu, J.H., Lan, X.J., Zhu, X., Lin, Y.C., Chen, S.P., 2011. Statistical Research on Marine Natural Products Based on Data Obtained between 1985 and 2008, Marine Drugs, 9: 514–525p. doi: [10.3390/md9040514](https://doi.org/10.3390/md9040514)
- Hughes, C.H., Fenical, W., 2010. Antibacterials from the sea, Chemistry A European Journal, 16: 12512–12525p. doi: [10.1002/chem.201001279](https://doi.org/10.1002/chem.201001279)
- Jensen, P.R., Fenical, W., 1994. Strategies for the discovery of secondary metabolites from marine bacteria: ecological perspectives, Annual Reviews Microbiology, 48: 559–584p. doi: [10.1146/annurev.mi.48.100194.003015](https://doi.org/10.1146/annurev.mi.48.100194.003015)
- Imhoff, J.F., Labes, A., Wiese, J., 2011. Bio-mining the microbial treasures of the ocean: new natural products, Biotechnology Advances, 29: 468–482p. doi: [10.1016/j.biotechadv.2011.03.001](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.03.001)
- Isnansetyo, A., Horikawa, M., Kamei, Y., 2001. In vitro anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* of 2–4-diacetyl phloroglucinol produced by *Pseudomonas* sp. AMSN isolated from a marine alga, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 47: 724–725p. PMID: 11328799. doi: [10.1093/oxfordjournals.jac.a002694](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jac.a002694)
- Isnansetyo, A., Kamei, Y., 2009. Bioactive substances produced by marine isolates of *Pseudomonas*, Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology, 36: 1239–1248p. doi: [10.1007/s10295-009-0611-2](https://doi.org/10.1007/s10295-009-0611-2)
- Ireland, C.M., Copp, B.R., Foster, M.P., McDonald, L.A., Radisky, D.C., Swersey, J.C., 1993. Biomedical potential of marine products, Attaway, D.H., Zaborsky, O.R. (Eds.) Marine Biotechnology, New York Plenum Press, Vol. 1, p.1.
- Kjer, J., Debbab, A., Aly, A.H., Proksch, P., 2010. Methods for isolation of marine-derived endophytic fungi and their bioactive secondary products, Nature Protocols, 5: 479–490p. doi: [10.1038/nprot.2009.233](https://doi.org/10.1038/nprot.2009.233)
- Lam, K.S., 2006. Discovery of novel metabolites from marine actinomycetes, Current Opinion in Microbiology, 9: 245–251p. doi: [10.1016/j.mib.2006.03.004](https://doi.org/10.1016/j.mib.2006.03.004)
- Lang, S., Hüners, M., Lurtz, V., 2005. Bioprocess Engineering Data on the Cultivation of Marine Prokaryotes and Fungi Natural Products Drug Discovery, Springer, 29–62 p. doi: [10.1007/b135822](https://doi.org/10.1007/b135822)
- Leal, M.G., Puga, J., Seródio, J., Gomes N.C.M., Calado, R., 2012. Trends in the Discovery of New Marine Natural Products from Invertebrates over the Last Two Decades – Where and What Are We Bioprospecting?, PLoS One, 7: 1–15p. doi: [10.1371/journal.pone.0030580](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030580)
- Lee, Y.K., Lee, J.H., Lee, H.K., 2001. Microbial symbiosis in marine sponges, The Journal of Microbiology, 39: 254–264p.
