

Ribozom dışı yolla sentezlenen biyoaktif peptidler

Esra Büber¹, N. Leyla Açıan²

¹Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

²Öğretim Üyesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

Sekonder metabolitler, organizma herhangi bir stres durumuyla karşılaştığı zaman faaliyete geçen özelleşmiş metabolik yollar tarafından üretilirler. Bu ürünlerin ara metabolizma ürünlerinden farkı, organizmanın büyümesi ve üremesi için mutlak gerekli olmamalarıdır. Buna rağmen organizma için önemli birtakım fonksiyonlar üstlenirler. Atıkların uzaklaştırılması, detoksifikasyon, savunma ve hücreler arası haberleşme bu fonksiyonlar arasındadır [1]. Üretildikleri organizma için üstlendikleri bu çeşitli görevlerin dışında sekonder metabolitler antibiyotik, kemoterapötik, pestisid, immünsüpresif, antilipolitik ajan gibi çok çeşitli farmasötik fonksiyonlara da sahiptir ve bu etkileri nedeniyle yaygın şekilde kullanılmaktadır [2]. Fonksiyonlarındaki çeşitliliğe benzer şekilde, bu bileşikler kimyasal yapıları bakımından da çok büyük çeşitlilik gösterirler. Bu makalede, ribozom dışı yolla sentezlenen oligopeptid yapısındaki sekonder metabolitler (nonribozomal peptidler) ele alınacak ve sentezlenme mekanizması incelenecektir.

Ribozom dışı yolla sentezlenen peptidler

Biyolojik aktiviteye sahip oligo ve polipeptid yapısındaki sekonder metabolitlerden bir kısmı ribozomal protein sentez sistemi tarafından üretilir. Bu sistem diğer bütün proteinlerin sentezinde kullanılan ribozomal mekanizma yardımıyla, bütün diğer proteinlerde bulunan standart aminoasitlerden oluşan yapıları üretir. Ribozomlarda protein sentezi birkaç aşamada gerçekleşir. Özetle bu aşamalar: Genetik olarak kodlanan standart L-aminoasitler ve bunlara ait tRNA ve aminoaçil-tRNA sentetazlardan oluşan ve gerekli enerjinin ATP hidrolizinden sağlandığı aktivasyon aşaması; mRNA'daki başlatıcı kodonun kalıp (templat) olarak kullanıldığı, N-formilmetyonil-tRNA (ökaryotlarda metionil-tRNA) ve çeşitli başlatıcı faktörlerin rol aldığı, enerjinin GTP hidrolizinden sağlandığı başlama aşaması; yine mRNA'nın kalıp olarak kullanıldığı, kodonlar tarafından belirlenen aminoaçil-tRNA'ların ve çeşitli uzama (elongasyon) faktörlerinin rol aldığı, gerekli enerjinin GTP hidrolizinden sağlandığı zincir uzama aşaması; mRNA'daki zincir sonlanma kodonu ile belirlenen, polipeptid serbest bırakıcı faktörlerin kalıp olarak kullanıldığı, ATP hidrolizinin eşlik ettiği sonlanma ve ribozomlardan bırakılma aşamalarıdır. Bu aşamalardan sonra oluşan polipeptid özgül üç boyutlu yapısını alacak şekilde katlanır ve çeşitli enzim ve kofaktörlerin rol aldığı sentez sonrası modifikasyonlar yardımıyla olgun protein molekülü oluşur [3].

Ribozom dışı sistemde ise, peptidler yüksek molekül ağırlıklı multienzimler (ribozom dışı peptid sentetazlar, NRPS) aracılığıyla yağ asiti sentezine benzer bir mekanizma ile sentezlenirler. Ribozom dışı sentez mekanizmasında da aktivasyon, başlama, zincir uzaması ve sonlanma aşamaları bulunmasına ve gerekli enerji ATP

hidrolizinden sağlanmasına rağmen, kalıp görevini mRNA yerine peptid sentetazlar üstlenir ve oluşan ürünlerde standart L-aminoasitlere ek olarak D-aminoasitler, çok çeşitli sıra dışı ve modifiye aminoasitler ve yağ asitleri de bulunur. Bu yolla sentezlenen oligopeptidlerin yapısında 300'den fazla amino ve yağ asiti türevinin yer aldığı tespit edilmiştir. Bu yapı taşları tiyoesterler şeklinde aktive edilirler. Peptid bağı oluşumu ve zincir uzaması, enzime kovalan olarak bağlı fosfopantein grubu yardımıyla yağ asiti sentezine benzer bir mekanizma ile gerçekleşir. Oluşan ürünlerdeki aminoasit sayısı genellikle 3-15 arasındadır [4-9].

