



Geliş(Received) :16/04/2018
Kabul(Accepted) :25/06/2018

Derleme
Doi:10.30708/mantar.415589

Mantarlardan Elde Edilen Alkaloitler

Büşra FENDOĞLU¹, Ayşe KURUÜZÜM-UZ¹, Didem ŞÖHRETOĞLU*¹

Sorumlu yazar: didems@hacettepe.edu.tr

¹Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara, 06100

Öz: Mantarlar (makrofunguslar) besin kaynağı ve ilaç olarak özellikle Doğu Asya'da yüzyıllardır diyetin bir parçasıdır. Son zamanlarda üzerlerinde yapılan çalışmaların sayısının artması nedeniyle mantarların ve ekstralarının tıbbi amaçla kullanımı daha popüler hale gelmiştir. Mantarlar çoğunlukla polisakkaritler, terpenler ve steroller taşımaktadır. Alkaloitler çok düşük dozlarda bile biyoaktif etki gösterirler ve genellikle Angiospermlerde bulunurlar. Bu grup bileşiklerin makrofunguslarda bulunuşları oldukça sınırlıdır ve haklarında polisakkaritler ya da terpenler gibi diğer bileşiklerin mantarlarda yayılışları kadar detaylı bilgi yoktur. Bu derlemede, mantarlarda bulunan alkaloitlerin dağılımı ve biyoaktivitelerine odaklandık.

Anahtar kelimeler: makrofungus, alkaloit, Mycena, psilosibin, erinaserin, piriferin

Alkaloids from Mushrooms

Abstract: Mushrooms (macrofungi) are a part of the human diet as a source of both food and medicine for centuries especially in East-Asia. The use of mushrooms and their extracts for medicinal purposes became more popular due to increasing number of research conducting on them recently. They predominantly contain polysaccharides, terpenes and sterols. Alkaloids exhibits bioactive effects even in very small doses and mainly distributed in Angiosperms. Their occurrences in macrofungi is very limited and not very-well documented as much as other constituents like polysaccharides or terpenes. In this review, we focused on distribution and bioactivities of mushroom alkaloids.

Key words: macrofungi, alkaloid, Mycena, psilocybin, erinacerin, pyriferine

Giriş

Alkaloitler, doğal kaynaklardan elde edilen, çok düşük dozlarda kuvvetli fizyolojik ve farmakodinamik etki gösterebilen, aminoasitlerden türeyen, genellikle halka içinde bir veya daha fazla azot atomu taşıyan, az veya çok bazik özellikteki maddelerdir. Doğada genellikle tuz halinde bulunan bu maddelere gerçek alkaloitler adı verilirken, aminoasit türevi olmayanlara psödoalkaloit, azot atomu heterosiklik halkanın parçası olmayanlara ise protoalkaloit adı verilir. Alkaloitler, esas olarak Angiospermlerde bulunurken mantarlar, Pteridophytalar ve bakterilerde de nadir olarak bulunmaktadır (Dewick, 2002; Heinrich ve ark., 2012).

Mantarlar, hem besin kaynağı olarak hem de geleneksel tedavide önemli bir role sahiptir. Özellikle Asya kültüründe daha çok türde mantar yaygın olarak kullanılır. Milattan önce 20-250 yılları arasında yazılan Çin 'Materia Medica' sında bazı mantarların tıbbi özellikleri ve kullanımları anlatılmaktadır (Wachtel-Galor, 2011).

Son yıllarda mantarların ya da ekstralarının kullanımı, üzerlerinde yapılan bilimsel çalışmaların sayılarının artması ile çok daha popüler hale gelmiştir. Mantarların antitümoral, anti-enflamatuvar, antifungal, antimikrobiyal ve antiviral gibi çeşitli etkilerinden sorumlu olan polisakkaritler, lektinler, lanostanoitler ve diğer terpenoitler, steroller, fenolik bileşikler ve alkaloitler taşıdıkları bilinmektedir (Sullivan ve ark., 2006; Öztürk ve ark., 2015; Şöhretoğlu ve Huang, 2018; Wasser, 2011). Ayrıca mantarlardan elde edilen bileşikler yeni farmasötik ürünler ve ilaçların üretilmesinde öncü bileşikler olarak kullanılmaktadır (Homer ve Sperry, 2017). Mantarlardan elde edilen polisakkaritler ve terpenlerle ilgili birçok araştırma bulunurken, alkaloitlerle ilgili bilgilerin oldukça sınırlı olması nedeniyle bu derlemede mantarlardan elde edilen bazı alkaloitlerin daha detaylı olarak sunulması hedeflenmiştir.



