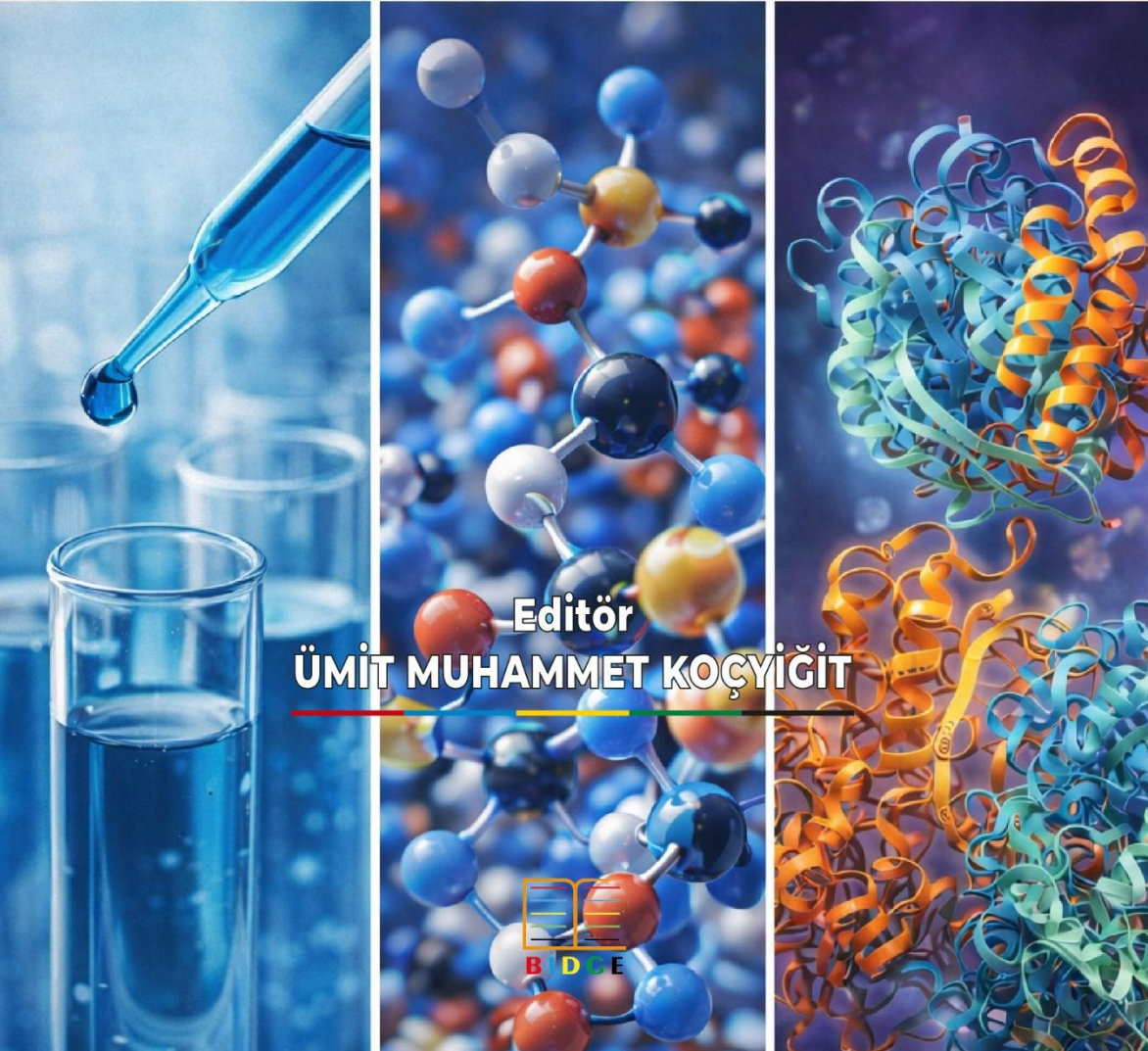


BİYOKİMYADA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR



BİDGE Yayınları

BİYOKİMYADA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Editör: ÜMİT MUHAMMET KOÇYİĞİT

ISBN: 978-625-372-886-1

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 20.12.2025

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

EPİGENETİK BİYOKİMYA: DNA METİLASYONU, MİRNA'LAR, HÜCRESEL SİNYAL AĞLARI VE MİKROBİYAL ETKİLEŞİMLER	4
SİNAN VICIL	4
MURAT ARSLAN	4
ANTİMİKROBİYAL DİRENCİN MOLEKÜLER VE BİYOKİMYASAL TEMELLERİ	31
MURAT ARSLAN	31
SİNAN VICIL	31
KİNOLİN TEMELLİ BİLEŞİKLERİN BİYOKİMYASAL HEDEFLERİ VE TERAPÖTİK POTANSİYELLERİ	74
SALİH ÖKTEN	74
KANSER SÜRECİNDE MEYDANA GELEN BİYOKİMYASAL OLAYLAR	102
ESRA BULUT ATALAY	102
CEYLAN KÜPELİ	102
DOĞAL BİYOAKTİF BİLEŞİKLER VE BİYOKİMYASAL TEKSTİL UYGULAMALARI	124
GÜRSEL KORKMAZ	133

EPIGENETİK BİYOKİMYA: DNA METİLASYONU, MİRNA'LAR, HÜCRESEL SİNYAL AĞLARI VE MİKROBİYAL ETKİLEŞİMLER

**SİNAN VICIL¹
MURAT ARSLAN²**

Giriş

Epigenetik düzenleme, altta yatan DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın gen ifadesinin modifikasyonlarını ifade eden, gelişimi, hücresel farklılaşmayı ve patolojiyi derinden etkileyen temel bir biyolojik süreçtir. Bu düzenleme esas olarak üç ana mekanizma üzerinden gerçekleşmektedir: DNA metilasyonu, histonların translasyon sonrası modifikasyonları ve kodlamayan RNA'lar (özellikle mikroRNA'lar) aracılığıyla gen ekspresyonunun kontrolü. Bu mekanizmalar, hücre döngüsü boyunca ve dış uyaranlara yanıt olarak genetik bilgiye erişimi düzenleyen dinamik

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya AD, Orcid: 0000-0002-0444-4771

² Dr, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Suşehri Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik, Orcid: 0000-0003-4379-2119

ve duyarlı bir kromatin ortamı oluşturmak için karmaşık bir şekilde etkileşime girmektedir.