Ribozom dışı peptid sentezi mekanizması ilk olarak 1971 yılında, yağ asiti sentez mekanizmasını da aydınlatmış olan Fritz Lipmann tarafından ortaya atılmış ve "tiyotemplat mekanizması" olarak adlandırılmıştır [10]. Ribozom dışı yolla sentezlendiği gösterilen ilk peptidler Gramisidin S ve tirosidindir [11,12]. Takip eden yıllarda değişik farmakolojik etkilere sahip olan çok sayıda peptidin bu yolla sentezlendiği gösterilmiştir. *Streptomyces clavuligerus*'tan izole edilen antibiyotik etkili aktinomisin, *Fusarium oxysporum*'dan izole edilen antihelmintik etkili enniatin, *Tolypocladium niveum*'dan izole edilen immünsüpresif etkili siklosporin, *Bacillus subtilis*'ten izole edilen sürfaktan etkili surfaktin, *Pseudomonas syringae* pv *syringae*'den elde edilen siringomisin, *Aspergillus terreus*'tan izole edilen antihiperkolesterolemik ajan lovastatin, *Streptomyces verticillus* ATCC15003 tarafından üretilen antitümöral etkili bleomisin ribozom dışı yolla sentezlenen peptidlere birkaç örnektir [13-20]. Tablo 1'de ribo-

zom dışı yolla sentezlenen peptidlerin bir kısmı listelenmiştir. Bu bileşiklerin yapılarında çok çeşitli modifikasyonlar gözlenmektedir. Örnek olarak, beş aminoasitten oluşan aktinomisin ve sekiz aminoasitli surfaktin lakton halkası içerir; altı ünitelerden oluşan enniatin, hidroksi asitlerin aminoasitlere ester bağıyla bağlandığı depsi-peptid yapısındadır; dokuz aminoasit içeren siringomisin lipodepsi-peptid yapısına, lovastatin ve bleomisin ise peptid-poliketid karışımı bir yapıya sahiptir. Şekil 1'de ribozom dışı yolla sentezlenen bazı biyoaktif peptidlerin yapıları görülmektedir.

