

*Research article***Investigation of antimicrobial and antioxidant activities of fungi in terms of health biotechnology**Ayşe ATABAY¹, Ülküye Dudu GÜL^{2,*}¹Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Ana Bilim Dalı, Bilecik, Türkiye²Sağlık Hizmetleri MYO, Biyoteknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Bilecik, Türkiye*Corresponding author: ulkuyedudu.gul@bilecik.edu.tr, ulkuyedudugul@gmail.com

Abstract: Biotechnology is a field of engineering, science and technology that combines the application of bioprocesses to biological organisms and systems by various industries. Fungi, a biotechnologically useful and valuable organism group, is used in many industrial production, such as the synthesis of pharmaceutical products with cost-effective fermentation processes. Medicinal fungi are known to have bioactivities such as anticancer, antioxidant, antimicrobial, hepatoprotective, antineurodegenerative, antidiabetic, antiangiogenic and hypoglycemic effects. Advances in molecular biology techniques have provided new ways to use yeasts and molds as microbial cell factories for the production of various secondary metabolites. The products obtained from fungi are increasingly used in medical, biotechnological and environmental applications. Fungi that provide the world with penicillin, lovastatin and other globally important drugs continue to be an unused resource with enormous industrial potential. In this study, an overview of antimicrobial and antioxidant activities has been made by giving examples of the use of mushrooms in biotechnology.

Keywords: Biotechnology, fungi, antimicrobial activity, antioxidant activity

Citation: Atabay, A., & Gül, Ü.D. (2021). Investigation of antimicrobial and antioxidant activities of mushrooms in terms of health biotechnology. *Acta Biologica Turcica*, 34(1), 22-30.

Sağlık biyoteknolojisi açısından mantarların antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelerinin incelenmesi

Özet: Biyoteknoloji, çeşitli endüstriler tarafından biyolojik organizmalara ve sistemlere biyoproseslerin uygulanmasıyla değerli ürünlerin elde edildiği mühendislik, bilim ve teknolojinin birleşimi olan bir alandır. Biyoteknolojik olarak yararlı ve değerli bir organizma grubu olan mantarlar uygun maliyetli fermentasyon işlemleriyle farmasötik ürünlerin sentezi gibi birçok endüstriyel üretimde kullanılmaktadır. Tıbbi mantarların antikanser, antioksidan, antimikrobiyal, hepatoprotektif, antinörodejeneratif, antidiyabetik, antianjiyojenik ve hipoglisemik etkiler gibi biyoaktiviteleri olduğu bilinmektedir. Moleküler biyoloji tekniklerindeki gelişmeler maya ve küfleri çeşitli sekonder metabolitlerin üretimi için mikrobiyal hücre fabrikaları olarak kullanmanın yeni yollarını sağlamıştır. Mantarlardan elde edilen ürünlerin tıbbi, biyoteknolojik ve çevresel uygulamalarda kullanımı giderek artmaktadır. Dünyaya penisilin, lovastatin ve diğer küresel olarak önemli ilaçları sağlayan mantarlar muazzam endüstriyel potansiyele sahip, kullanılmamış bir kaynak olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada mantarların biyoteknolojide kullanımlarına örnekler verilerek antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteleri üzerine genel bir inceleme yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Biyoteknoloji; Mantar; Antimikrobiyal aktivite; Antioksidan aktivite

Giriş

Biyoteknoloji, çeşitli endüstriler tarafından biyolojik organizmalara ve sistemlere biyoproseslerin uygulanmasıyla değerli ürünlerin elde edildiği mühendislik, bilim ve teknolojinin birleşimi olan bir alan olarak değerlendirilebilir (Mishra ve ark., 2015). Avrupa Birliği tarafından biyoteknoloji “mikroorganizmaların, kültürlenmiş doku hücrelerinin ve bunların parçalarının teknolojik (endüstriyel) uygulamalarını sağlamak için biyokimya, mikrobiyoloji ve mühendislik bilimlerinin entegre kullanımıdır” şeklinde tanımlanmıştır (Mukherjee ve ark., 2018).

Biyoteknolojinin tıbbi, tarım ve hayvancılık, gıda, çevre ve endüstriyel biyoteknoloji olmak üzere beş temel alanı bulunmaktadır. Kırmızı biyoteknoloji olarak da adlandırılan tıbbi biyoteknoloji, biyolojik tekniklerin sağlık ve tıpta ürün araştırma ve geliştirme uygulamalarında kullanılmasıdır (Gül, 2014). Tıbbi biyoteknoloji alanındaki konulara gen ve hücre terapileri, rekombinant aşular, DNA aşuları, biyoinformatik, genomik, proteomik, biyofarmasötikler, biyotıp, doku mühendisliği ürünleri ve çevre kirliliğinin kontrolü ile ilgili çalışmalar da örnek verilebilir (Gupta ve ark., 2016; Zand, 2019).

Yirminci yüzyılın en büyük biyoteknoloji mirası Alexander Fleming’in penisilini bulmasıydı (Zand, 2019). Endüstriyel mikrobiyolojide dönüm noktası olan bu keşiften sonra antimikrobiyal aktivite ile sekonder metabolitlerin yanı sıra, mantarların fizyolojisi, fermentasyon teknolojisi ve endüstriyel suş geliştirme üzerine araştırmalar yapılmıştır (Mukherjee ve ark., 2018). Endüstriyel mikrobiyolojinin altın çağı olan yirminci yüzyılda, fermentasyon işlemleriyle çözücüler, antibiyotikler, enzimler, vitaminler, asitler, polimerler vb. birçok faydalı bileşik üretilmiştir (Adrio & Demain, 2003). Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen biyosentetik insülin ilk biyofarmasötik ürün olarak 1982 yılında piyasaya sürülmüştür (Zand, 2019). 1990’ların sonlarında ise rekombinant DNA ve hibridom teknolojileri ile biyofarmasötik süreçlerde meydana gelen birçok gelişme malign hastalıkların, diyabetin ve diğer hastalıkların tedavisinde büyük bir devrime neden olarak biyoteknolojik süreçlerle yapılan 150’den fazla biyoteknolojik ilacın dünyaya tanıtılmasını sağlamıştır (Zand, 2019).