DNA metilasyonu, CpG dinükleotidleri içindeki sitozin bazına bir metil grubunun eklenmesini içerirken; histon modifikasyonları asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon ve ubikitinasyon gibi geniş bir transasyon sonrası modifikasyon yelpazesini kapsamaktadır. Bu modifikasyonlar öncelikli olarak histon proteinlerinin N-terminal kuyruklarında meydana gelmekte ve kromatin dinamiklerini ve erişilebilirliğini temelden değiştirmektedir. Örneğin, asetilasyon genellikle transkripsiyonel aktivasyonla ilişkilidir ve histon asetiltransferazlar (HAT'ler) tarafından gerçekleştirilirken, metilasyon ise değiştirilen spesifik lizin kalıntılarına bağlı olarak transkripsiyonu aktive edebilmekte veya baskılayabilmektedir (Allis & Jenuwein, 2016; Rugowska ve ark., 2021). Epigenetik düzenlemenin temel bir yönü, histon modifikasyonlarının belirli kombinasyonlarının transkripsiyonel sonuçları belirlediğini öne süren “histon kodu” hipotezidir. Çeşitli modifikasyonlar arasındaki etkileşim, hücrelerin gelişimsel ipuçlarına ve çevresel değişikliklere yanıt vermek için gerekli olan gen ifade profilleri üzerinde ayrıntılı bir kontrole sahip olmasını sağlamaktadır (Allis & Jenuwein, 2016).

Son yıllarda, kodlamayan RNA'lar ve özellikle mikroRNA'ların bu düzenleyici ortamda önemli bir bileşen olduğu gösterilmiş, böylece epigenetik mekanizmalar arasındaki ilişki daha da karmaşık hale gelmiştir (Koento ve ark., 2023). Normal epigenetik düzenlemenin bozulması, kanser de dahil olmak üzere çok sayıda hastalıkla bağlantılıdır; özellikle DNA metilasyonu ve histon modifikasyon modellerindeki sapmalar, tümör oluşumuna ve kanser ilerlemesine katkıda bulunmaktadır.

Genetik ve epigenetik faktörler arasındaki etkileşim, bir organizmanın yaşamı boyunca çeşitli biyolojik süreçleri ve fenotipik

sonuçları anlamak için kritik öneme sahiptir. DNA'daki doğal diziler olan genetik faktörler, organizmanın kalıtsal özellikleri için temel çerçeveyi sağlarken; genellikle çevresel etkilerle yönlendirilen epigenetik modifikasyonlar, DNA dizisini değiştirmeden gen ifadesini dinamik olarak ayarlayabilmektedir. Örneğin, genetik faktörler bireyin kalıtsal yapısına katkıda bulunurken, çevresel faktörlerin DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi mekanizmalar aracılığıyla gen ifadesini etkileyen epigenetik değişiklikleri önemli ölçüde tetiklediği belirtilmektedir (Koento ve ark., 2023). Genom ve çevresel uyaranlar arasında bir köprü görevi gören bu modifikasyonlar, organizmanın genetik olarak miras alınan özelliklerini değişen çevre koşullarına uyarlamasını sağlayarak, gelişimsel plastisiteyi ve hastalık yatkınlığını şekillendirmektedir.

Epigenetik Mekanizmaların Biyokimyasal Temelleri

DNA Metilasyonu, CpG Adaları ve Enzimatik Düzenleme

DNA metilasyonu, sitozinin beşinci karbonuna bir metil grubunun eklenmesiyle 5-metilsitozin (5mC) oluşumunu içeren, gen ekspresyonu ve genom stabilitesinin temel belirleyicilerinden biridir. Bu süreç, başlıca DNMT1, DNMT3A ve DNMT3B'yi içeren DNA metiltransferazlar (DNMT'ler) tarafından katalizlenmektedir. Bu enzimlerin her biri, DNA metilasyon kalıplarının oluşturulması ve sürdürülmesinde farklı ancak tamamlayıcı roller üstlenmektedir. DNMT1, öncelikle "bakım metiltransferazı" olarak görev yapar; DNA replikasyonu sırasında hemi-metillenmiş DNA'yı tanıyarak daha önceki hücre nesillerinde oluşturulmuş metilasyon kalıplarının kız hücrelere doğru ve stabil biçimde aktarılmasını sağlar (Qin ve ark., 2024). DNMT3A ve DNMT3B ise, özellikle erken embriyonik gelişim ve farklılaşma süreçlerinde, daha önce metillenmemiş sitozinlere yeni metil grupları ekleyen de novo DNMT'ler olarak görev yapar ve hücre kimliğinin epigenetik düzeyde kurulmasına katkıda bulunur (Lu ve ark., 2024).

Metilasyon, memeli genomunda çoğunlukla sitozin-guanin (CpG) dinükleotidlerinde gerçekleşir. Bu CpG'lerin genom boyunca dağılımı heterojendir: Bir kısmı, promotör bölgelerinde veya bunların yakınında yer alan, CpG yoğunluğu ve GC içeriği yüksek "CpG adaları" içinde bulunur. Diğer bir kısmı ise, gen gövdeleri ve intergenik bölgelerde daha seyrek dağılmıştır.