Bulgular Pirolokinolin Alkaloitleri

Pirolokinolin alkaloitleri kara canlılarında nadir bulunurken, deniz canlılarında yaygın olarak bulunmaktadır. Son yıllarda mantarlardan da bu iskelete sahip alkaloitlerin izole edildiğine dair çalışmalar görülmektedir. *Mycena rosea* (Bull.) (*Mycenaceae*), *M. sanguinolenta* (Alb. & Schw.: Fr.) Kummer, *M. haematopus* (Pers.: Fr.) P. Kumm., *M. pelianthina* (Fr.) Quél olmak üzere değişik *Mycena* türlerinden pirolokinolin alkaloitleri izole edilmiştir (Tablo 1) (Antunes ve ark., 2005; Peters ve Spiteller, 2007a; b; Peters ve ark., 2008; Pulte ve ark., 2016). Bu alkaloitler kırmızı veya mavi renklidir ve *Mycena* türlerine renklerini vermektedirler. Deniz kaynaklarından izole edilen pirolokinolin alkaloitlerinin aksine, *Mycena* türlerinden elde edilen pirolokinolin alkaloitleri genellikle C-4'de bir karboksil grubuna sahiptir, bu karboksil grubunun varlığı L-triptofan, S-adenosilmetionin ve histidinden hareketle meydana gelen biyosentez hipotezlerini güçlendirmektedir (Peters, 2007, Peters ve Jaeger, 2008).

M. rosea'dan izole edilen mycenarubin B doğadan ilk defa izole edilen dimerik yapıda bir piroloizokinolin alkaloiti olması nedeniyle önemlidir (Peters ve Spiteller, 2007a). *M. haematopus* ve *M. sanguinolenta* (Alb. & Schw.: Fr.) Avrupa ve Kuzey Amerika'nın köknar ve kayın ormanlarında yaygın olarak bulunan küçük mantarlardır. Kesildiklerinde ya da ezildiklerinde sızdırdığı karakteristik kırmızı lateksleri sayesinde kolayca ayırt edilebilirler. *M. pelianthina* ise yine, Avrupa ve Kuzey Amerika ormanlarında yaygın olarak bulunmaktadır ve morumsu küçük bir mantar olup turp benzeri kokuya sahiptir. *M. haematopus*'tan izole edilen mycenarubin D, E, F ve haematopodin B kırmızı renklidir. *M. sanguinolenta*'dan izole edilen sanguinon A ve B mavi renklidir, indolokinon tip bir alkaloit olan sanguinolentakinon ise kırmızı renklidir (Peters ve Spiteller, 2007b; Peters ve ark., 2008; Pulte ve ark., 2016)(Şekil 1). Bu mantardan izole edilen üç yeni alkaloitin, pelianthinarubin A ve B, ve mycenarubin A üzerinde yapılan çalışmalarda *Escherichia coli*, *Bacillus brevis*, *Bacillus subtilis*, *Cladosporium cucumerinum* ve bir herbisit olan *Lepidium sativum*'a karşı etki göstermedikleri belirlenmiştir (Peters ve Spiteller, 2007a; Pulte ve ark., 2016).

Piriferin A-C

Pseudobaeospora (*Tricholomataceae*) türlerine ender rastlanır ve yalnızca Avrupa ve Kuzey Amerika'da yetişmektedirler. Genellikle nemli bölgelerde yetişirler. *Pseudobaeospora pyrifer* Bas & L. Kriegl's'nın, şapkası ve gövdesi pembe renklidir. *P. pyrifer*, KOH muamelesiyle yeşilimsi-maviden kahverengimsi-yeşil renge dönen karakteristik bir reaksiyonla teşhis edilebilir. Piriferin A, B ve C *P. pyrifer*'den izole edilerek ilk kez tanımlanmıştır(Şekil 2). Piriferin A ve B'nin 100 µM dozda sırasıyla %20 ve %7 oranında oldukça zayıf düzeyde

asetilkolinesteraz inhibisyonu yaptıkları belirlenmiştir (Quang ve ark., 2008).

Erinaserin 1-8

Hericium erinaceus (Bull.: Fr.) Pers. (*Hericiaceae*) özellikle Doğu Asya'da popüler olan, gıda amaçlı da kullanılan tıbbi bir mantar olarak bilinir. *H. erinaceus* ekstresi, hipoglisemik, antikanser, antienflamatuvar ve antidepresan gibi çeşitli farmakolojik etkilere sahiptir (Wang ve ark., 2015). Bu mantardan izole edilen terpenik bileşiklerin ve polisakkaritlerin antidepresan ve nöroprotektif, polisakkaritlerin ise antikanser ve immünstimülan etkiden sorumlu olduğu belirtilmektedir (Khan ve ark., 2013).