- Le Calvez, T., Burgaud, G., Mahé, S., Barbier, G., Vandenkoornhuysse, P., 2009. Fungal Diversity in Deep-Sea Hydrothermal Ecosystems, Applied And Environmental Microbiology, 75: 6415–6421p. doi: [10.1128/AEM.00653-09](https://doi.org/10.1128/AEM.00653-09)
- Li, J.L., Xiao, B., Park, M., Yoo, E.S., Shin, S., Hong, J., Chung, H.Y., Kim, H.S., Jung, J.H., 2012. PPAR- γ agonistic metabolites from the ascidian *Herdmania momus*, Journal of Natural Products, 75: 2082–2087p. doi: [10.1021/np300401g](https://doi.org/10.1021/np300401g)
- Lozupone, C.A., Knight, R., 2007. Global patterns in bacterial diversity, PNAS, 104: 11436–11440p. doi: [10.1073/pnas.0611525104](https://doi.org/10.1073/pnas.0611525104)
- Mayer, T.U., Kapoor, T.M., Haggarty, S.J., King, R.W., Schreiber, S.L., Mitchison, T.J., 1999. Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype-based screen, Science, 286, 971–974p. doi: [10.1126/science.286.5441.971](https://doi.org/10.1126/science.286.5441.971)
- Mayer, A.M.S., Glaser, K.B., Cuevas, C., Jacobs, R.S., Kem, W., Little, R.D., McIntosh, J.M., Newman, D.J., Potts, B.C., Shuster D.E., 2010. The odyssey of marine pharmaceuticals: a current pipeline perspective, Trends in Pharmacological Sciences, 31: 255–265p. doi: [10.1016/j.tips.2010.02.005](https://doi.org/10.1016/j.tips.2010.02.005)
- Mudianta, I.W., Adams, T.S., Andrews, K.T., Davis, R.A., Hadi, T.A., Hayes, P.Y., Garson, M.J., 2012. Psammaphysin derivatives from the Balinese marine sponge *Aplysina strongylata*, Journal of Natural Products, 75: 2132–2143p. doi: [10.1021/np300560b](https://doi.org/10.1021/np300560b)
- Needham, J., Kelly, M.T., Ishige, M., Andersen, R.J., 1994. Andrimid and moiramides A–C, metabolites produced in culture by a marine isolate of the bacterium *Pseudomonas fluorescens* structure elucidation and biosynthesis, Journal of Organic Chemistry, 59: 2058–2063p. doi: [10.1021/jo00087a020](https://doi.org/10.1021/jo00087a020)
- Newman, D.J., Hill, R.T., 2006. New drugs from marine microbes: the tide is turning, Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology, 33: 539–544p. doi: [10.1007/s10295-006-0115-2](https://doi.org/10.1007/s10295-006-0115-2)
- Newman, D.J., Cragg, G.M., 2007. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years, Journal of Natural Products, 70: 461–477p. doi: [10.1021/np068054v](https://doi.org/10.1021/np068054v)
- Osinga, R., Armstrong, E., Burgess, G., Hoffman, F., Reitner, J., Schumann-Kindel, G., 2001. Sponge-microbe, associations and their importance for

- sponge bioprocess engineering, *Hydrobiologia*, 461: 55-62p. doi: [10.1023/A:1012717200362](https://doi.org/10.1023/A:1012717200362)
- Paul, V.J., Puglisi, M.P., 2004. Chemical mediation of interactions among marine organisms, *Natural Product Reports*, 21: 189–209p. doi: [10.1039/B302334F](https://doi.org/10.1039/B302334F)
- Paul, V.J., Ritson-Williams, R., 2008. Marine chemical ecology, *Natural Product Reports*, 25: 662–695p. doi: [10.1039/B702742G](https://doi.org/10.1039/B702742G)
- Paz, Z., Komon-Zelazowska, M., Druzhinina, I.S., Aveskamp, M.M., Shnaideman, A., Aluma, Y., Carmeli, S., Ilan, M., Yarden, O., 2010. Diversity and potential antifungal properties of fungi associated with a Mediterranean sponge, *Fungal Diversity*, 44: 17-26p. doi: [10.1007/s13225-010-0020-x](https://doi.org/10.1007/s13225-010-0020-x)
- Proksch, P., Edrada, R.A., Ebel, R., 2002. Drugs from the seas: current status and microbiological implications, *Applied Microbiology Biotechnology*, 59: 125–134p. doi: [10.1007/s00253-002-1006-8](https://doi.org/10.1007/s00253-002-1006-8)
- Querellou, J., 2010. Marine Biotechnology: A New Vision and Strategy for Europe, 2010 Marine Board-ESF Position Paper 15, European Science Foundation, 96p.