Tipik bir CpG adası, yüksek CpG yoğunluğu ve %50'nin üzerinde GC içeriği ile karakterizedir ve çoğu zaman konstitutif olarak ifade edilen veya gelişimsel açıdan kritik genlerin promotörleriyle ilişkilidir. Fizyolojik koşullarda bu adalar genellikle metillenmemiş durumda bulunur; böylece transkripsiyon faktörleri ve temel transkripsiyon mekanizması için erişilebilir bir kromatin ortamı oluşur ve aktif gen ekspresyonu desteklenir (Zhu ve ark., 2001).

Buna karşın, CpG adalarının özellikle promotör bölgelerinde anormal hipermetilasyonu, ilişkili genlerin transkripsiyonel susturulmasına neden olabilmektedir. Bu susturma: metillenmiş CpG'lere bağlanan metil-CpG bağlayıcı proteinler (ör. MeCP2) ve onlarla ilişkili korepresör komplekslerinin toplanması, Histon deasetilazlar ve diğer kromatin düzenleyici enzimler aracılığıyla heterokromatin benzeri baskıcı bir yapı oluşması, Transkripsiyon faktörlerinin promotör bölgeye bağlanmasının fiziksel olarak engellenmesi gibi mekanizmalar üzerinden gerçekleşir (O'Hagan ve ark., 2011).

Metilasyona bağlı gen susturulması, özellikle kanser biyolojisi bağlamında ayrıntılı biçimde tanımlanmıştır. Tümör supresör genlerin promotörlerindeki CpG adalarının hipermetilasyonu, bu genlerin ekspresyonunun baskılanmasına ve hücre döngüsü kontrolü, DNA tamiri ve apoptoz gibi süreçlerin bozulmasına yol açmaktadır. Örneğin, gliomlarda promotör CpG adacıklarının geniş çaplı hipermetilasyonu ile normal hücrel

işlevler için kritik genlerin susturulması arasında güçlü bir ilişki ortaya konmuş, bu epigenetik değişikliklerin malign transformasyon ve tümör progresyonunu tetikleyebileceği gösterilmiştir (Foltz ve ark., 2009; Smits ve ark., 2020).

Aktif Demetilasyon ve TET Enzimleri

DNA metilasyonunun dinamikleri, sadece metil grubu eklenmesiyle sınırlı değildir; aynı zamanda 5mC'yi 5-hidroksimetilsitozin'e (5hmC) dönüştürebilen ve aktif demetilasyon süreçlerini kolaylaştıran on-on bir translokasyon (TET) proteinleri tarafından da etkilenmektedir. TET1, TET2 ve TET3'ü içeren bu enzim ailesi, 5-metilsitozinin oksidasyonunu katalize ederek onu 5-hidroksimetilsitozine (5hmC) ve 5-formilsitozin (5fC) ile 5-karboksilsitozin (5caC) gibi diğer türevlerine dönüştürmektedir (Delatte ve Fuks, 2013). Metil grupları ekleyen DNMT enzimlerinin aksine, TET proteinleri metil grubunu oksitler ve bu da DNA metilasyonunun hücre dışı sinyaller ve hücresel bağlam tarafından dinamik düzenlemeye tabi, geri dönüşümlü bir süreç olduğunu göstermektedir. Oksitlenmiş türevler daha sonra, bunları tanıyan ve DNA zincirinden uzaklaştıran timin DNA glikozilaz (TDG) tarafından işlenebilir. Geriye kalan boşluk genellikle baz eksizyon onarım mekanizmalarıyla doldurulur ve daha önce metilasyonla susturulmuş genlerin tam demetilasyonuna ve yeniden aktivasyonuna yol açar (Nagre ve ark., 2014).

Çevresel ve Metabolik Faktörlerin Etkisi

Çevresel ve metabolik faktörlerin DNA metilasyonu üzerindeki etkileri önemlidir ve gen ifadesini ve genel fenotipik sonuçları etkilemektedir. Toksinler, besin öğeleri ve hatta mevsimsel değişiklikler de dahil olmak üzere çevresel maruziyetler, DNA metilasyonunu önemli ölçüde değiştirebilmektedir. Örneğin, babadan gelen çevresel maruziyetlerin yavrularda metabolik gen ifadesinde kuşaklar arası değişikliklere yol açabileceği ve erken

yaşamın epigenetik değişiklikleri dayatabileceği gösterilmiştir (Carone ve ark., 2010). Bir diğer kritik çevresel faktör ise beslenmedir. Folat gibi metil grubu donörlerinin anne tarafından alınmasının, bebeklerde DNA metilasyon sonuçlarını etkilediği gösterilmiştir. Folik asidin tek karbon metabolizmasında önemli bir metil donörü olarak rolü, artan bulunabilirliğin yüksek S-adenosilmetionin (SAM) seviyeleri yoluyla DNA metilasyonunu potansiyel olarak artırabileceğini göstermektedir (Tapp ve ark., 2012).

Metabolik faktörler de DNA metilasyon modellerinin şekillenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Gebe kalma gibi kritik dönemlerdeki çevresel ipuçlarının metilasyon profillerinde ölçülebilir ve kalıcı değişikliklere yol açabileceğine dair kanıtlar sağlanmıştir (Waterland ve ark., 2010). Ayrıca, cıva gibi kirleticilere doğum öncesi maruziyet, DNA metilasyon düzenlerinde küresel değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Annenin cıva maruziyetinin göbek kordon kanındaki belirli CpG bölgelerinde hipermetilasyona yol açtığı ve toksik çevresel maruziyetlerin metilasyon ortamını önemli ölçüde değiştirebileceği bildirilmiştir (Cárdenas ve ark., 2017).