Hericium erinaceus'dan 8 yeni alkaloit (Erinaserin 1-8) izole edilmiştir(Şekil 3). Erinaserin 1-4, K562 insan kronik miyeloid lösemi hücre hattında sırasıyla 16,3, 18,2, 15,9, 11,4 µM IC₅₀ değerleriyle sitotoksikite gösterirken, aynı hücre hattında Adriamisin'in IC₅₀'si 0,6 µM olarak bulunmuştur. Adriamisine duyarsız K562 hücre hattında ise sırasıyla 98,7, 156,3, 162,7, 128,9 IC₅₀ değerleriyle pozitif kontrol adriamisin (IC₅₀= 62,5 µM) karşılaştırıldığında zayıf etki göstermişlerdir. Erinaserin 5-8, IC₅₀ değerleri sırasıyla 29,1, 42,1, 28,5 ve 24,9 µM bulunmuş ve sonuçlar pozitif kontrol sodyum vanadat ile kıyaslandığında (IC₅₀ 1,2 µM) zayıf protein tirozin fosfataz-1B (PTP1B) inhibitörü etki gösterdikleri görülmüştür. Aynı bileşikler sırasıyla IC₅₀ 12,7, 23,3, 19,5 ve 20,1 µM değerleriyle, IC₅₀ değeri 273,1 µM olan pozitif kontrol akarboza göre oldukça güçlü α-glukozidaz inhibitörü etki göstermişlerdir (Wang ve ark., 2015).

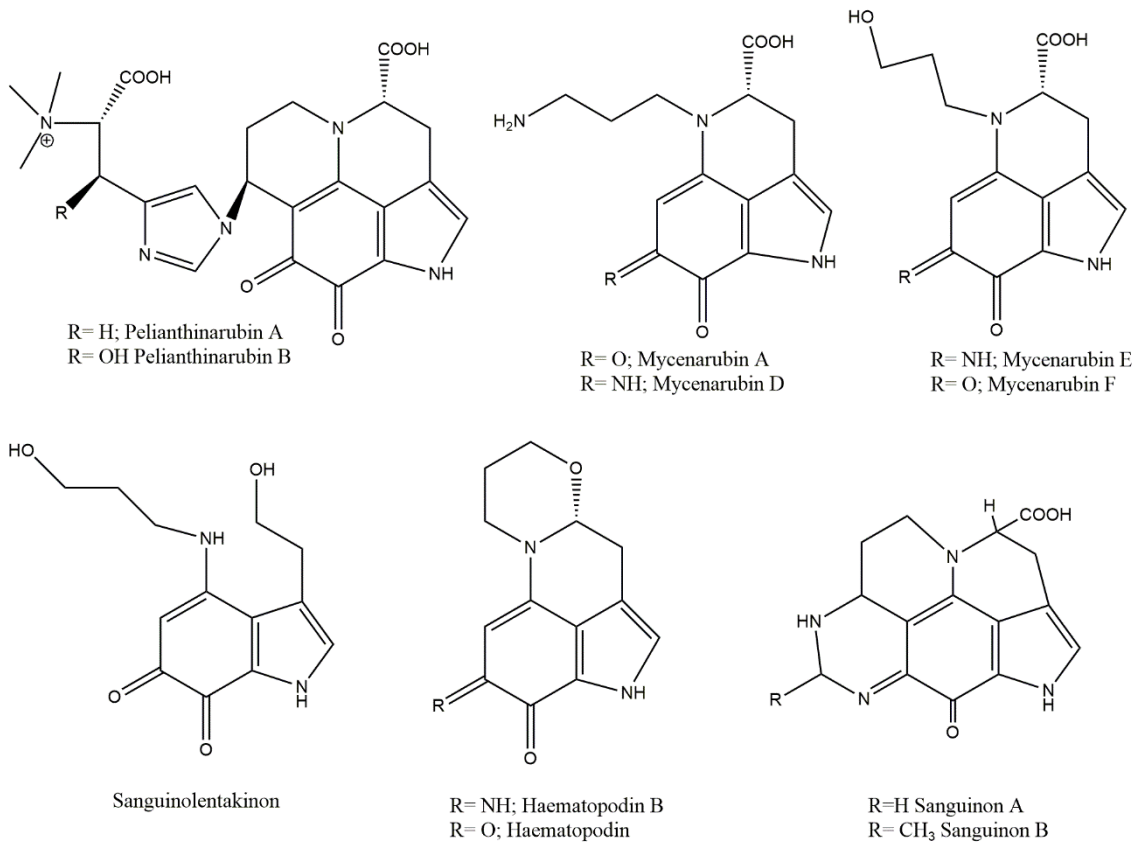
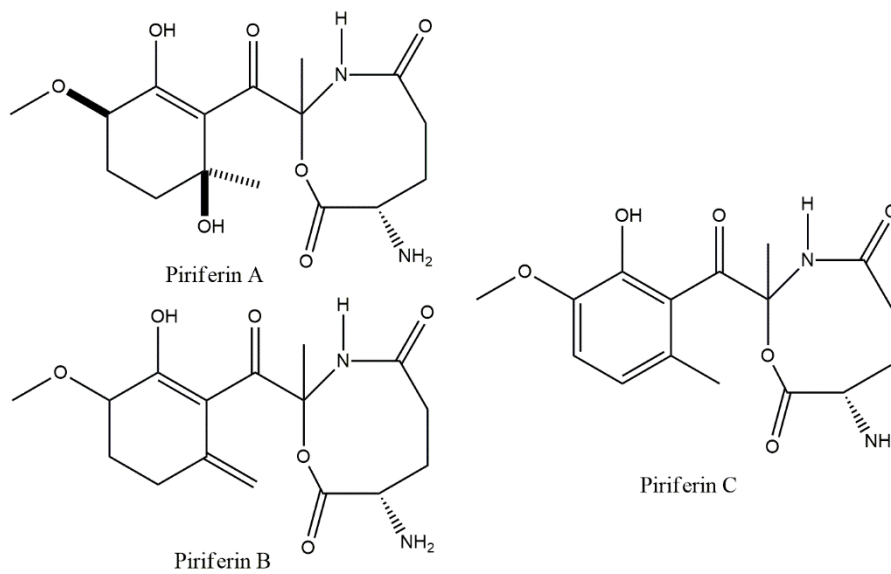
Psilosibin ve psilosin