Mantarlar, biyoteknolojinin temel ve modern süreçlerinde çok önemli bir rol oynamaktadır (Mukherjee ve ark., 2018). Antibiyotiklerin, enzimlerin, vitaminlerin, organik asitlerin, polisakkaritlerin, polihidrik alkollerin, pigmentlerin, lipitlerin, glikolipitlerin ve diğer farmasötik

ürünlerin sentezi gibi birçok endüstriyel işlemlerde mantarlar kullanılmaktadır (Adrio & Demain, 2003; Mukherjee ve ark., 2018). Bu ürünlerin bazıları ticari olarak üretilirken bazıları biyoteknolojide potansiyel olarak değerlendirilir. Moleküler biyoloji tekniklerinin geliştirilmesi, maya ve küfleri, homolog ve heterolog (özellikle memeli) proteinlerin yanı sıra antibiyotikler, pigmentler ve yağ asitleri gibi diğer metabolitlerin üretimi için mikrobiyal hücre fabrikaları olarak kullanmanın yeni yollarını sağlamıştır (Adrio & Demain, 2003). Bu çalışmanın amacı mantarların biyoteknolojide kullanımlarına örnekler vererek antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelerinin önemini incelemektir.

Mantarların Biyoteknolojide Kullanımı

Binlerce yıldır birçok toplumda besleyici ve son derece lezzetli fonksiyonel gıdalar olarak kabul edilen mantarlar günümüzde ilaç ve nutrasötiklerin gelişimi için değerli bir kaynak olarak kabul edilmektedir. Farmakolojik ve tıbbi çalışmalar göstermiştir ki özellikle Basidiomycete ve Ascomycete şubeleri muazzam bir biyolojik olarak aktif bileşen kaynağıdır, ancak tüm türlerin yüzde onundan daha azı tanımlanmış ve daha azı terapötik önem açısından test edilmiştir (Smith ve ark., 2015).

Mikro boyutlu küflerden ve mayalardan makro boyutlu yer mantarlarına kadar değişen boyutlarda olabilen mantarların makro olanları gıda ve gıda takviyesi olarak kullanılmak üzere yetiştirilirken *Aspergillus*, *Penicillium* ve *Saccharomyces* gibi cinslerden oluşan mikro boyutlu mantarlar çeşitli enzimlerin ve metabolitlerin sentezi gibi biyoteknolojik uygulamalarda kullanılırlar. Bu özellikler mantarları modern biyoteknolojinin temel taşlarından biri haline getirmiştir (Mukherjee ve ark., 2018).

Filamentli mantarlar, geleneksel olarak ikincil metabolitler veya doğal ürünler olarak adlandırılan çok çeşitli biyoaktif molekül çeşitlerini sentezlediği bilinen önemli bir mikroorganizma grubudur. İkincil metabolitler, normal büyüme, gelişme veya üreme için gerekli olmayan, fakat üretici organizmaya rekabet avantajı sağlayan biyolojik olarak aktif organik bileşiklerdir. Bu ikincil metabolitler ilaç, tatlandırıcı, pigment vb. olarak kullanılabilir (Al-Fakih & Almaqtri, 2019).

Mantar biyoteknolojisi gıda ve yem, ilaç, kağıt ve kağıt hamuru, deterjan, tekstil ve biyo-yakıt gibi birçok endüstri için merkezi bir rol oynamaktadır (Meyer ve ark., 2016). Geniş bir habitata sahip olan mantarlar diğer organizmalara karşı rekabet ettiklerinden çok sayıda hayatta kalma mekanizması geliştirmişlerdir. Ayrıca diğer

biyolojik kaynaklarla özellikle bitkilerle karşılaştırıldıklarında mantarlar endüstriyel ölçekte büyük biyoreaktörlerde yetiştirilebildiklerinden biyoteknolojik olarak yararlı ve değerli bir organizma grubudurlar. Uygun maliyetli fermentasyon işlemleriyle uzun yıllardır bazı enzimlerin, organik asitlerin ve antibiyotiklerin üretiminde kullanılmışlardır (Hyde ve ark., 2019). Örneğin, filamentli mantar *Aspergillus niger* kullanılarak üretilen dünya çapında sitrik asit üretimi, mikrobiyal fermentasyonla yapılan diğer organik asitlerin üretiminden çok daha fazla gerçekleşmektedir. Gerçekten de, sadece filamentli mantarlar tarafından bitki biyokütle parçalayıcı enzimlerin üretimi, önümüzdeki 10 yıl içinde iki katına çıkması beklenen 4.7 milyar €'luk bir pazardır (Meyer ve ark., 2016). Dünyaya penisilin, lovastatin ve diğer küresel olarak önemli ilaçları sağlayan mantarlar muazzam endüstriyel potansiyele sahip, kullanılmamış bir kaynak olmaya devam etmektedir. Bilinen mantar türlerinin bile çoğunluğu potansiyel uygulamalar açısından henüz neredeyse hiç kullanılmamıştır, çünkü henüz kültüre alınmamışlardır ve büyüme özellikleri ile fizyolojileri incelenmemiştir. Tüketicilerin artık doğal bileşikler sentetik kimyasallara göre daha fazla tercih etmesi ve sanayi sektörlerinin de sürdürülebilir biyoteknolojik süreçlerin geliştirilmesine artan ilgisi nedeniyle yeni doğal ürünler elde etmek için yeni yöntemler ve protokoller geliştirilerek temel araştırmalar da yapılmalıdır (Hyde ve ark., 2019).