- Radjasa, O.K., Vaske, Y.M., Navarro, G., Vervoort, H.C., Tenney, K., Linington, R.G., Crews, P., 2011. Highlights of marine invertebrate-derived biosynthetic products: Their biomedical potential and possible production by microbial associates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19: 6658–6674p. doi: [10.1016/j.bmc.2011.07.017](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.07.017)
- Rateb, M.E., Ebel, R., 2011. Secondary metabolites of fungi from marine habitats, *Natural Products Report*, 28: 290–344p. doi: [10.1039/C0NP00061B](https://doi.org/10.1039/C0NP00061B)
- Rungprom, W., Siwu, E.R.O., Lambert, L.K., Dechsakulwatana, C., Barden, M.C., Kokpol, U., Blanchfield, J.T., Kita, M., Garson, M.J., 2008. Cyclic tetrapeptides from marine bacteria associated with the seaweed *Digenea* sp. and the sponge *Halisarca ectofibrosa*, *Tetrahedron*, 64: 3147-3152p. doi: [10.1016/j.tet.2008.01.089](https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.01.089)
- Satpute, S.K., Banat, I.M., Dhakephalkar, P.K., Banpurkar, A.G., Chopade, B.A., 2010. Biosurfactants, bioemulsifiers and exopolysaccharides from marine microorganisms, *Biotechnology Advances*, 28: 436–450p. doi: [10.1016/j.biotechadv.2010.02.006](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.02.006)
- Simon, C., Daniel, R., 2010. Metagenomic analyses: past and future trends, *Applied Environmental Microbiology*, 77: 1153–11561p. doi: [10.1128/AEM.02345-10](https://doi.org/10.1128/AEM.02345-10)
- Singh, M.P., Kong, F., Janso, E.J., Arias, D., A., Suarez, P. A., Valerie, S. B., Petersen, P.J., Weiss, W.J., Carter, G., Greenstein, M., 2003. Novel alpha-pyrone produced by a marine *Pseudomonas* sp. F92S91: taxonomy and biological activities, *Journal of Antibiotics*, 56: 1033–1044p. doi: [10.7164/antibiotics.56.1033](https://doi.org/10.7164/antibiotics.56.1033)
- Tan, L.K., 2007. Bioactive natural products from marine Cyanobacteria for drug discovery, *Phytochemistry*, 68: 954–979p. doi: [10.1016/j.phytochem.2007.01.012](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.01.012)
- Taylor, M.W., Radax, R., Wagner, M., 2007. Sponge-associated microorganisms: evolution, ecology and biotechnological potential, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 71: 295–347p. doi: [10.1128/MMBR.00040-06](https://doi.org/10.1128/MMBR.00040-06)
- Tenover, F.C., Hughes, J.M., 1996. The challenges of emerging infectious diseases, *The Journal of The American Medical Association*, 275: 300–304p. doi: [10.1001/jama.1996.03530280052036](https://doi.org/10.1001/jama.1996.03530280052036)
- Thakur, N.L., Müller, W.E.G., 2004. Biotechnological potential of marine sponges, *Current Science*, 86: 1506–1512p.