Psilosibin ve psilosin mantarlardan elde edilen alkaloitler arasında en çok bilinen ve üzerinde en çok çalışılanlardır(Şekil 4).

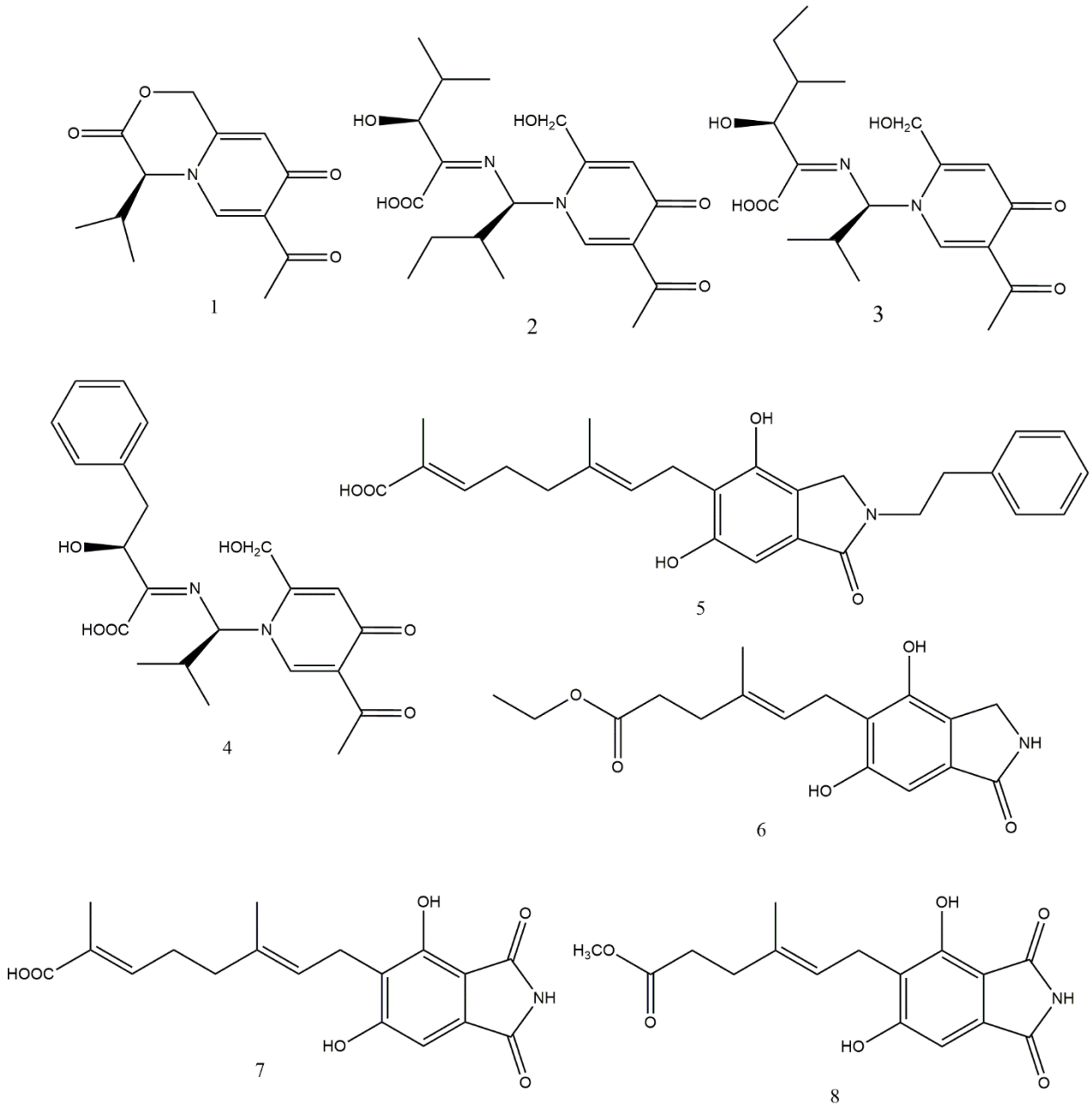
Halüsinojenik mantarların kullanımı çok eskidir ve Meksika'da 3000 yıl öncesine dayanmaktadır ve bugün hala geleneksel olarak kullanılmaktadır (Carod-Artal, 2015; Hofmann, 2005). Psilosibin ilk olarak *Psilocybe mexicana* (*Hymenogastraceae*)'dan 1958'de izole edilmiştir ve 1959'da Albert Hofmann tarafından sentezlenmiştir. 1960'larda psikoterapide kullanılmaya başlanmış daha sonra 1970 yılında ilaç olarak tasarlanmıştır (Nichols, 2004). Zamanla bu konudaki klinik araştırmalar azalmış, 1990'lı yılların sonlarından itibaren psilosibin ve diğer psikedeliklerle ilgili insanlar üzerindeki deneysel araştırmalara olan ilgi tekrar artmaya başlamıştır. Günümüzde, psilosibin daha güvenilir, orta-uzun süreli etki süresi ve oral uygulamalarda iyi absorpsiyonunun olması nedenleriyle insan çalışmalarında en çok kullanılan psikedeliklerden biridir (Hasler ve ark., 2004; Johnson ve ark., 2008).