Biyoaktif bileşiklerinin geniş bir yelpazede olması da mantarları cazip kılmaktadır. Bu biyoaktif bileşikler doymamış yağ asitleri, serbest amino asitler, uçucu bileşenler, fenolikler gibi antioksidan bileşenler, polisakaritler gibi antiproliferatif ve antitümör moleküller, anti-akciğer kanseri peptitleri ve çeşitli nöroaktif bileşiklerdir (Hyde ve ark., 2019).

Mantarlar hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve kanser gibi hastalıkları önlemek için de kullanılabilir. Araştırmacıların mantarlardan izole ederek tanımladıkları bazı bileşikler immünomodülatör, karaciğer koruyucu, antifibrotik, antienflamatuar, antidiyabetik, antiviral ve antimikrobiyal aktiviteler gibi tıbbi özellikler göstermiştir (Altuner & Akata, 2010).

Penicillium brevicompactum, *Penicillium citrinum*, *Monascus ruber* ve *Aspergillus terreus* mantarlarından elde edilen lovastatin, pravastatin gibi mantar statinleri kolesterol düşürücü ajanlar olarak kullanılmaktadır (Chambergo & Valencia, 2016). Organ naklinde kullanılan bir ilaç olan siklosporin A, Ascomycetous

mantar olan *Tolypocladium inflatum*'dan elde edilir ve kabul edilebilir toksisite seviyeleri gösteren ilk immünsüpresif ilaçtır. Halovirs, equisetin ve phomasetin, sırasıyla herpes simpleks ve HIV virüslerine karşı yararlı olan *Scytalidium* ve *Phoma* mantarları tarafından üretilen biyoaktif bileşiklerdir. Kırmızı biyoteknoloji alanında biyomoleküllerin üretimi için bazı mantarların gösterdiği potansiyele örnek olarak, *Aspergillus nidulans*'ın sekonder metabolitleri tarafından nörodejeneratif hastalıklarda (Alzheimer hastalığı dahil) önemli bir protein olan tau proteinin agregasyonunun inhibisyonu veya tersine çevrilmesi için potansiyel terapötik stratejinin geliştirilmesi ve *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı güçlü inhibitör etkileri olan ve insan sıtma paraziti *Plasmodium falciparum*'un büyümesini engelleyen yeni anti-tüberküloz ilaçların keşfi örnek verilebilir (Chambergo & Valencia, 2016). *Hipocrea lixii* metabolitlerinin de asetilkolinesterazı inhibe etme yeteneği nedeniyle Alzheimer hastalığının önlenmesi veya tedavisinde ileri uygulamalar için potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir (Dominguete & Takahashi, 2018).

Pasifik porsuk ağacının (*Taxus brevifolia*) kabuğundan düşük konsantrasyonlarda (%0,01-0,05) üretilen taxol yılda milyonlarca dolarlık piyasa değeri olan antikanser bir ilaçtır (Chambergo & Valencia, 2016). Stierle ve ark. (1993) bir endofitik mantar (*Taxomyces andreanae*) tarafından taksol üretimini gösteren ilk raporlarından sonra başka endofitik mantarlar da farklı hastalıkların tedavisi için yeni bir biyoaktif madde kaynağı olarak tanımlanmıştır. Yeni taksol ve taksan kaynakları arayışı, taksol üretimini artıracak ve böylece bu ürün için büyük talebi karşılayabilecek potansiyel türler olarak mantarların izole edilmesine yol açmıştır (Chambergo & Valencia, 2016).

Kapsamlı ve kontrollü in vitro araştırmalar *Trametes* türlerinden izole edilen polisakkaropeptitlerin antiviral ve antioksidan aktivitesini bildirmiştir. Tüm bu aktiviteler, iki proteoglukan (PSK ve PSP), fenolik bileşikler, terpenoidler ve organik asitler gibi aktif bileşiklerin üretimine dayanmaktadır. PSK ve PSP, imüno stimülatör aktivitelere sahiptir, yani interlökin-6, interferonlar, immunoglobulin-G, makrofajlar ve T-lenfositlerin üretimini indükler. Bununla birlikte, aynı zamanda kemoterapi, radyasyon ve kan transfüzyonunda immünosüpresif potansiyele, superoksit, antiviral, analgetik ve hepatoprotektif aktivitelerin yanı sıra süperoksit dismutaz ve glutasyon peroksidaz üretiminin uyarılmasına

dayanan çeşitli tümör hücreleri üzerinde antiproliferatif etkiye sahiptirler (Knežević ve ark., 2018). *Trametes versicolor* miselyumundaki PSK (Polisakkarit Krestin) ve PSP (Polisakkarit Peptid)'den elde edilen ve insanlarla yapılan klinik testlerde, in vivo ve in vitro çok çeşitli immünolojik etkiler sergilemiş olan polisakkarit özler Japonya'da kemoterapi amacıyla ticari olarak üretilmekte ve reçete edilmektedir (Córdoba & Ríos, 2012).