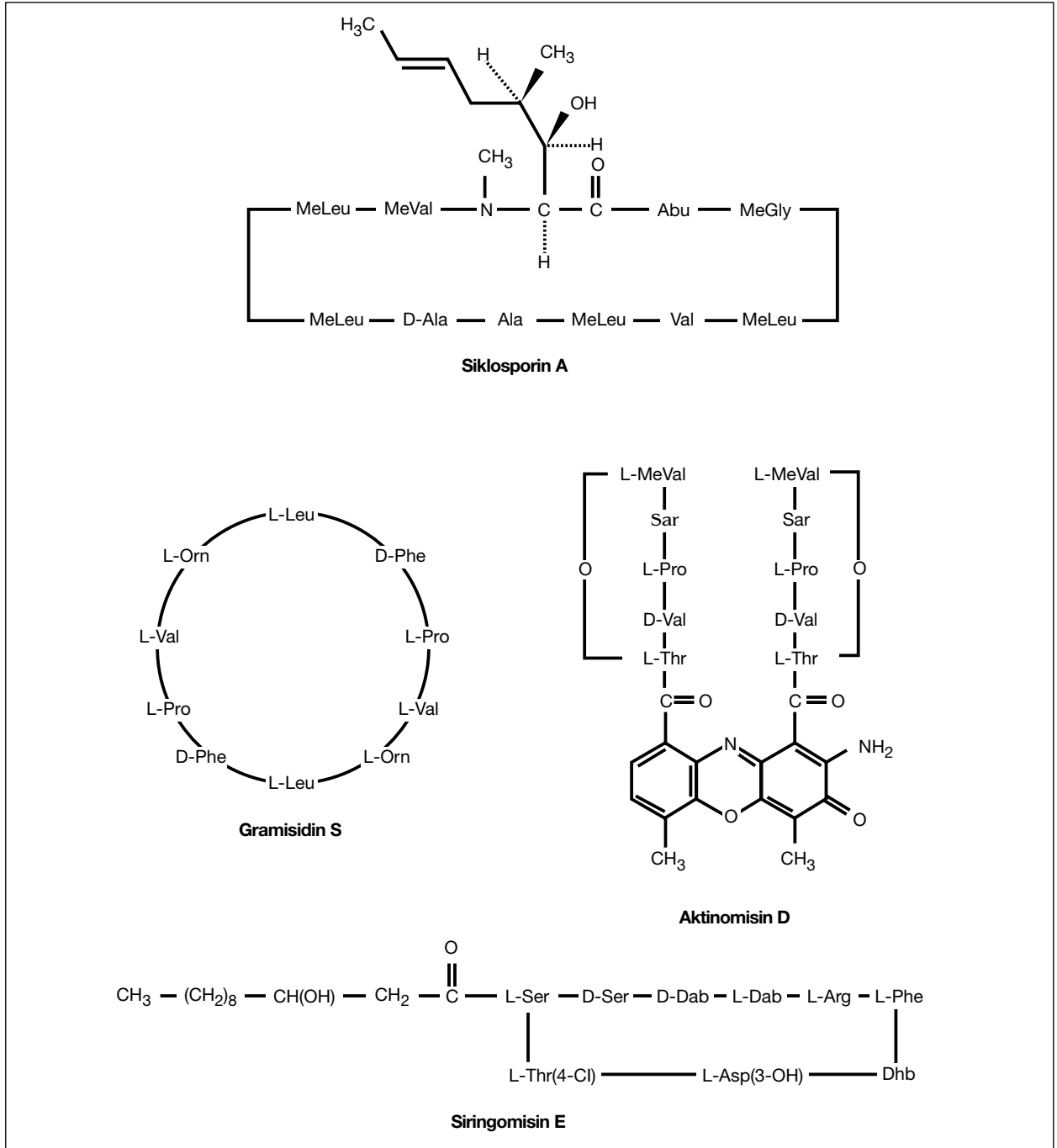
Ribozom dışı peptidlerle ilgili bilgiler hızla artmaya devam etmektedir. Bir yandan yeni farmasötik etkili ürünler keşfedilirken, bir yandan da var olan ürünlerin yeni fonksiyonları tespit edilmekte ve yeni endüstriyel kullanım alanları ortaya çıkarılmaktadır. Sözgelimi, siklosporin başlangıçta antifungal etkisi nedeniyle kullanılmakta iken, kuvvetli immünsüpresif etkisi keşfedildikten sonra, organ transplantasyonları sonrasında kullanılan en önemli kimyasal bileşik haline gelmiştir [29]. Henüz tedavi amacıyla kullanılmayan siringomisinin de antifungal, immünsüpresif etkilerinin yanında antimikobakteriyel etkilerinin de bulunduğu, fakültemiz laboratuvarlarında tespit edilmiştir [30-32].

Ribozom dışı peptid sentezi

Peptid sentetazlar birçok ortak özelliğe sahiptir. Modül olarak adlandırılan alt birimlerden oluşurlar. Yaklaşık 1000 aminoasit içeren ve molekül ağırlığı