- Tran, D.T., Pham, N.B., Fechner, G., Zencak, D., Vu, H.T., Hooper, J.N.A., Quinn, R.J., 2012. Cytotoxic cyclic depsipeptides from the Australian marine sponge *Neamphius Huxleyi*, *Journal of Natural Products*, 75: 2200–2208p. doi: [10.1021/np3006474](https://doi.org/10.1021/np3006474)
- Verdine, G.L., 1996. The combinatorial chemistry of nature, *Nature*, 384, 11–13pp. doi: [10.1038/384011a0](https://doi.org/10.1038/384011a0)
- Wang, G., 2006. Diversity and biotechnological potential of the sponge-associated microbial consortia, *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 33: 545-551p. doi: [10.1007/s10295-006-0123-2](https://doi.org/10.1007/s10295-006-0123-2)
- Wang, W., Kim, H., Nam, S.J., Rho, B.J., Kang, H., 2012. Antibacterial butenolides from the Korean Tunicate *Pseudodistoma antinboja*, *Journal of Natural Products*, 75: 2049–2054p. doi: [10.1021/np300544a](https://doi.org/10.1021/np300544a)
- Waters, A.L., Hill, R.T., Place, A.R., Hamann, M.T., 2010. The expanding role of marine microbes in pharmaceutical development, *Current Opinion in Biotechnology*, 21: 780–786p. doi: [10.1016/j.copbio.2010.09.013](https://doi.org/10.1016/j.copbio.2010.09.013)
- Wratten, S.J., Wolfe, M.S., Andersen, R.J., Faulkner, D.J., 1977. Antibiotic metabolites from a marine pseudomonad, *Antimicrob Agents Chemother*, 11:411–414p. PMID: 324390
- Wiese, J., Ohlendorf, B., Blümel, M., Schmaljohann, R., Imhoff, J.F., 2011. Phylogenetic Identification of Fungi Isolated from the Marine Sponge *Tethya aurantium* and Identification of Their Secondary Metabolites, *Marine Drugs*, 9: 561-585p. doi: [10.3390/md9040561](https://doi.org/10.3390/md9040561)
- Won, T.H., Jeon, J., Kim, S.H., Lee, S.H., Rho, B.J., Oh, D.C., Oh, K.B., Shin, J., 2012. Brominated aromatic furanones and related esters from the ascidian *Synoicum* sp., *Journal of Natural Products*, 75, 2055–2061p. doi: [10.1021/np3005562](https://doi.org/10.1021/np3005562)
- Uzair, B., Ahmed, V.U., Mohammad, F.V., Edwards, D.H., 2008. The isolation, purification and biological activity of a novel antibacterial compound produced by *Pseudomonas stutzeri*, *FEMS Microbiology Letters*, 279: 243-250p. doi: [10.1111/j.1574-6968.2007.01036.x](https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.01036.x)
- Wratten, S.J., Wolfe, M.S., Andersen, R.J., Faulkner, D.J., 1977. Antibiotic metabolites from a marine pseudomonad, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 11: 411-414p.
- Zhang, L., Demain, A.L., 2005. *Natural Products Drug Discovery and Therapeutic Medicine*, Humana Press Inc., 4-8 p.
- Zhang, L., An, R., Wang, J., Sun, N., Zhang, S., Hu, J., Kuai, J., 2005. Exploring novel bioactive compounds from marine microbes, *Current Opinion in Microbiology*, 8: 276–281 p. doi: [10.1016/j.mib.2005.04.008](https://doi.org/10.1016/j.mib.2005.04.008)
- Zhang, Y., Mu, J., Feng, Y., Kang, Y., Zhang, J., Gu, P.J., Wang, Y., Ma, L.F., Zhu, Y.H., 2009. Broad-Spectrum Antimicrobial Epiphytic and Endophytic Fungi from Marine Organisms: Isolation, Bioassay and Taxonomy, *Marine Drugs*, 7: 97-112p. doi: [10.3390/md7020097](https://doi.org/10.3390/md7020097)
- Zhang, S.Y., Yi, Y.H., Tang, H.F., 2006. Bioactive Triterpene Glycosides from the Sea Cucumber *Holothuria fuscocinerea*, *Journal of Natural Products*, 69, 1492–1495p. doi: [10.1021/np060106t](https://doi.org/10.1021/np060106t)
- Zhou, X., Huang, H., Chen, Y., Tan, J., Song, Y., Zou, J., Tian, X., Hua, Y., Ju, J., 2012. Marthiapeptide A, an anti-infective and cytotoxic polythiazole cyclopeptide from a 60 L scale fermentation of the deep sea-derived *Marinactinospora thermotolerans* SCSIO 00652, *Journal of Natural Products*, 75: 2251–2255p. doi: [10.1021/np300554f](https://doi.org/10.1021/np300554f)