Sentetik boyaların sağlık açısından tehlikeli olmaları, endüstrileri doğal pigmentlere yöneltmiştir. Doğal pigmentler arasında mikrobiyal pigmentler doğada çok çeşitlidir. Özellikle mantar pigmentleri çoğunlukla hücre dışı metabolitler olmaları ve ekstraksiyonun kolay olması nedeniyle yüksek talep görmektedir. Mantarların pigmentleri büyük miktarda salgılama yeteneğine sahip olması onları bitkilerden sonra en değerli doğal pigment kaynağı kılmıştır. Mantar pigmentlerinin ucuz kültür ortamında elde edilebilmesi endüstriyel düzeyde kullanılmalarını mümkün kılarak biyo-renklendirici üretmek ve kullanmak için de çevre dostu bir yoldur. Hemen hemen tüm mantar türleri, türden türe değişen miktarda pigment üretir. Mayalar, Basidiyomisetler, Zigomisetler, lifli mantarlar, endofitik mantarlar, deniz mantarları ve halofiller, yararlı pigmentler üreten en önemli gruplardır. Mantarların en çok ürettiği pigmentler arasında melanin, fenazinler, karotenoidler, violacein, indigo, ankafavinler, cantaksantin, prodigiosin ve moasinler bulunur. Bu pigmentler daha çok tekstil, gıda, ilaç ve kozmetik endüstrilerinde kullanılmaktadır. Tablo 1'de bazı mantar türlerinin biyoteknoloji alanında kullanımına dair örnekler verilmiştir (Sajid, 2018).

Tablo 1'de de görüldüğü üzere mantarlardan elde edilen pigmentler gıda, tekstil, kozmetik ve sağlık gibi pek çok alandaki uygulamalarda kullanılmaktadır.

Monascus, *Fusarium*, *Penicillium* ve *Neurospora* gibi yeni doğal pigment kaynakları olarak araştırılmakta olan filamentli mantarlar, atık kaynaklardan etanol, hayvan yemi ve pigmentlerin üretimi için biyofinerilerde kullanılabilir. Substratların katma değerli ürünlere dönüştürülmesi olarak özetlenebilecek biyofineri kavramı, araştırma çevrelerince ilgi görmektedir. Bu nedenle, fermantasyon yoluyla çok sayıda yeni ve değerli ürünün yanı sıra yan ürünün üretimi için kurulmuş tesislerin çeşitlendirilmesine yönelik araştırmalar şu anda sıcak bir konudur (Gmoser ve ark., 2017).

Son yıllarda çevrenin farmasötik bileşiklerle kontamine olması konusunda endişelerin artması ve atık

su arıtma tesislerinde kullanılan geleneksel teknolojilerin farmasötik olarak aktif bileşikleri parçalayacak kadar etkili olmadığına görülmesi üzerine bu bileşiklerin daha verimli bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlamak için yeni atık su arıtma teknolojileri araştırılmış ve test edilmiştir. Bunlar arasında, atık suların fungal arıtımı, mantarların

çok düşük konsantrasyonlarda bile çok çeşitli ksenobiyotikleri parçalayabilen spesifik olmayan enzimatik sistemlere sahip olmaları nedeniyle umut verici bir teknoloji olarak değerlendirilmiştir (Lucas ve ark., 2018).

Tablo 1. Bazı mantar türlerinin biyoteknolojik uygulamalarına örnekler.

| Tür | Pigment | Renk | Uygulama |
|---|---|---|--|
| <i>Monascus sp.</i> | Canthaxanthin Ankaflavine Monascorubramine Rubropunctatine | Turuncu-pembe, Sarı, Kırmızı, Turuncu | Antioksidan, Anti-inflamuar, Virüsidal, Antifungal, Antitümör, Antikolestrol aktivite |
| <i>Xanthophyllomyces dendrorhous</i> | Astaxanthin | Sarı, kırmızı, turuncu | Gıda endüstrisi |
| <i>Ashbya gossypii</i> | Riboflavin | Sarı | Gıda endüstrisi |
| <i>Fusarium oxysporum</i> | Anthraquinone | Mavi, violet | Tekstil endüstrisi |
| <i>Cryptococcus neoformans, aspergillus fumigates</i> | Melanin | Kahverengi | Kozmetikler, güneş kremleri, melanoma tedavisi |
| <i>Rhodosporidium, ustilago, Sclerotium</i> | Karotenoidler | Kırmızı-Turuncu | Kimyasallarda, farmasötiklerde, kümes hayvanlarında, gıda, kozmetik, antioksidan |

Mantarlar, potansiyel bir antioksidan ve antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu bilinen çeşitli biyoaktif bileşikler üretir. Mantar ekstraktlarının antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelerinin değerlendirilmesi halen araştırmanın odak noktasıdır (Gebreyohannes ve ark., 2019).

Mantarlarda Antimikrobiyal Aktivite

Waksman (1947) antibiyotiği, “mikroorganizmalar (mantarlar dahil) tarafından üretilen, bakteri ve diğer mikroorganizmaların büyümesini engelleme ve hatta yok etme kapasitesine sahip kimyasal bir madde” şeklinde tanımlamıştır. Toprak, gübre ve bitki kalıntıları gibi substratlarda mantarlar, bakteriler ve diğer organizmalar arasındaki yüksek rekabetten dolayı mantarlardaki antibiyotiklerin doğal fonksiyonları kolayca açıklanabilir. Belirli bir organizma, aynı habitatta yaşayan rakip organizmaları öldürebileceği belirli bir sekonder metabolit üretme yeteneğini kazanmışsa avantaja sahip olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, filamentli mantarların çoğunun antibiyotik bileşikleri üretebileceği sonucuna varılmıştır (Hyde ve ark., 2019). 1995 yılında bilinen 12.000 antibiyotikğin yaklaşık %22’si filamentöz mantarlar tarafından üretilebilir. Bunlar arasında doğal penisilin G ve biyosentetik penisilin V, kombine 4,4 milyar dolarlık bir pazar, birçok yarı sentetik penisilin ve 11 milyar dolarlık bir piyasaya sahip yarı sentetik sefalosporinler bulunmaktadır (Adrio & Demain, 2003). Mantarlar kullanılarak üretilen sağlık alanındaki en önemli

biyoteknolojik ürünler olan antibiyotikleri üreten mantarlara dair örnekler Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Antibiyotik üreten mantar türleri (Mukherjee ve ark., 2018).