Tablo 1. Ribozom dışı yolla sentezlendiği gösterilen bazı peptidler ve etkileri

Peptid	Organizma	Etki	Kaynak
ACV	<i>Bacillus subtilis</i>	Penisilin ve sefalosporin öncülü	21
Aktinomisin	<i>Streptomyces clavuligerus</i>	Antibiyotik	13
Basitrasin	<i>Bacillus licheniformis</i>	Antibiyotik	22
Bialafos	<i>Streptomyces hygroscopicus</i>	Herbisit	23
Bleomisin	<i>Streptomyces verticillus</i>	Antitümöral	20
Daptomisin	<i>Streptomyces roseosporus</i>	Antibiyotik	24
Enniatin	<i>Fusarium oxysporum</i>	Antihelmintik	14
Eksokelin	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	Siderefor	25
Fengisin	<i>Bacillus subtilis</i> 168	Biyosürfaktan, antimikrobiyal ve antiviral	26
Gramisidin S	<i>Bacillus brevis</i>	Antibakteriyel	12
Lovastatin	<i>Aspergillus terreus</i>	Antilipolitik	19
Pristinamisin I	<i>Streptomyces pristinaespiralis</i>	Antibiyotik	27
Siklosporin	<i>Tolypocladium niveum</i>	İmmünsüpresif	15
Siringomisin	<i>Pseudomonas syringae</i>	Antifungal, antimikobakteriyel	17,18
Surfaktin	<i>Bacillus subtilis</i>	Sürfaktan, antibakteriyel, antitümöral	16
Tirosidin	<i>Bacillus brevis</i>	Antibiyotik	11



Şekil 1. Ribozom dışı yolla sentezlenen Gramisidin S, Siklosporin A, Aktinomisin D ve Siringomisin E'nin kimyasal yapıları [11,13,15,28].

Standart aminoasitler dışında kısaltmalar: MeLeu: N-metil lösin, Abu: 2-aminobütirik asit, MeGly: N-metil glisin, MeVal: N-metil valin, Sar: Sarkozin, Orn: Ornitin, Asp(3-OH): 3-hidroksiaspartik asit, Dab: L-2,4-diaminobütirik asit, Dhb: L-2,3-dehidro-2-aminobütirik asit, Thr(4-Cl): 4-klorotreonin.

120 kDa civarında olan her bir modül, belirli bir aminoasitin eklenmesi için özgüldür. Peptid sentetazda bulunan modül sayısı, genellikle oluşan peptiddeki yapı taşlarının sayısına eşittir. Peptid sentetazları

kodlayan genler 20 kb ve üstü büyüklükte gen kümeleri halinde düzenlenmişlerdir. Tek bir modülü kodlayan gen 3 kb civarındadır. Modüllerin sırası genellikle sentezlenen peptiddeki yapı taşlarının dizilişini be-

lirler. Bu şekilde modüller peptid sentezinde kalıp (templat) işlevi görür. Bir modül, adenilasyon bölgesi, peptidil taşıyıcı bölgesi ve kondensasyon bölgesi olmak üzere en az üç bölge (domain) içerir. Ayrıca, oluşacak ürüne göre epimerizasyon, N-metilasyon gibi bölgeler de bulundurulabilirler. Peptid sentetazlar tarafından peptid bağı oluşumu mekanizmasını açıklamak üzere geliştirilen modele “multiple carrier model/çoklu taşıyıcı model” adı verilmektedir [5,7,9]. Ökaryot peptid sentetazları genellikle tek bir polipeptid zincirinden oluşurken, prokaryotlarda modüllerin birden fazla zincire dağıldığı da görülmektedir. Şekil 2’de penisilin ve sefalosporin öncülü, üç aminoasitten oluşan ACV’yi [Δ -(L- α -aminoadipil)-L-sisteinil-D-valin] sentezleyen ACV sentetazın modüler yapı modeli görülmektedir. Aşağıda adenilasyon, peptidil taşıyıcı protein, kondensasyon ve tyoesteraz bölgelerinde cereyan eden olayların açıklanmasında bu modelden yararlanılacaktır.