MikroRNA Biyogenezi ve Hücre Dışı İletişim

MikroRNA'lar (miRNA'lar), gen ifadesinin transkripsiyon sonrası düzenlenmesinde önemli roller oynayan küçük, kodlamayan RNA molekülleridir. Biyogenez süreci, miRNA genlerinin birincil miRNA'lara (pri-miRNA) transkripsiyonu ile başlar. Çekirdekte, RNase III enzimi Drosha ve kofaktörü DGCR8'den oluşan mikroişlemci kompleksi, pri-miRNA'ları işleyerek saç tokası yapısına sahip öncü miRNA'lara (pre-miRNA) dönüştürür (Ma ve ark., 2023). Pre-miRNA'lar daha sonra Exportin 5 aracılığıyla çekirdekten sitoplazmaya aktarılır (Annese ve ark., 2020). Sitoplazmada Dicer enzimi tarafından işlenen pre-miRNA'lar, olgun miRNA duplekslerine ayrılır ve RNA kaynaklı susturma

kompleksine (RISC) yüklenir. RISC kompleksi, özellikle Argonaute proteinlerini içerir ve hedef mRNA'ların translasyonel baskılanması veya parçalanmasıyla sonuçlanan gen susturma işlemini gerçekleştirir (Bibel ve ark., 2022).

Hücre içi işlevlerinin yanı sıra, miRNA'lar hücre dışı ortama, özellikle eksozomlar içinde salınarak hücreler arası iletişimde rol oynayabilirler. Yaklaşık 30 ila 150 nm çapında, zarla çevrili veziküller olan eksozomlar; miRNA, protein ve lipid kargoları taşıyan araçlar olarak hizmet eder. Tümör hücrelerinden türetilen eksozomların, alıcı hücrelere spesifik miRNA'lar ileterek tümör büyümesini ve invazivliği modüle ettiği ve MAPK sinyallemeye kaskadı gibi yolları etkilediği gösterilmiştir (Chiba ve ark., 2015). Ayrıca, eksozomal miRNA'ların tip 2 diyabette yükseldiği ve iskelet kası gibi hedef dokularda insülin sinyallemesini potansiyel olarak bozabileceği belirtilmiştir (Katayama ve ark., 2018).

Sinyal Ağları ve Epigenetik Çapraz Konuşma

Sinyal ağları ve epigenetik arasındaki karşılıklı ilişki, hücre biyolojisinde hayati bir araştırma alanıdır ve dışsal sinyallerin epigenetik durumları nasıl değiştirebileceğini açıklamaktadır. Sinyal yolları dış uyaranlar için kanal görevi görürken, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik mekanizmalar gen ifadesinde kalıcı değişiklikler sağlar.

PI3K/Akt/mTOR Yolağı ve Epigenetik Entegrasyon

PI3K/Akt/mTOR sinyal yolu, çoğalma, hayatta kalma ve metabolizmayı düzenleyen kritik bir ağıdır. Bu yolak çeşitli kanserlerde sıklıkla düzensizleşmekte ve tümör oluşumuna katkıda bulunmaktadır (Glaviano ve ark., 2023). Epigenetik düzenleyiciler ile bu sinyal yolu arasında güçlü bir bağlantı vardır. Örneğin, MALAT1 gibi belirli uzun kodlamayan RNA'ların (lncRNA'lar), mTOR aracılı çeviri süreçlerini artırarak tümör glikoz

metabolizmasını düzenlediği gösterilmiştir (Malakar ve ark., 2019). Ayrıca, EZH2 proteinindeki sapmalar gibi epigenetik değişiklikler, yolun aktivitesini etkileyen değişmiş histon metilasyon modellerine yol açabilir (Chen ve ark., 2023). Araştırmalar, epigenetik işaretlerin manipüle edilmesinin normal sinyal yolu işlevini geri kazandırabileceğini ve PI3K/Akt/mTOR hiperaktivasyonu ile ilişkili kanserlerin tedavisine yönelik potansiyel bir terapötik yaklaşım sunabileceğini göstermektedir.

MAPK/ERK Yolağı ve Kromatin Modifikasyonları

MAPK/ERK sinyal yolu, hücre çoğalması ve farklılaşması için gereklidir ve histon modifikasyonları aracılığıyla gen ifadesini düzenler. Bu yolak, özellikle asetilasyon olmak üzere histon modifikasyonlarını önemli ölçüde etkileyerek kromatin yapısını gevşetir ve gen ekspresyonunu artırır. Örneğin, ERK yolunun aktivasyonunun hipokampüste histon H3 asetilasyonu için gerekli olduğu ve bunun hafıza pekiştirmeye ilgili transkripsiyonu desteklediği gösterilmiştir (Zhao ve ark., 2010). Ayrıca, mekanik sinyallerin kromatin konformasyonu üzerindeki etkisi, fiziksel kuvvetlerin epigenetik değişiklikleri kolaylaştıran sinyalleri ileterek hücresel davranışta adaptasyonları teşvik edebileceğini göstermektedir (Yang ve ark., 2025).

Wnt/ β -katenin Yolağı ve Tümör Oluşumu

Wnt/ β -katenin sinyal yolu, embriyogenez ve tümör oluşumunda kritik öneme sahiptir. Bu yolun epigenetik düzenlenmesi, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları aracılığıyla gerçekleşir. Histon demetilaz LSD1'in Wnt/ β -katenin sinyallemesi ve kök hücre kendini yenilemesindeki rolü, histon modifikasyonlarının sinyal sonuçlarını doğrudan etkilediğini göstermektedir (Mouradian ve ark., 2022). Ayrıca, PRC2 kompleksinin bir bileşeni olan EZH2'nin, Wnt antagonistlerinin epigenetik susturulmasına aracılık ederek β -katenin sinyallemesini

ve kanser ilerlemesini desteklediği gösterilmiştir (Cheng ve ark., 2011). Hepatosit karsinomu dahil olmak üzere çeşitli karsinomlar, Wnt sinyallemesini aktive etmek için bu tür epigenetik modifikasyonlardan yararlanmaktadır.