| Antibiyotikler | Üretimde Kullanılan Mantar Türü |
|----------------|----------------------------------|
| Penisilin | <i>Penicillium chrysogenum</i> |
| Sefalosporin | <i>Cephalosporium acremonium</i> |
| Siklosporin | <i>Tolypocladium inflatum</i> |
| Griseofulvin | <i>Penicillium griseofulvin</i> |
| Mevalonin | <i>Aspergillus terreus</i> |

Şu anda yerleşik antibiyotiklere karşı çok dirençli bakteriyel ve fungal patojenlerin hem sayılarının hem de yüzdelere büyük oranda arttığı “antibiyotik sonrası” çağda yaşıyoruz. Dünyanın dört bir yanındaki uzmanların antibiyotik eksikliğinin (özellikle de çok dirençli gram negatif insan patojenik bakterilerine karşı) ciddi sonuçları hakkında uyarılarda bulunmasıyla hem özel sektörün hem de akademinin yeni antibiyotiklerin keşfi konusundaki çabaları önemli ölçüde artmıştır. (Hyde ve ark., 2019). Antibiyotik direncindeki artış, ESKAPE patojenlerine (mevcut antibiyotiklere dirençli bakteriler: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter* türleri) odaklanarak yeni ürünlere ve yeni antibiyotik sınıflarına daha fazla ihtiyaç duyulmasına yol açmıştır (Chambergo & Valencia, 2016).

Dünyadaki birçok mantar türünde çok sayıda antibakteriyel metabolit tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları sefalosporinler ve fusidik asit gibi ilaçlar olarak onaylanmıştır. Mantarlardan izole edilmiş metabolitlerin

%30'undan fazlası *Aspergillus* ve *Penicillium*'dan gelmektedir. *Aspergillus* türleri tuza dayanıklı, hızlı büyüyen, birçok substrattan kolayca elde edilebilen ve en yaygın bulunan mantar türleridir. *Aspergillus* cinsinden izole edilen ikincil metabolitler, antibakteriyel aktivite de dahil olmak üzere çeşitli biyolojik aktiviteleri ve yapısal çeşitlilikleri nedeniyle farmakologların ilgisini çekmektedir (Al-Fakih & Almaqtri, 2019). Alkaloidler, poliketidler ve terpenoidler dahil olmak üzere çok çeşitli benzersiz ikincil metabolitler üretme potansiyeline sahip, kimyasal olarak parlak bir mantar türü olan *Aspergillus versicolor*'dan iki yeni antimikrobiyal bisabolan seskiterpenoid türevi ve iki yeni bütirolakton tipi monoterpenoid izole edilmiş ve karakterizasyonu yapılmıştır (Li ve ark., 2019).

Kullanılan antibiyotiklerin çoğu mikromantarlardan ve aktinomisetlerden izole edilerek hazırlansa da yapılan bilimsel araştırmalar sonucu bazı makromantar türlerinin de antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antiprotozoal özellik gösteren çeşitli kimyasal bileşiklere sahip oldukları tespit edilmiştir. Ülkemizde Akdeniz bölgesinden toplanan 21 yabancı makrofungus türünden elde edilen misellerin antimikrobiyal aktivite potansiyelleri araştırıldığı bir çalışmada *Ganoderma lucidum* en etkili tür olarak belirlenmiştir (Kalyoncu ve ark., 2010). Yenilebilir mantarlardan olan *Helvella leucomelaena* (Pers.) Nannf.'ın metanol, etanol ve hekzan gibi çözücülerden elde edilen ekstraktlarının da antioksidan ve antimikrobiyal etkilerinin olduğu tespit edilmiştir (İnci ve ark., 2019).

Bir Basidiomiset türü olan *Clitopilus passeckerianus*'un fermantasyonu sonrası semisentezle türetilmiş olan mutilinler, antibakteriyel ilaç olarak kaydedilen "en yeni" bileşik sınıfına örnek gösterilebilir (Hyde ve ark., 2019). Ancak genel olarak, Basidiomiset kültürleri ile büyük ölçekli sekonder metabolit üretimi yapmak zordur, çünkü oldukça yavaş büyürler ve genellikle düşük verime sahiptirler. Bununla birlikte, pleuromutilin üretimi için, Bailey ve ark. (2016), biyosentetik genlerin üretim sürecinde daha kolay işlenebilen hızlı büyüyen heterolog *Aspergillus* konakçıya aktarılmasından sonra verimi önemli ölçüde artırmayı başarmışlardır (Hyde ve ark., 2019).

Trametes versicolor'dan elde edilen farklı özütlerle yapılan bir çalışmada kloroform özütünün *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecalis* üzerinde en yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bulunurken etanol

özütünün *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans* üzerinde daha etkili olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, bazı *Trametes versicolor* özütlerinin umut verici antimikrobiyal ajanlar olabileceği söylenebilir (Ulusoy ve ark., 2016).

Morchella esculenta (L.) Pers 1801 ve *Trametes versicolor* (L.) Lloyd 1921'in in vitro antimikrobiyal aktivitesini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada kurutulmuş *M. esculenta* ve *T. versicolor* örneklerinin etanol ekstraktı elde edilmiştir. Sonuç olarak, *M. esculenta*'nın etanol ekstraktının, test edilen gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalara karşı orta ila yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu, *T. versicolor*'un ise düşük ila yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiği görülmüştür (Canlı ve ark., 2019).