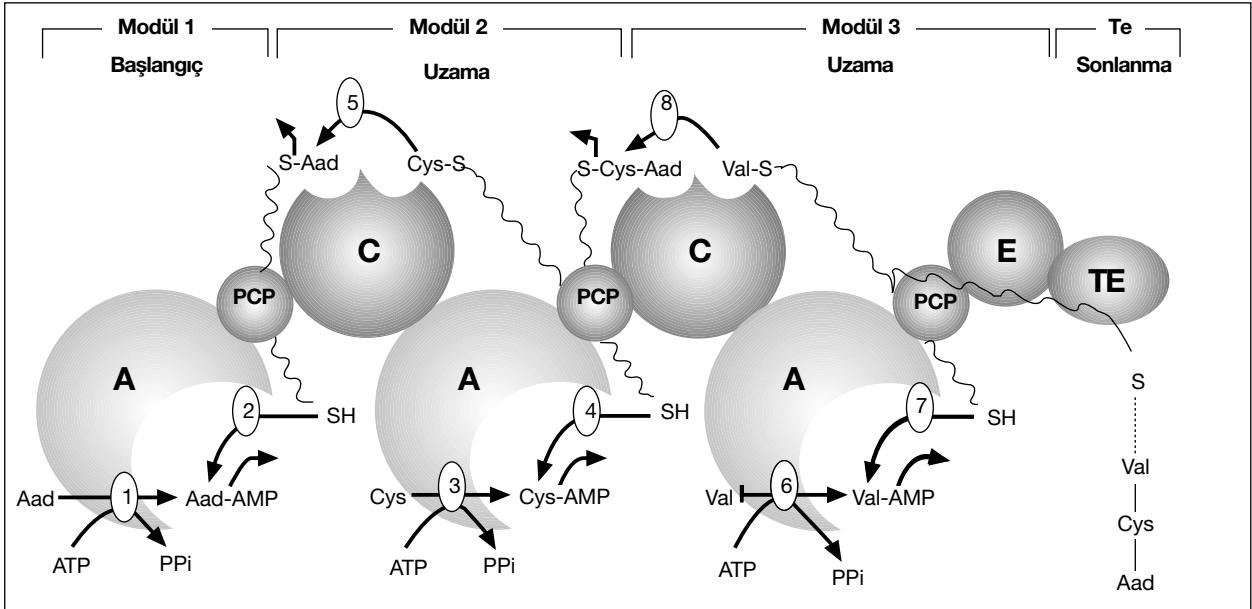
Adenilasyon bölgesi

Yaklaşık 500 aminoasit içeren bu bölge aminoasitleri tanıyıp aktive eder. Bu nedenle işlevleri ribozomal sistemde aminoasitlerin aminoasit-tRNA’lar oluşturmak üzere aktive edilmeleri ile kıyaslanabilir. Adenilasyon bölgesinin büyük kısmı çok iyi korunmuş aminoasit di-

zilerinden oluşur. Ayrıca, aminoasitin (imino veya hidroksi asit) tanındığı yaklaşık 10 aminoasitlik özgül bir diziyeye de sahiptir. Yapı taşı olan aminoasit (imino veya hidroksi asit) bu özgül dizi tarafından tanındığı zaman, ATP’deki adenil gruplarının kullanıldığı adenilasyon reaksiyonu ile aktive edilir. Şekil 2’deki 1, 3 ve 6 numaralı reaksiyonlar adenilasyon reaksiyonlarıdır. Bu şekilde aktive olmuş aminoasitler modüllerin üzerinde yerlerini alırlar.

Peptidil taşıyıcı protein bölgesi

Bu bölge tyoesteraz bölgesi olarak da adlandırılır. Seksen civarında aminoasit içerir ve fonksiyon bakımından yağ asidi sentetazlar ve poliketid sentetazlardaki açıl taşıyıcı proteinle benzerlik gösterir. 4’-fosfopantetein grubu bu bölgedeki bir serinin hidroksiline kovalan olarak bağlanmıştır ve ileri geri hareket ederek, aminoasitleri adenilasyon bölgesinden kondensasyon bölgesine taşıyan bir manivela görevi görür. Adenilasyon yoluyla aktive olmuş olan aminoasitler, tyoester oluşturmak üzere peptidil taşıyıcı protein bölgesindeki fosfopantetein grubunun ucundaki sülfhidril (-SH) grubuna kovalan olarak bağlanırlar. Aminoasitlerin üzerindeki AMP’ler serbest bırakılır. Şekil 2’deki 2, 4 ve 7 numaralı reaksiyonlar tyoester oluşumu reaksiyonlarıdır.