NF-κB Yolağı ve İnflamasyonun Düzenlenmesi

NF-κB sinyal yolu, inflamatuvar yanıtların temel düzenleyicisidir ve epigenetik mekanizmalarla karmaşık bir etkileşim içindedir. NF-κB'nin histon asetiltransferazlar (HAT'ler) ve histon deasetilazlar (HDAC'ler) ile etkileşimi, inflamatuvar yanıtın sürdürülmesi için çok önemlidir. HAT'ler, proinflamatuvar gen loküslerini çevreleyen histonların asetilasyonunu teşvik ederek gen ekspresyonunu artırırken, HDAC'ler asetil gruplarını kaldırarak bu genleri baskılama eğilimindedir (Liu ve ark., 2016a). Son araştırmalar, NLRP3 inflamazomunun da epigenetik modifikasyonlar yoluyla NF-κB tarafından düzenlendiğini ve anormal DNA metilasyonunun inflamatuvar yanıtları şiddetlendirebileceğini ortaya koymuştur (Kaszycki & Kim, 2025).

p53, DNA Metilasyonu ve miRNA Ağı

DNA metilasyonu, miRNA ekspresyonu ve p53 sinyal ağı arasındaki etkileşim, kanser bağlamında önemli bir düzenleyici mekanizma oluşturur. miR-34 ailesi gibi p53'ün doğrudan transkripsiyonel hedefleri, hücre çoğalmasını inhibe ederken; DNA metilasyonu bu genlerin susturulmasına yol açarak tümör oluşumunu destekleyebilmektedir (Toyota ve ark., 2008). Ayrıca, miR-195 ve miR-497'nin meme kanserinde benzer epigenetik mekanizmalar aracılığıyla aşağı regüle edildiği gösterilmiştir (Li ve ark., 2011). Tersine, bazı miRNA'lar DNA metiltransferazların (DNMT'ler) ekspresyonunu hedefleyerek kanser ilerlemesini etkileyen bir geri bildirim döngüsü oluşturabilir. Örneğin miR-29 ailesi, de novo metilasyondan sorumlu DNMT3a ve DNMT3b'yi hedefleyebilmektedir (Saviana ve ark., 2023).

TGF- β /SMAD Yolağı

TGF- β /SMAD sinyal yolu, hücresel farklılaşma ve fibrozis gibi süreçleri etkiler. Bu yolun epigenetik modülasyonu, lncRNA'lar ve miRNA'lar aracılığıyla gerçekleşir. Örneğin, lncMGC'nin nükleozom yeniden düzenleyicilerini işe alarak TGF- β kaynaklı genlerin ekspresyonunu yönlendirebileceği gösterilmiştir (Kato ve ark., 2023). Ayrıca SMAD proteinleri, spesifik histon modifikasyonlarını düzenleyerek kromatin yeniden şekillenmesini destekler. Smad7 gibi inhibitör proteinler de miRNA ve lncRNA'ların transkripsiyonunu modüle ederek TGF- β yanıtlarını kontrol eden karmaşık bir ağ oluşturur (Park, 2005).

Hücrel Süreçlerin Epigenetik Kontrolü

Hücre Çoğalması ve Farklılaşma

Hücrel çoğalmada epigenetik ve sinyal ağlarının etkileşimi, hücre büyümesini yöneten temel mekanizmadır. Örneğin, Notch sinyal yolunun Wnt/ β -katenin sinyallemesiyle birlikte miyoblastların çoğalma ve farklılaşma dengesini düzenlediği gösterilmiştir (Sun ve ark., 2024). Farklılaşma sürecinde, epigenetik modifikasyonlar transkripsiyonel dinamikleri düzenleyerek hücreleri belirli gen ekspresyon profillerine yönlendirir. Retinoik asidin miRNA aracılı DNA demetilasyonu ile nöroblastoma hücrelerinde farklılaşmayı indüklediği ve bu geçişi kolaylaştırmada epigenetik modifikasyonların önemini vurguladığı saptanmıştır (Das ve ark., 2010). Benzer şekilde, pluripotent kök hücrelerin farklılaşması sırasında kromatin yeniden şekillenmesinin kritik öneme sahip olduğu vurgulanmıştır (Gökbuget & Blelloch, 2019).

Apoptoz ve Hücre Döngüsü

Apoptoz ve hücre döngüsü bağlamında, epigenetik modifikasyonlar Bcl-2 ailesi gibi apoptotik düzenleyicilerin ekspresyonunu etkiler. Bax/Bcl-2 oranının artması apoptozu teşvik

ederken, epigenetik değişiklikler bu dengeyi bozabilir ve apoptoz duyarlılığında önemli varyasyonlara yol açabilir (Pang ve ark., 2022). Hücre döngüsünün G2/M fazı, sinyal yollarının ve epigenetik modifikasyonların birleştiği kritik bir nokta görevi görmektedir. Örneğin, kantaridinin CDK1'i inhibe ederek kolorektal kanser hücrelerinde G2/M durmasını tetiklediği ve bunun da mitokondriyal mekanizmalar aracılığıyla apoptotik sinyal yollarını aktive ettiği gösterilmiştir (Chen, 2011).

Stres Tepkisi ve Redoks Dengesi

Epigenetik-sinyal ağının stres tepkisi ve redoks dengesi bağlamındaki etkileşimi, hücresel homeostaz için hayati önem taşır. Reaktif oksijen türleri (ROS), epigenetik modifikasyonları tetikleyerek gen ekspresyonunu değiştirebilir. Özellikle histon oksidasyonu, redoks sinyallerine yanıt olarak gen ekspresyonunu etkileyen bir metabolik kontrol mekanizması olarak işlev görmektedir (Gantner ve ark., 2024). Ayrıca, NF-B aktivasyonunu inhibe edebilen SIRT1 gibi sirtuin proteinleri, hem bir epigenetik modülatör hem de bir redoks dengesi aracısı olarak çift işlev görmektedir (Gillum ve ark., 2011).