Tablo 1: *Mycena* türlerinden elde edilen alkaloitler

Bileşik Adı	<i>Mycena rosea</i>	<i>Mycena sanguinolenta</i>	<i>Mycena haematopus</i>	<i>Mycena pelianthina</i>	Renk
Pelianthinarubin A				+	Kırmızı
				(Pulte,2016)	
Pelianthinarubin B				+	Kırmızı
				(Pulte,2016)	
Mycenarubin A	+	+	+	+	
	(Peters ve Spiteller, 2007a)	(Peters ve Spiteller, 2007b)	(Peters ve ark., 2008)	(Pulte,2016)	
Mycenarubin B	+		+		
	(Peters ve Spiteller, 2007a)		(Peters ve ark., 2008)		
Mycenarubin D			+	+	Kırmızı
			(Peters ve ark., 2008)	(Pulte, 2016)	
Mycenarubin E			+		Kırmızı
			(Peters ve ark., 2008)		
Mycenarubin F			+		Kırmızı
			(Peters ve ark., 2008)		
Sanguinolentakinon		+	+		Kırmızı
		(Peters ve Spiteller, 2007b)	(Peters ve ark., 2008)		
Haematopodin			+		
			(Peters ve ark., 2008)		
Haematopodin B			+		Kırmızı
			(Peters ve ark., 2008)		
Sanguinon A		+			Mavi
		(Peters ve Spiteller, 2007b)			
Sanguinon B		+			Mavi
		(Peters ve Spiteller, 2007b)			

Şekil 1. *Mycena* türlerinden elde edilen alkaloidler

Şekil 2. Piriferin A-C

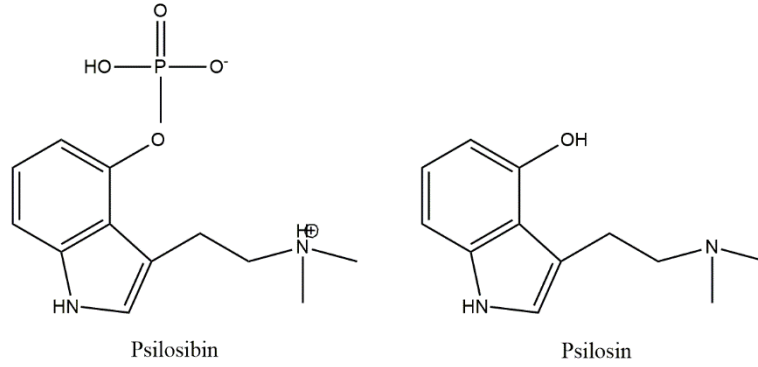


Şekil 3. Erinaserin 1-8

Psilosibin ve psilosin birçok halüsinojenik mantar tarafından sentezlenir. Bu mantarlar, "Sihirli Mantarlar" olarak da isimlendirilmektedir. *Psilocybe*, *Gymnopilus*, *Inocybe*, *Copelandia*, *Panaeolus*, *Conocybe*, *Pluteus* bu cinslerin başında gelir. Özellikle *Psilocybe* türlerinde yüksek oranda bulunur, bu oran %1.8' e kadar çıkabilir (Tyls ve ark., 2014).

Psilosibin, intestinal mukozada alkalın fosfataz ve non-spesifik esteraz ile hızla aktif metaboliti olan

defosforillenmiş psilosin haline gelir. Psilosibin, triptamin/indolamin türevi olup yapısal olarak nörotransmitter serotonine benzerdir. Serotonerjik sistemde özellikle serotonin 5HT_{2A/C} ve 5HT_{1A} resöptörleriyle agonist etkileşerek halüsinojenik etki gösterir. Bu etkinin, 4. pozisyonda bulunan indol çekirdeğinden ileri geldiği düşünülmektedir (Nichols, 2004).