Şekil 2. Lineer tripeptid ACV'nin [Δ -(L- α -aminoadipil)-L-sisteinil-D-valin] sentez mekanizması (model, 9 numaralı kaynaktaki tek modül şeklinin geliştirilmesiyle oluşturulmuştur).

Kısaltmalar: A: Adenilasyon bölgesi, C: Kondensasyon bölgesi, PCP: “Peptidil carrier protein” peptidil taşıyıcı protein, E: Epimerizasyon bölgesi, TE: Tyoesteraz, Aad: Aminoadipil, -SH: Sülfhidril grubu, ATP: Adenozin trifosfat, AMP: Adenozin monofosfat, PPi: Pirofosfat.

Kondensasyon bölgesi

Peptid bağı oluşumu 450 aminoasit içeren kondensasyon bölgesinde gerçekleşir. Fosfopantetein grubuna tiyoester bağıyla bağlı olan aminoasit, fosfopantetein grubunun ileri geri salınım yapan kolu yardımıyla bir kondensasyon bölgesindeki alıcı (akseptör) konumuna taşınır. Bir önceki modülün fosfopantetein taşıyıcısı tarafından verici (donör) konumuna yerleştirilmiş olan aminoasit veya peptidil grubu ile kondensasyon, yani peptid bağı oluşumu gerçekleşir. Şekil 2'deki 5 ve 8 numaralı reaksiyonlar, kondensasyon bölgesindeki peptid bağı oluşumu reaksiyonlarını göstermektedir. Yeni oluşan peptid tiyoesteri, yine fosfopantetein grubu tarafından bir sonraki modüldeki donör konumuna taşınır. Burada diğer modül tarafından getirilmiş aminoasit ile aralarında peptid bağı oluşturulur. Bu şekilde zincir uzaması devam eder. Modüller (L'den D'ye) epimerizasyon, N-metillenme gibi ek bölgeler de içerebilirler. Böylece, çeşitli D- veya modifiye aminoasitler de oluşan peptidde yerlerini alabilirler.

Peptid sentetaz enziminde, enzimin sentezlediği ürünlerdeki peptid bağı sayısı kadar kondensasyon bölgesi bulunması gerekmektedir. Bu durumda genellikle başlama reaksiyonunun gerçekleştiği birinci modülde kondensasyon bölgesinin bulunmadığı kabul edilir.

Tiyoesteraz bölgesi

Peptid sentezinin sonlanması ve oluşan peptidin sentetazdan ayrılması montaj hattının en sonunda yer alan tiyoesteraz bölgesi yardımıyla başarılıdır. Bu bölge 250 kadar aminoasitten oluşmuştur. Sentez tamamlanıp ürün serbest bırakıldıktan sonra da bazı yapı modifikasyonları cereyan edebilir. Bazen enniatinde ve Gramisidin S'de olduğu gibi, peptid sentetazın sentezlediği birkaç ünite birleşerek halkasal oligopeptid yapısını oluşturur.

Sonuç

Ribozom dışı yolla sentezlenen peptidlerin farmasötik ve endüstriyel önemleri, bu sahanın hızla genişlemesine yol açmıştır. Bir yandan biyosentez mekanizmasının aydınlatılması çalışmaları, diğer yandan biyolojik etkili yeni peptidlerin araştırılması ve var olanların yeni özelliklerinin tespit edilmesi çalışmaları hızla ilerlemektedir. Gen mühendisliği teknikleri kullanılarak peptid sentetaz alt birimlerini oluşturan modüllerin elde edilmesi ve yeni kombinasyonlarda peptidlerin üretilmesi ile daha güçlü ve çok daha az yan etkili peptidlerin tasarlanması mümkün olabilir [33-36]. Benzer şekilde modüller aracılığı ile oluşan poliketid sentez modülleri ile karma sistemler oluşturularak, peptid ve ketid karması yapılar oluşturmak da mümkün olabilir [37].