Bu stres ve redoks odaklı epigenetik mekanizmaların yanında, son yıllarda epigenetik manzaranın şekillenmesinde yalnızca hücre içi sinyallerin değil, özellikle bağırsak mikrobiyotası gibi mikrobiyal toplulukların da belirleyici olduğu anlaşılmıştır. Bu durum, konak hücrelerin genomu ile mikrobiyal evre arasında miRNA'lar ve epigenetik işaretler aracılığıyla işleyen yeni bir epigenetik iletişim eksenini olduğunu ortaya koymaktadır.

Bağırsak Mikrobiyotası, Mikro-RNA'lar ve Epigenetik Etkileşim

Bağırsak mikrobiyotası, konak epitel ve immün hücreleriyle kurduğu çok katmanlı iletişim ağı sayesinde gen ekspresyonunu,

epigenetik manzarayı ve sinyal iletim yollarını derinlemesine etkileyen dinamik bir mikrobiyolojik organdır. Bu ağın önemli bileşenlerinden birini miRNA'lar ve bunların epigenetik düzenleyicilerle olan karşılıklı etkileşimleri oluşturur. Mikrobiyota, ürettiği metabolitler ve konak hücrelerine ilettiği moleküler sinyaller aracılığıyla konak miRNA ekspresyon profillerini değiştirebilmekte; buna karşılık konak tarafından sentezlenen ve lümene salınan miRNA'lar da bağırsak mikrobiyotası bileşimini ve işlevini modüle ederek iki yönlü bir düzenleyici sistem meydana getirmektedir (Williams ve ark., 2017; Liu ve ark., 2016b). Bu karşılıklı etkileşim, bağırsak homeostazının sürdürülmesinde fizyolojik bir denge sağlarken, mikrobiyal kompozisyonun bozulması veya miRNA/epigenetik profillerdeki kaymalar obezite, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve metabolik sendrom gibi birçok patolojinin gelişimine zemin hazırlayabilmektedir (Feng ve ark., 2018; Assmann ve ark., 2020).

Deneyssel ve klinik çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının konak gen ekspresyonunu özellikle miRNA'lar üzerinden yeniden programlayabildiğini göstermektedir. Mikrobiyota bileşimindeki değişiklikler, bağışıklık yanıtı, bariyer fonksiyonu ve enerji metabolizmasında görev alan çok sayıda miRNA'nın düzeylerini etkileyerek bu miRNA'ların hedeflediği alt akış gen ağlarını değiştirmekte ve sonuçta epitel, immün ve stromal hücrelerin fonksiyonel fenotipini yeniden şekillendirebilmektedir (Dalmasso ve ark., 2011; Williams ve ark., 2017).

Aynı zamanda konak kaynaklı miRNA'ların fekal içerik ve lümene salınan veziküller yoluyla bakteriyel gen ekspresyonu ve çoğalma dinamikleri üzerinde düzenleyici etki gösterdiği, dolayısıyla miRNA'ların mikrobiyota kompozisyonunu "ince ayarlayan" üst bir düzenleyici katman gibi davrandığı ortaya konmuştur (Liu ve ark., 2016b). Böylece mikrobiyota ve konak, miRNA aracılı ve epigenetik mekanizmalarla birbirinin genetik ve

fonksiyonel profiline müdahale eden, sıkı bağı bir ağ hâline gelmektedir.

Mikrobiyota ile ilişkili miRNA'lar, konak hücrelerin sinyal iletim yollarında anahtar düzenleyiciler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu moleküller; inflamasyon, apoptoz, proliferasyon ve farklılaşma ile ilişkili birçok yolda yer alan hedef genlerin translasyon sonrası düzeyde baskılanmasını veya desteklenmesini sağlayarak, örneğin NF- κ B, JAK/STAT, MAPK ve TGF- β gibi kritik ağların çıktısını belirgin şekilde etkileyebilmektedir (Inui ve ark., 2010; Duan ve ark., 2022; Zhao ve ark., 2012). miR-15b ve miR-16'nın hepatik stellat hücre aktivasyonu ve apoptozla bağlantılı hedefleri düzenleyerek fibrozis ve inflamasyonun epigenetik kontrolüne katkıda bulunduğu; benzer şekilde miR-132 ve diğer bazı miRNA'ların STAT ailesi ve diğer sinyal bileşenleri üzerinden bağışıklık yanıtının şiddet ve süresini ayarladığı bildirilmiştir (Guo ve ark., 2009; Huang ve ark., 2011). Dolayısıyla bağırsak mikrobiyotasındaki bir değişikliğin, bu miRNA'lar üzerinden TGF- β ve Wnt/ β -katenin gibi yolların aktivasyon eşiğini değiştirmesi, kanser, fibrozis, otoimmünite ve kronik inflamatuvar hastalıkların seyrini etkileyebilen güçlü bir biyolojik kaldıraç oluşturmaktadır (Inui ve ark., 2010; Feng ve ark., 2018).

Bu etkileşimlerin merkezinde epigenetik mekanizmalar yer almaktadır. miRNA genlerinin promotör bölgeleri DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarına duyarlı olduğundan, epigenetik manzaradaki değişiklikler hem miRNA ekspresyonunu hem de bu miRNA'ların hedeflediği gen ağlarını doğrudan etkilemektedir (Suzuki ve ark., 2012; Saviana ve ark., 2023). Tümör baskılayıcı miRNA'ların promotör hipermetilasyonu sonucu susturulması veya onkomiR'lerin epigenetik gevşeme ile aşırı ekspresyonu, kanser başta olmak üzere birçok hastalıkta ortak bir mekanizma olarak karşımıza çıkmaktadır.

Öte yandan, mikrobiyota kaynaklı kısa zincirli yağ asitleri gibi metabolitlerin konak hücrelerinde histon deasetilaz inhibitörü benzeri etki göstererek histon asetilasyon paternlerini değiştirdiği ve bu yolla immün tolerans, inflamasyon ve bariyer bütünlüğü ile ilişkili genlerin transkripsiyonel profilini yeniden ayarlayabildiği bildirilmektedir (Feng ve ark., 2018; Stover ve ark., 2018). Bu metabolitler aracılığıyla tetiklenen epigenetik değişimler, miRNA ekspresyon profillerini de etkileyerek mikrobiyota–epigenetik–miRNA ekseninde pozitif veya negatif geri bildirim döngülerinin oluşmasına neden olabilir (Zhao ve ark., 2013; Assmann ve ark., 2020).