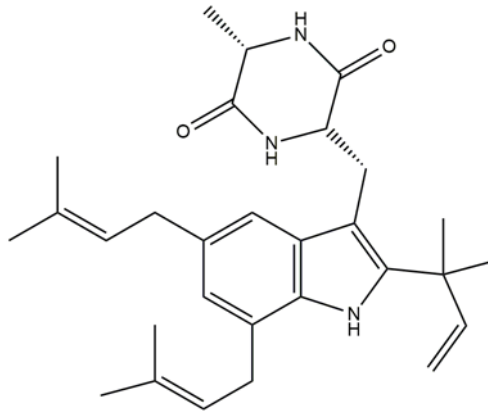


Şekil 4. Psilosibin ve psilosin

Psilosibin, güçlü terapötik etkiye sahiptir. Psikolojik terapide düşük doz verilir ve etkileri tedavi boyunca takip ve analiz edilir. Son yıllardaki hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen veriler doğrultusunda, psilosibinin çeşitli psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların tedavisinde potansiyel terapötik kullanımı önerilmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda özellikle kanserle ilişkili depresyonda ve alkolizm tedavisinde psilosibin kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir. (Grob ve ark., 2011; Griffiths ve ark., 2016; Ross ve ark., 2016; Tyls ve ark., 2014; Bogenschutz ve ark., 2015; Bogenschutz ve Ross, 2017).

Ekinulin

Güney Amerika'da yetişen tıbbi bir mantar olan *Lentinus strigellus* Berk'in (*Polyporaceae*), çeşitli kültürlerinden triptofan türevi diketopiperazin yapısında olan bir alkaloid olan ekinulin izole edilmiştir (Barros-Fihlo, 2012)(Şekil 5). Ekinulin, *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra'ya (MIC değeri 169.92 µM) karşı etkili ve HeLa hücreleri üzerinde de sitotoksik etkili bulunmuştur (Slack, 2009; Kanokmedhakul ve ark., 2002).

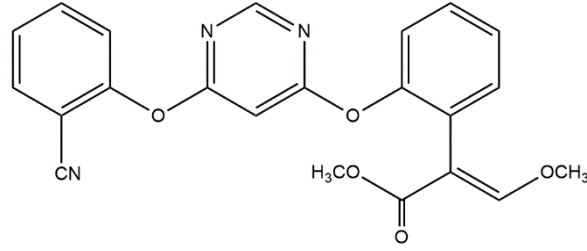


Şekil 5. Ekinulin

Azoksistrobin

Strobilurin A-H, *Strobilurus tenacellus* (*Physalacriaceae*) ve diğer birçok mantar türünden izole edilen fungusidal aktivite gösteren bileşiklerdir (Sauter, 1999; Anke, 1977)(Şekil 6). Strobilurinlerin mitokondride

elektron transferini keserek fungusit etki göstermesi, tarım sektöründe yaygın kullanılan geniş spektrumlu alkaloid yapısındaki azoksistrobin molekülünün gelişmesine öncülük etmiştir (Sauter, 1999).

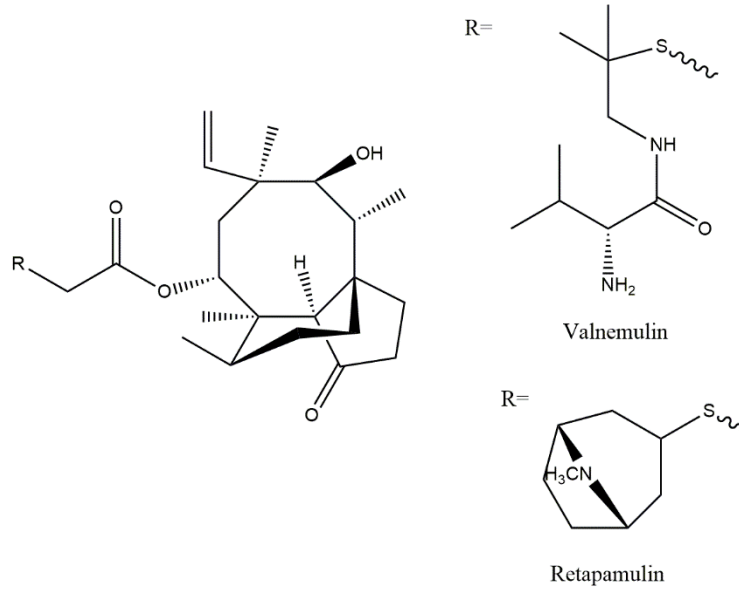


Şekil 6. Azoksistrobin

Valnemulin ve Retapamulin

Diterpen türevi olan Pleuromutilin, 1951 yılında *Pleurotus mutilus* (*Pleurotaceae*) ve *Clitopilus passeckerianus* (*Entolomataceae*) mantarlarından izole edilmiş, yapısı 1962'de tamamen aydınlatılmıştır (Novak, 2011, Liu ve ark., 2011; Kavanagh ve ark., 1951)(Şekil 7).

Bu bileşiğin güçlü antibiyotik etki göstermesi, yapıcı benzer veterinerlikte kullanılan valnemulinin; ayrıca insanlarda topikal kullanılan retapamulinin geliştirilmesine öncülük etmiştir (Jones ve ark., 2006; Poulsen ve ark., 2001).