Kaynaklar

1. Vining LC. Functions of secondary metabolites. Annual Review of Microbiology 1990; 44:395-427.
2. Monaghan RL, Tkacz JS. Bioactive microbial products: Focus upon mechanism of action. Annual Review of Microbiology 1990; 44:271-301.
3. Nelson DL, Cox MM. Lehninger principles of biochemistry. 3rd ed. New York: Worth Publishers, 2000: 1035-56.
4. Kleinkauf H, von Dohren H. A nonribosomal system of peptide biosynthesis. European Journal of Biochemistry 1996; 236:335-51.
5. Zocher R, Keller U. Thiol template peptide synthesis systems in bacteria and fungi. Advances in Microbial Physiology 1997; 38:85-31.
6. von Dohren H, Keller U, Vater J, Zocher R. Multifunctional peptide synthetases. Chemistry Reviews 1997; 97:2675-706.
7. von Dohren H, Dieckmann R, Pavela-Vrancic M. The non-ribosomal code. Chemistry and Biology 1999; 6:273-9.
8. Moffitt MC, Neilan BA. The expansion of mechanistic and organismic diversity associated with nonribosomal peptides. FEMS Microbiology Letters 2000; 191:159-67.
9. Weber T, Marahiel MA. Exploring the domain structure of modular nonribosomal peptide synthetases. Structure 2001; 9:3-9.
10. Lipmann F. Attempts to map a process evolution of peptide biosynthesis. Science 1971; 173:875-84.
11. Gevers W, Kleinkauf H, Lipmann F. Peptidyl transfers in gramicidin S biosynthesis from enzyme bound thioester intermediates. Proceedings of the National Academy of Science USA 1969; 63:1335-42.
12. Roskoski R Jr, Kleinkauf H, Gevers W, Lipmann F. Isolation of enzyme-bound peptide intermediates in tyrocidine biosynthesis. Biochemistry 1970; 9: 4846-51.
13. Stindl A, Keller U. The initiation of peptide formation in the biosynthesis of actinomycin. Journal of Biological Chemistry 1993; 268:10612-20.
14. Zocher R, Keller U, Kleinkauf H. Enniatin synthetase, a novel type of multi-functional enzyme catalysing depsipeptide synthesis in *Fusarium oxysporum*. Biochemistry 1982; 21:43-8.
15. Zocher R, Madry N, Peeters H, Kleinkauf H. Biosynthesis of cyclosporin A. Phytochemistry (Oxf.) 1984; 23:549-51.
16. Kluge B, Vater J, Salnikow J, Eckart K. Studies on the biosynthesis of surfactin, a lipopeptide antibiotic from *Bacillus subtilis* ATCC 21332. FEBS Letter 1988; 231:107-10.
17. Acan L, Stindle A, Zocher R. Biosynthesis of syringomycin. Biological Chemistry Hoppe-Seyler 1995; 376:79.
18. Zhang JH, Quigley NB, Gross DC. Analysis of *syrB* and *syrC* genes of *Pseudomonas syringae* pv. *syringae* indicates that syringomycin is synthesized by a thiotemplate mechanism. Journal of Bacteriology 1995; 177:4009-20.
19. Hendrickson L, Davis CR, Roach C, et al. Lovastatin biosynthesis in *Aspergillus terreus*: Characterization of blocked mutants, enzyme activities and a multifunctional polyketide synthase gene. Chemistry and Biology 1999; 6:429-39.
20. Shen B, Du L, Sanchez C, Chen M, Edwards DJ. Bleomycin biosynthesis in *Streptomyces verticillus* ATCC15003: A model of hybrid peptide and polyketide biosynthesis. Bioorganic Chemistry 1999; 27:155-71.