Sonuç olarak, bağırsak mikrobiyotası, miRNA’lar ve epigenetik düzenleyiciler arasındaki bu sıkı ve çift yönlü etkileşim, konak–mikroorganizma ilişkisinin sadece immünolojik değil, aynı zamanda moleküler ve epigenetik düzeyde de son derece dinamik ve uyarlanabilir olduğunu göstermektedir. Bu eksenin daha iyi anlaşılması, özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıkları, metabolik sendrom ve kanser gibi tablolar için mikrobiyota kompozisyonu, miRNA imzaları ve epigenetik işaretlerin birlikte değerlendirildiği yeni biyobelirteç panelleri ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinin önünü açabilecek niteliktedir.

Mikrobiyota, miRNA’lar ve epigenetik işaretler arasındaki bu çok katmanlı ve çift yönlü etkileşim, klasik tek-gene odaklı yaklaşımlarla tam olarak açıklanamayacak kadar karmaşık bir düzenleyici ağ oluşturmaktadır. Bu nedenle, söz konusu ilişkilerin bütüncül olarak anlaşılabilmesi için sistem biyolojisi ve ağ biyokimyası temelli modellerin devreye girmesi kaçınılmaz görünmektedir.

Sistem Biyolojisi ve Bütünleşik Yaklaşımlar

Epigenetik sinyal etkileşim haritaları ile sistem biyolojisi ve ağ biyokimyası alanları arasındaki ilişki karmaşıktır. Epigenetik

mekanizmaların sistem biyolojisi çerçevelerine entegre edilmesi, biyolojik değişkenlik ve esneklik anlayışımızı geliştirmektedir. Chen ve Li'nin çalışmaları, yüksek verimli yeni nesil dizileme (NGS) verilerini kullanarak entegre genetik ve epigenetik hücresel ağlar oluşturma hedefini ele almakta ve transkripsiyonel, proteomik ve metabolik yollar dahil olmak üzere birden fazla düzeyde hücresel mekanizmaların araştırılmasını kolaylaştırmaktadır (Chen & Li, 2016).

Epigenetik sinyalleme dinamik yapısı, epigenetik durumlara dayalı gen ifadesi sonuçlarını tahmin etmek için çeşitli hesaplama çerçeveleri kullanılarak modellenenir. Örneğin, epigenetik verilerden gen ifadesini tahmin etmek için dinamik sistem modellerinin kullanılması, hücresel sinyalleme epigenetik manzaralarla ilişkilendirmek için değerli bir yöntem sunar (Dattani ve ark., 2019). Bu öngörü yeteneği, bir sistemin bir bileşenindeki bozulmaların tüm biyolojik ağı nasıl önemli ölçüde etkileyebileceğini simüle etmeyi sağladığı ve karmaşık geri bildirim döngülerini ve düzenleyici hiyerarşileri ele aldığı için sistem biyolojisinde olmazsa olmazdır.

Klinik ve Terapötik Uygulamalar

Biyobelirteç Olarak Epigenetik İmzalar

Epigenetik-miRNA sinyal ağı imzaları, hastalık mekanizmaları ve hasta sınıflandırması hakkında bilgi sağlayarak biyobelirteç olarak önemli bir potansiyele sahiptir. Dolaşımdaki eksozomlarda spesifik miRNA'ların varlığı, çeşitli kanserlerde ve metabolik bozukluklarda hastalık durumu veya ilerlemesinin göstergesi olarak kullanılabilir (Mori ve ark., 2019). Özellikle, prostat kanseri metastazında miRNA-lncRNA-mRNA ağına rolünü araştıran biyoenformatik modelleri, entegre bir yaklaşımla potansiyel biyobelirteçleri belirlemiştir (Lin ve ark., 2022). Pankreas

adenokarsinomu gibi hastalıklarda spesifik miRNA imzalarının prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (Wang ve ark., 2019).

Epigenetik İlaçlar

Epigenetik ilaçlar, genomun geri dönüşümlü modifikasyonlarını hedefleyen, "yazıcı", "silici" ve "okuyucu" enzimleri modüle eden yeni bir tedavi sınıfıdır. Vorinostat ve romidepsin gibi histon deasetilaz inhibitörleri (HDACi), histonların deasetilasyonunu önleyerek daha açık bir kromatin yapısına ve dolayısıyla artan gen ekspresyonuna yol açarak işlev görür (Marks, 2007). Buna karşılık, azasitidin ve desitabin gibi DNA metiltransferaz inhibitörleri (DNMTi), tümör ilerlemesine katkıda bulunan susturma modifikasyonlarını tersine çevirerek DNA metilasyon süreçlerini hedeflemektedir (Tan ve ark., 2014). Sinyal yollarının modülasyonu bağlamında, bu ilaçlar tümör hücrelerinde çoğalmanın azalmasına ve apoptozun artmasına yol açan olumlu gen ifadesi değişikliklerini indükleyerek dengeli sinyal yollarının yeniden sağlanmasına yardımcı olabilir.

miRNA Tabanlı Tedaviler

miRNA tabanlı tedaviler, özellikle miRNA taklitleri ve antagomirlerin kullanımı, moleküler tıpta umut verici bir gelişmeyi temsil etmektedir. miRNA taklitleri, doğal olarak oluşan miRNA'ların işlevini taklit ederken; antagomirler, belirli miRNA'ları inhibe ederek etkilerini etkili bir şekilde susturan kimyasal olarak modifiye edilmiş oligonükleotidlerdir. Antagomirlerin in vivo stabilitesini ve terapötik etkinliğini artırmak için polimerik nanopartiküller gibi çeşitli iletim sistemleri araştırılmıştır. Örneğin, antagomir-7'nin polimer nanopartiküller içine kapsüllenmesi, iletimi artırarak sistemik lupus eritematozus semptomlarını hafifletmede umut verici sonuçlar göstermiştir (Guo ve ark., 2023). Kanser tedavisinde, miRNA temelli tedaviler onkomiR'leri hedeflemeyi veya tümör baskılayıcı miRNA'ları onarmayı içermekte, böylece

hem taklit eden hem de inhibe eden miRNA'ların aynı anda kullanılarak daha güçlü bir tümör karşıtı etki elde edilebileceği ikili bir yaklaşıma olanak tanımaktadır (Gambari ve ark., 2016).