Pleurotus türlerinin misellerinden elde edilen sıcak su ekstraktlarının antibakteriyel ve antioksidan özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada farklı *Pleurotus* türlerinde antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelerin varlığı görülmüş ve *Pleurotus sajor-caju*'nun *H. pylori*'nin neden olduğu ülserin tedavisinde tıbbi bir gıda olarak etkili olabileceği belirtilmiştir (Özdal ve ark., 2019).

Mantarlarda Antioksidan Aktivite

Reaktif oksijen türleri (ROS), canlı organizmaların normal hücresel metabolizmasının ürünleridir. Düşük ila orta konsantrasyonlarda, bu kimyasal olarak reaktif moleküller metabolik ve hücresel süreçleri faydalı bir şekilde etkiler, ancak yüksek konsantrasyonlarda vücutta patolojik durumlar oluşturabilirler (Sugiharto ve ark., 2016). Reaktif oksijen türlerinin yüksek konsantrasyonda aşırı üretimleri DNA ve protein hasarı, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, bağışıklık fonksiyon bozukluğu, inflamasyon, böbrek yetmezliği ve lipit oksidasyonu yoluyla hızlı yaşlanmaya neden olabileceğinden insan sağlığı için ciddi bir sorun olarak kabul edilir. Bu ROS'lara karşı koymak için canlı hücreler, vücudun redoks durumunu eşik seviyesinin altında tutmaya yardımcı olan doğal antioksidan üretim sistemine sahiptir. Ancak yüksek ROS üretimi veya doğal endojen antioksidan üretim kaybı gibi dengesizlik durumunda "oksidatif stres" oluşabilir (Hameed ve ark., 2017). Oksidatif stres, nörodejeneratif olanlar da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğundan, son yıllarda önemli sayıda antioksidan aktiviteye sahip doğal bileşikler araştırılmıştır. Bu araştırmalarda mantar metabolitleri de

taranmış ve güçlü antioksidan aktivite gösterdikleri görülmüştür (Dominguete & Takahashi, 2018).

BHA, BHT ve TBHQ gibi sentetik antioksidanlar, genellikle lipid peroksidasyonunu önlemek için gıda endüstrisi tarafından gıda katkı maddeleri olarak kullanılmakla birlikte, bozunma sırasında oluşan olası toksik ve kanserojen bileşenler nedeniyle uygulamaları sınırlandırılmıştır (Arora & Chandra, 2010). Doğal antioksidanlar ise herhangi bir yan etkisi olmadan serbest radikallere karşı koruma sağlayabilirler (Gebreyohannes ve ark., 2019). İlginçtir ki mantarlardaki antioksidan potansiyel, en yaygın kullanılan sebze ve meyvelerden daha yüksektir (Matuszewska ve ark., 2018).

Biyoteknoloji, mikrobiyoloji ve genetik araştırmadaki ilerlemeler, araştırmacıların ucuz ve kolayca bulunabilen geleneksel olmayan kaynaklardan (örneğin mantarlar) yüksek antioksidan kapasitesi, antikanser, antiinflamatuvar ve antibakteriyel özelliklere sahip birincil ve ikincil metabolitleri keşfetmesini, tespit etmesini ve tanımlamasını kolaylaştırmıştır (Hameed ve ark., 2017). Çalışmalar mantarların antioksidan özelliklere sahip fitokimyasallar açısından zengin olduğunu göstermiştir. Biyoaktif bileşikler arasında, farklı mantar çeşitlerinde tanımlanan fenolik bileşikler önemli antioksidan özelliklere sahiptir (Pop ve ark., 2018). Örneğin iki tür zigomiset (*Mucor* ve *Rhizopus*) büyük bir doğal antioksidan kaynağıdır. Potansiyel antioksidanlar / ikincil metabolit üretimi açısından araştırılan üç önemli *Mucor circinelloides* suşunun tüm miselyum ekstrelerinin antioksidan aktiviteler gösterdiği görülmüştür (Hameed ve ark., 2017). Yabani mantarların antioksidan özellikleri araştırıldığında fenolik bileşikler, tokoferoller, askorbik asit ve karotenoidler gibi birçok antioksidan bileşik tanımlanmıştır (Preeti ve ark., 2012).

Trametes türleri, antioksidan, antiinflamatuvar ve anti-kanser özellik gibi önemli farmakolojik özelliklere sahip zengin bir bileşik kaynağıdır. Romanya'nın kuzeybatı kesiminden toplanan *Trametes versicolor* (TV) ve *Trametes gibbosa* (TG) mantarlarının antioksidan kapasitesini, toplam fenolik bileşiklerini ve toplam flavonoid içeriğini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada fenolik asitler (11 bileşik), flavonoller (6 bileşik), flavonlar (6 bileşik), kumarinler (2 bileşik), flavanoller, izoflavonoidler ve biflavonoidler (1 bileşik) olmak üzere toplam 28 bileşik tanımlanmıştır (Pop ve ark., 2018).

Yenilebilir mantarlar olan *Agaricus bisporus*, *Auricularia auricula-judae* ve *Flammulina velutipes*

glukanlarının kayda değer antioksidanlara sahip olduğu gösterilmiştir ve dolayısıyla gıda uygulamalarında doğal antioksidanlar olarak önerilmiştir (Hyde ve ark., 2019).