Büber ve Açan

21. Aharonowitz Y, Bergmeyer J, Cantoral JM, et al. Delta-(L-alpha-aminoadipyl)-L-cysteinyl-D-valine synthetase, the multienzyme integrating the four primary reactions in beta-lactam biosynthesis, as a model peptide synthetase. *Biotechnology* 1993; 11:807-10.
22. Konz D, Klens A, Schorgendorfer K, Marahiel MA. The bacitracin biosynthesis operon of *Bacillus licheniformis* ATCC10716: Molecular characterization of three multi-modular peptide synthetase. *Chemistry and Biology* 1997; 4:927-37.
23. Hara O, Anzai H, Imai S, et al. The bialaphos biosynthetic genes of *Streptomyces hygroscopicus*: Cloning and analysis of genes involved in the alanylation step. *Journal of Antibiotics* 1988; 41:538-47.
24. Mchenney MA, Hosted TJ, Dehoff BS, Rosteck PR Jr, Baltz RH. Molecular cloning and physical mapping of the daptomycin gene cluster from *Streptomyces roseosporus*. *Journal of Bacteriology* 1998; 180:143-51.
25. Yu S, Fiss E, Jacobs WR Jr. Analysis of the exochelin locus in *Mycobacterium smegmatis*: Biosynthesis genes have homology with genes of the peptide synthetase family. *Journal of Bacteriology* 1998; 180:4676-85.
26. Tosato V, Albertini AM, Zotti M, Sonda S, Bruschi CV. Sequence completion, identification and definition of the fengycin operon in *Bacillus subtilis* 168. *Microbiology* 1997; 143:3443-50.
27. Thibaut D, Bisch D, Ratet N, et al. Purification of peptide synthetases involved in pristinamycin I biosynthesis. *Journal of Bacteriology* 1997; 179:697-704.
28. Segre A, Bachmann RC, Ballio A, et al. The structure of syringomycin A1, E and G. *FEBS Letters* 1989; 255:27-31.
29. Borel JF, Gunn HC. Cyclosporin is a new approach to therapy autoimmune disease. *Annals of the New York Academy of Science* 1986; 475:307-19.
30. Sorensen KN, Kim KH, Takemoto JY. In vitro antifungal and fungicidal activities and erythrocyte toxicities of cyclic lipodepsinonapeptides produced by *Pseudomonas syringae* pv. *syringae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:2710-3.
31. Singh VK, Takemoto JY. Suppression of mitogen-induced lymphocyte proliferation by syringomycin-E. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 1996; 15:177-9.
32. Buber E, Stindl A, Acan NL, Kocagoz T, Zocher R. Antimycobacterial activity of lipodepsipeptides produced by *Pseudomonas syringae* pv. *syringae*. *Natural Product Letters* 2002; 16:419-23.
33. Mootz HD, Marahiel MA. Design and application of multi-modular peptide synthetases. *Current Opinion in Biotechnology* 1999; 10:341-8.
34. Mootz HD, Kessler N, Linne U, Eppelmann K, Schwarzer D, Marahiel MA. Decreasing the ring size of a cyclic nonribosomal peptide antibiotic by in-frame module deletion in the biosynthetic genes. *JACS Communications* 2002; 124:10980-1.
35. Mootz HD, Schwarzer D, Marahiel MA. Construction of hybrid peptide synthetases by module and domain fusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2000; 97:5848-53.
36. Walsh CT. Combinatorial biosynthesis of antibiotics: Challenges and Opportunities. *ChemBioChem* 2002; 3:124-34.
37. Du L, Sanchez C, Shen B. Hybrid peptide-polyketide natural products: Biosynthesis and prospects toward engineering novel molecules. *Metabolic Engineering* 2001; 3:78-95.

DÜZELTME

Dergimizin 2003 yılı, 4. sayısında yer alan "Sfingolipit ve glikojen depo hastalıkların tanı laboratuvarı" başlıklı yazıda bulunan basım hatasını düzeltir, özür dileriz.

DÜZELTME: 255. sayfa, Tablo 1, 6. satır

Yanlış:

AriSülfataz A Metakromatik lökodistrofi	EDTA'lı kan- 10 ml Deri fibroblast hücre kültürü-1 falkon	Koryonik villus 5 mg, Amniyon hücre kültürü-1 falkon	Spektrofotometrik, p-nitrokatekol sülfat	Soğuk bloklar arasında, 4-8°C'de, 24 saat içinde
--	---	--	---	--

Doğru:

AriSülfataz A Metakromatik lökodistrofi	EDTA'lı kan- 10 ml Deri fibroblast hücre kültürü-1 falkon	Amniyon hücre kültürü-1 falkon	Spektrofotometrik, p-nitrokatekol sülfat	Soğuk bloklar arasında, 4-8°C'de, 24 saat içinde
--	---	-----------------------------------	---	--