Şekil 7. Valnemulin ve Retapamulin

Tartışma

Mantarlardan izole edildiği bilinen birçok alkaloid vardır. Bu bileşikler birçok yapısal farklılık ve ilgi çekici biyolojik aktivite göstermektedirler. Mantarların tıp alanında kullanılan indol alkaloidleri ve zirai kimyasallar ve farmasötik ürünlerin geliştirilmesinde ilham kaynağı olan biyoaktif sekonder metabolitler açısından zengin bir kaynak olduğu göz önünde bulundurulduğunda mantarlardan türetilen alkaloidlerin tıbbi kimya çalışmaları

için potansiyel öncü bileşikler olması umut vericidir. Ayrıca, alkaloidlerin çok düşük konsantrasyonlarda dahi etki göstermesi nedeniyle *Hericium erinaceus* gibi yaygın olarak kullanılan ancak alkaloidleri hakkında detaylı çalışma olmayan tıbbi mantarların olası toksisitesi göz önünde bulundurularak incelenmesi gerekmektedir. Bu yüzden mantarlar üzerinde ve elde edilen bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin tayin edilmesinde ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



Kaynaklar

- Anke, T., Oberwinkler, F., Steglich, W., Schramm, G.J. *The Strobilurins -New Antifungal Antibiotics From The Basidiomycete Strobilurus tenacellus (Pers. Ex Fr.) Sing*, *Antibiotics*, 30(10)806–810(1977).
- Antunes, E. M., Copp, B.R., Davies-Coleman, M.T., Samaai, T., *Pyrruloiminoquinone and related metabolites from marine sponges*, *Nat. Prod. Rep.*, 22(1)62-72(2005).
- Barros-Fihlo, B.A., de Oliveira, M.C., Mafezoli, J.; Barbosa, F.G., Rodrigues-Filho, E., *Secondary metabolite production by the basidiomycete, Lentinus strigellus, under different culture conditions*, *Nat. Prod. Commun.*, 7(6)771–773(2012).
- Bogenschutz, M.P., Forcehimes, A.A., Pommy, J.A., Wilcox, C.E., Barbosa, P.C., Strassman, R.J., *Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study*, *J Psychopharmacol*, 29(3)289-299(2015).
- Bogenschutz M.P., Ross S., *Therapeutic Applications of Classic Hallucinogens*, *Curr Top Behav Neurosci*, (2017). doi: 10.1007/7854_2016_464.
- Carod-Artal, F.J., *Hallucinogenic drugs in pre-Columbian Mesoamerican cultures*, *Neurologia*, 30(1)42-9(2015).
- Chiu, C.H., Chyau, C.C., Chen, C.C., Lee, L.Y., Chen, W.P., Liu, J.L., Lin, W.H., Mong, M.C., *Erinacine A-Enriched Hericium erinaceus Mycelium Produces Antidepressant-Like Effects through Modulating BDNF/PI3K/Akt/GSK-3 β Signaling in Mice*, *Int. J. Mol. Sci.*, 19(2)341(2018).
- Dewick, P.M., *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, John Wiley & Sons Ltd., West Sussex(2002),
- Eyal, Z., Matzov, D., Krupkin, M., Paukner S., Riedl R., Rozenberg H., Zimmerman E., Bashan A., Yonath A., *A novel pleuromutilin antibacterial compound, its binding mode and selectivity mechanism*, *Sci. Rep.*, 6,1–8(2016).
- Griffiths, R.R., Johnson, M.W., Carducci, M.A., Umbricht, A., Richards, W.A., Richards, B.D., Cosimano, M.P., Klinedinst, M.A., *Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial*, *J. Psychopharmacol*, 30(12)1181-1197(2016).
- Grob, C.S., Danforth, A.L., Chopra, G.S., Hagerty, M., McKay, C.R., Halberstadt, A.L., Greer, G.R., *Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer*, *Arch Gen Psychiatry.*, 68(1)71-78(2011).
- Heinrich, M., Barnes, J., Gibbons, S., Williamson, E., *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy*, Second Ed., Elsevier, Livingstone(2012).
- Hellwig, V., Dasenbrock, J., Klostermeyer, D., Kroiß, S., Sindlinger, T., Spitteller, P., Steffan, B., Steglich, W., Engler-Lohr, M., Semar, S., Anke, T., *New benzodioxepin type strobilurins from basidiomycetes. Structural revision and determination of the absolute configuration of strobilurin D and related β -methoxyacrylate antibiotics*, *Tetrahedron*, 55(33)10101–10118(1999).
- Hofmann, A., *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS). LSD: My Problem Child*. The Beckley Foundation Press, Oxford(2005).
- Homer, J.A. ve Sperry, J., *Mushroom-Derived Indole Alkaloids*, *Journal of Natural Products*, 80(7)2178-2187(2017).
- Jones, R.N., Fritsche T.R., Sader, H.S., Ross, J.E., *Activity of retapamulin (SB-275833), a novel pleuromutilin, against selected resistant gram-positive cocci*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 50(7)2583–2586(2006).
- Kanokmedhakul, S., Kanokmedhakul, K., Phonkerd, N., Soyong, K., Kongsaree, P., Suksamrarn, A., *Antimycobacterial anthraquinone-chromanone compound and diketopiperazine alkaloid from the fungus Chaetomium globosum KMITL-N0802*, *Planta Med.*, 68(9)834–836(2002).
- Kavanagh, F., Hervey, A., Robbins, W.J., *Antibiotic Substances From Basidiomycetes: VIII. Pleurotus multilus (Fr.) Sacc. and Pleurotus passeckerianus Pilat*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 37(9)570–574(1951).
- Khan, M.A., Tania, M., Liu, R., Rahman, M.M., *Hericium erinaceus: an edible mushroom with medicinal values*, *J. Complement. Integr. Med.*, 10(1)(2013). doi: 10.1515/jcim-2013-0001.
- Liu, J., Lotesta, S.D., Sorensen, E.J., *A Concise Synthesis of the Molecular Framework of Pleuromutilin*, *Chem. Commun.*, 47(5)1500–1502(2011).
- Nichols, D.E., *Hallucinogens*, *Pharmacol. Ther.*, 101(2)131–181(2004).
- Novak, R., *Are pleuromutilin antibiotics finally fit for human use?*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1241,71–81(2011).
- Öztürk, M., Tel-Cayan, G., Muhammad, A., Terzioglu, P., Duru, M.E., *Mushrooms: A Source Of Exciting Bioactive Compounds*, *Studies in Natural Products Chemistry*, 45(10)363–457(2015).
- Peters, S., Spitteller, P., *Mycenarubins A and B, red pyrroloquinoline alkaloids from the mushroom Mycena rosea.*, *J. Nat. Prod.*, 2007(10)1571–1576(2007a).
- Peters, S., Spitteller, P., *Sanguinones A and B, blue pyrroloquinoline alkaloids from the fruiting bodies of the mushroom Mycena sanguinolenta*, *J. Nat. Prod.*, 70(8)1274-7(2007b).
- Peters, S., Jaeger, R.J.R., Spitteller P., *Red pyrroloquinoline alkaloids from the mushroom Mycena haematopus*, *Eur. J.Org.Chem.*, 2007(2)319–23(2008).
- Poulsen, S.M., Karlsson, M., Johansson, L.B., Vester, B., *The pleuromutilin drugs tiamulin and valnemulin bind to the RNA at the peptidyl transferase centre on the ribosome*, *Mol. Microbiol.*, 41(5)1091–1099(2001).
- Pulte, A., Wagner, S., Kogler, H., Spitteller, P., *Pelianthinarubins A and B, Red Pyrroloquinoline Alkaloids from the Fruiting Bodies of the Mushroom Mycena pelianthina*, *Journal of Natural Products*, 79(4)873-8(2016).
- Quang, D.N., Spitteller, P., Porzel, A., Schmidt, J., Geissler, T., Arnold, N., Wessjohann, L., *Alkaloids from the mushroom Pseudobaespora pyrifera, pyriferrines A-C*, *Journal of Natural Products*, 71(9)1620-2(2008).
- Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S.E., Belsler, A., Kalliontzi, K., Babb, J., Su, Z., Corby, P., Schmidt, B.L., *Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial*, *J Psychopharmacol.*, 30(12)1165-1180(2016).