Melaninler, flavinler, violacein, indigo gibi filamentöz mantarlar tarafından ekstrakte edilen pigmentlerin, renklendirmenin yanı sıra tıbbi öneme ve antioksidan aktivite potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (Sajid, 2018).

İkincil metabolitlerin üretimi için yaygın olarak bilinen *Penicillium* türlerinden antioksidan aktiviteye sahip bileşikler de tanımlanmıştır. *Penicillium herquei*'den izole edilen sarı bir pigment olan antrovenetin, antioksidan aktiviteye sahip olan, bir antioksidan olan tokoferolün aktivitesini kuvvetlendiren ve gıda katkı maddeleriyle birlikte kullanılabilen bir maddedir (Tavares ve ark., 2018).

Antrodia camphorata, *Penicillium roquefortii*, *Aspergillus candidus*, *Mortierella*, *Emericella falconensis*, *Acremonium*, *Colletotrichum gloeosporioides*, *Mycelia sterilia*, *Chaetomium sp.*, *Cladosporium sp.*, *Torula sp.*, *Phoma sp.* vb. gibi çeşitli mantar suşlarının da yeni antioksidanlar ürettiği bildirilmiştir (Chandra & Arora, 2009).

Sonuç

Biyoteknolojinin temel ve modern süreçlerinde her zaman önemli bir yere sahip olan mantarlar farmasötik ürünlerin sentezinde merkezi bir rol oynamaktadır. Küfler ve mayalar gibi mikro boyutlardan, şapkaklı mantarlar gibi makro boyutlara kadar değişen türlerin ürettikleri biyoaktif bileşikler de çok çeşitli olmaktadır. Kullanılmakta olan antibiyotiklere karşı direnç gelişimi nedeniyle yeni antibiyotik arayışları ve doğal antioksidan kaynaklarına yönelim nedeniyle bu alanlarda yapılan araştırmalarda mantarlardan yararlanılmıştır. Günümüzde halen yeni mantar türlerinin keşfi ile birlikte yeni antimikrobiyal ve antioksidan kaynaklarının da bulunabileceği üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Etik Onay

Yazarlar çalışma için etik onay belgesi sunmaya ihtiyaç olmadığını belirtmişlerdir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyanında bulunmamışlardır.

Mali Destek

Bu çalışma 2019-02.BŞEÜ.01-02 no'lu Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi kapsamında desteklenmiştir.

Kaynaklar

- Adrio, J.L., & Demain, A.L. (2003). Fungal biotechnology. *International Microbiology*, 6(3), 191-199.
- Al-Fakih, A.A., & Almaqtri, W.Q.A. (2019). Overview on antibacterial metabolites from terrestrial *Aspergillus* spp. *Mycology*, 10(4), 191-209.
- Altuner, E.M., & Akata, I., (2010). Antimicrobial Activity of Some Macrofungi Extracts. *Sakarya University Journal of Science*, 14(1), 45-49.
- Arora, D.S., & Chandra, P. (2010). Assay of Antioxidant Potential of Two *Aspergillus* Isolates by Different Methods Under Various Physio-Chemical Conditions. *Brazilian Journal of Microbiology*, 41(91), 765-777.
- Canlı, K., Benek, A., Şenturan, M., Akata, I., & Altuner, E.M. (2019). In vitro Antimicrobial Activity of *Morchella esculenta* and *Trametes versicolor*. *The Journal of Fungus*, 10, 28-33.
- Chambergo, F.S., & Valencia, E.Y. (2016). Fungal Biodiversity to Biotechnology. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(6), 2567-2577.
- Chandra, P., & Arora, D.S. (2009). Antioxidant Activity of Fungi Isolated from Soil of Different Areas of Punjab, India. *Journal of Applied and Natural Science*, 1(2), 123-128.
- Córdoba, M.K.A., & Ríos, H.A. (2012). Biotechnological applications and potential uses of the mushroom *Trametes versicolor*. *Vitae*, 19(1), 70-76.
- Dominguete, L.C.B., & Takahashi, J.A. (2018). Filamentous Fungi as Source of Biotechnologically Useful Metabolites and Natural Supplements for Neurodegenerative Diseases Treatment. *Chemical Engineering Transactions*, 64(2014), 295-300.
- Gebreyohannes, G., Nyerere, A., Bii, C., & Sbhatu, D.B. (2019). Investigation of Antioxidant and Antimicrobial Activities of Different Extracts of *Auricularia* and *Termitomyces* Species of Mushrooms. *Scientific World Journal*, 2019(3), 1-10.
- Gmoser, R., Ferreira, J.A., Lennartsson, P.R., & Taherzadeh, M.J. (2017). Filamentous Ascomycetes Fungi as a Source of Natural Pigments. *Fungal Biology and Biotechnology*, 4(1), 1-25.
- Gupta, A., & Chaphalkar, S.R. (2016). Role of Biotechnology in Human Health Care. *Emergent Life Sciences Research*, 2(1), 67-72.
- Gül, Ü.D. (2014). Sağlık Alanında Biyoteknolojik Uygulamalar: Kırmızı Biyoteknoloji. *Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 1(1), 66-70.
- Hameed, A., Hussein, S.A., Yang, J., Ijaz, M.U., Liu, Q., Suleria, H.A.R., & Song, Y. (2017). Antioxidants Potential of the Filamentous Fungi (*Mucor circinelloides*). *Nutrients*, 9(10), 1-20.
- Hyde, K.D., Xu, J., Rapior, S., Jeewon, R., Lumyong, S., Niego, A.G.T., Abeywickrama, P.D., Aluthmuhandiram J.V.S., Brahamanage, R.S., Brooks, S., Chaiyasen, A., Chethana, K.W.T., Chomnunti, P., Chepkirui, C., Chuankid, B., Silva, N., Doilom, M., Faulds, C., Gentekaki, E., Gopalan, V., & Stadler, M. (2019). The Amazing Potential of Fungi: 50 Ways We Can Exploit Fungi Industrially. *Fungal Diversity*, 97(1), 1-136.
- İnci, Ş., Dalkılıç, L., Dalkılıç, S., & Kırbağ, S. (2019). *Helvella leucomelaena* (Pers.) Nannf.'ın Antimikrobiyal ve Antioksidan Etkisi. *Artvin Çoruh Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*, 20(2), 249-253.
- Kalyoncu, F., Oskay, M., & Kalmış, E. (2010). Bazı Yabani Makrofungus Misellerinin Antimikrobiyal Aktivitelerinin Belirlenmesi. *The Journal of Fungus*, 1(1), 1-8.
- Knežević, A., Stajić, M., Sofrenić, I., Stanojković, T., Milovanović, I., Tesević, V., & Vukojević, J. (2018). Antioxidative, Antifungal, Cytotoxic and Antineurodegenerative Activity of Selected *Trametes* Species from Serbia. *PlosONE*, 13(8), 1-18.
- Li, X.D., Li, X.M., Yin, X.L., Li, X., & Wang, B.G. (2019). Antimicrobial Sesquiterpenoid Derivatives and Monoterpenoids from the Deep-Sea Sediment-Derived Fungus *Aspergillus versicolor* SD-330. *Marine Drugs*, 17(10), 563-575.
- Lucas, D., Castellet-Rovira, F., Villagrasa, M., Badia-Fabregat, M., Barceló, D., Vicent, T., Caminal, G., Sarrà, M., & Rodríguez-Mozaz, S. (2018). The Role of Sorption Processes in the Removal of Pharmaceuticals by Fungal Treatment of Wastewater. *Science of The Total Environment*, 610-611, 1147-1153.
- Matuszewska, A., Jaszek, M., Stefaniuk, D., Ciszewski, T., & Matuszewski, L. (2018). Anticancer, Antioxidant, and Antibacterial Activities of Low Molecular Weight Bioactive Subfractions Isolated from Cultures of Wood Degrading Fungus *Cerrena unicolor*. *PLoS ONE*, 13(6), 1-14.
- Meyer, V., Andersen, M.R., Brakhage, A.A., Braus, G.H., Caddick, M.X., Cairns, T.C., Vries, R.P., Haarmann, T., Hansen, K., Hertz-Fowler, C., Krappmann, S., Mortensen U.H., Peñalva, M.A., Ram, A.F.J., & Head, R.M. (2016). Current Challenges of Research on Filamentous Fungi in Relation to Human Welfare and a Sustainable Bio-Economy: A White Paper. *Fungal Biology and Biotechnology*, 3(1), 1-17.