- Sauter, H., Steglich, W., Anke, T., *Strobilurins: Evolution of a New Class of Active Substances*, *Angewandte Chemie International Edition*, 38(10)1328–1349(1999).
- Slack, G.J., Puniani, E., Frisvad, J.C., Samson, R.A., Miller, J.D., *Secondary metabolites from Eurotium species, Aspergillus calidoustus and A. insuetus common in Canadian homes with a review of their chemistry and biological activities*, *Mycol. Res.*, 113(4)480–490(2009).
- Sullivan, R., Smith, J.E., Rowan, N.J., *Medicinal Mushrooms and Cancer Therapy translating a traditional practice into Western medicine*, *Perspect. Biol. Med.*, 49(2)159-170(2006).
- Şöhretoğlu, D., Huang, S., *Ganoderma lucidum Polysaccharides as An Anti-cancer Agent.*, *Anticancer Agents Med Chem.* 18(5)667-674(2018).
- Tylš, F., Páleníček, T., Horáček, J., *Psilocybin-summary of knowledge and new perspectives*, *Eur. Neuropsychopharmacol.* 24(3)342-56(2014).
- Wang, K., Bao, L., Ma, Ke., Liu, N., Huang, Y., Ren, J., Wang, W., Liu H., *Eight new alkaloids with PTP1B and α -glucosidase inhibitory activities from the medicinal mushroom Hericium erinaceus*, *Tetrahedron*, 71(51)9557-9563(2015).
- Wasser, P. S., *Current findings, future trends, and unsolved problems in studies of medicinal mushrooms*, *Appl Microbiol Biotechnol.* 89(5)1323–1332(2011).
- Wachtel-Galor, S., Yuen, J., Buswell, J.A., Benzie, I.F.F., *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*, CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton(2011).