- Mishra, R.R., Mishra, P., Kumar, S., Mittal, P., Shukla, P.K., Tripathi, J., Rai, A.K., Gupta, R., Gupta, S.S., Sudha, J., Gangwar, M., Singh, D.K., Sharma, A.K., Singh, M., Singh, S., Prasad, S.M., Yadav, N., Verma, M., Verma, N., Kumar, K., & Triwari, A. (2015). Biotechnology from Health to Wealth & Future Challenges-I. *Journal of Biological Engineering Research and Review*, 2(1), 25-32.
- Mukherjee, D., Singh, S., Kumar, M., Kumar, V., Datta, S., Dhanjal, D.S. 2018. Fungal Biotechnology: Role and Aspects. Fungi and Their Role in Sustainable Development: *Current Perspective*, January 2019, 91-103.
- Özdal, M., Gülmez, Ö., Gür Özdal, Ö., & Algur, Ö.F. 2019. Antibacterial and Antioxidant Activity of Mycelial Extracts of Different Pleurotus Species. *Food and Health*, 5(1), 12-18.
- Pop, R.M., Puia, I.C., Puia, A., Chedea, V.S., Leopold, N., Bocsan I.C., & Buzoianu, A.D. 2018. Characterization of *Trametes versicolor*: Medicinal Mushroom with Important Health Benefits. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 46(2), 343-349.
- Preeti, A., Pushpa, S., Sakshi, S., & Jyoti, A. 2012. Antioxidant Mushrooms: A Review. *International Research Journal of Pharmacy*, 3(6), 65-70.
- Sajid, S., & Akbar, N. 2018. Applications of Fungal Pigments in Biotechnology. *Pure and Applied Biology*, 7(3), 922-930.
- Smith, H., Doyle, S., & Murphy, R. (2015). Filamentous Fungi as a Source of Natural Antioxidants. *Food Chemistry*, 185, 389-397.
- Sugiharto, S., Yudiarti, T., & Isroli, I. (2016). Assay of Antioxidant Potential of Two Filamentous Fungi Isolated from the Indonesian Fermented Dried Cassava. *Antioxidants*, 5(1), 2-7.
- Tavares, D.G., Barbosa, B.V.L., Ferreira, R.L., Duarte, W.F., & Cardoso, P.G. (2018). Antioxidant Activity and Phenolic Compounds of the Extract from Pigment-Producing Fungi Isolated from Brazilian Caves. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 16, 148-154.
- Ulusoy, M., Çelebier, İ., Yıldız, S.S., Keskin, N., & Özgör, E. (2016). Investigation of Antimicrobial Activity of Different *Trametes versicolor* Extracts on Some Clinical Isolates. *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 3(44), 267-272.
- Zand, M., & Narasu, M. (2019). A Review Article Biotechnology Applications in Medicine. *International Research Journal of Applied and Basic Sciences*, 4(9), 2557-2563