Sonuç

Epigenetik düzenleme, sinyal ağları ve hücresel süreçler arasındaki karmaşık etkileşim, biyolojik sistemlerin adaptasyon yeteneğini ve hastalıkların patofizyolojisini anlamak için temel bir çerçeve sunmaktadır. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA'lar, dış çevreden gelen sinyalleri genomik yanıtlara dönüştürerek hücre kaderini belirlemektedir. Bu mekanizmaların sistem biyolojisi perspektifiyle ele alınması ve mikrobiyota gibi faktörlerin entegre edilmesi, biyolojik süreçlerin bütüncül bir şekilde kavranmasını sağlamaktadır. Özellikle bağırsak mikrobiyotası ve konak arasındaki epigenetik çapraz konuşma, hastalığın moleküler temellerine dair yeni pencereler açmaktadır. Klinik açıdan bakıldığında, bu ağların haritalandırılması, kanser başta olmak üzere birçok hastalık için yeni biyobelirteçlerin keşfine ve epigenetik temelli hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Gelecekteki araştırmalar, bu dinamik etkileşimlerin daha ayrıntılı bir şekilde çözülmesiyle, tıpta kişiselleştirilmiş ve daha etkili tedavi stratejilerinin yolunu açacaktır.

Kaynakça

Allis, C. D., & Jenuwein, T. (2016). The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nature Reviews Genetics*, 17, 487–500. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.59>

Annese, T., Tamma, R., Giorgis, M., & Ribatti, D. (2020). MicroRNAs biogenesis, functions and role in tumor angiogenesis. *Frontiers in Oncology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.581007>

Assmann, T. S., Cuevas-Sierra, A., Riezu-Boj, J. I., Milagro, F. I., & Martínez, J. A. (2020). Comprehensive analysis reveals novel interactions between circulating microRNAs and gut microbiota composition in human obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(24), 9509. <https://doi.org/10.3390/ijms21249509>

Bibel, B., Elkayam, E., Silletti, S., Komives, E. A., & Joshua-Tor, L. (2022). Target binding triggers hierarchical phosphorylation of human Argonaute-2 to promote target release. *Molecular Cell*. <https://doi.org/10.1101/2022.01.06.475261>

Cárdenas, A., Rifas-Shiman, S. L., Godderis, L., Duca, R. C., Navas-Acién, A., Litonjua, A. A., ... & Baccarelli, A. A. (2017). Prenatal exposure to mercury: Associations with global DNA methylation and hydroxymethylation in cord blood and in childhood. *Environmental Health Perspectives*, 125(8), 087022. <https://doi.org/10.1289/ehp1467>

Carone, B. R., Fauquier, L., Habib, N., Shea, J. M., Hart, C. E., Li, R., ... & Rando, O. J. (2010). Paternally induced transgenerational environmental reprogramming of metabolic gene expression in mammals. *Cell*, 143(7), 1084-1096. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.12.008>

Chen, B., & Li, C. (2016). Constructing an integrated genetic and epigenetic cellular network for whole cellular mechanism using

high-throughput next-generation sequencing data. *BMC Systems Biology*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s12918-016-0256-5>

Chen, M., Fan, L., Wu, G., Wang, H., & Gu, S. (2023). Histone methyltransferase enzyme enhancer of zeste homolog 2 counteracts ischemic brain injury via H3K27me3-mediated regulation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Environmental Toxicology*, 38(9), 2240-2255. <https://doi.org/10.1002/tox.23863>

Cheng, A. S., Lau, S. S., Chen, Y., Kondo, Y., Li, M. S., Feng, H., ... & Sung, J. J. (2011). EZH2-mediated concordant repression of Wnt antagonists promotes β -catenin-dependent hepatocarcinogenesis. *Cancer Research*, 71(11), 4028-4039. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-3342>

Chiba, M., Watanabe, N., Watanabe, M., Sakamoto, M., Sato, A., Fujisaki, M., ... & Nakamura, T. (2015). Exosomes derived from SW480 colorectal cancer cells promote cell migration in HepG2 hepatocellular cancer cells via the mitogen-activated protein kinase pathway. *International Journal of Oncology*, 48(1), 305-312. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3255>

Dalmaso, G., Nguyen, H. T., Yan, Y., Laroui, H., Charania, M. A., Ayyadurai, S., ... & Merlin, D. (2011). Microbiota modulate host gene expression via microRNAs. *PLoS One*, 6(4), e19293. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019293>

Das, S., Foley, N., Bryan, K., Watters, K., Bray, I., Murphy, D. M., ... & Stallings, R. L. (2010). MicroRNA mediates DNA demethylation events triggered by retinoic acid during neuroblastoma cell differentiation. *Cancer Research*, 70(20), 7874-7881. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-1534>

Dattani, A., Sridhar, D., & Aboobaker, A. A. (2019). Planarian flatworms as a new model system for understanding the epigenetic regulation of stem cell pluripotency and differentiation.

Seminars in Cell and Developmental Biology, 87, 79-94.
<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.04.007>

Delatte, B., & Fuks, F. (2013). TET proteins: On the frenetic hunt for new cytosine modifications. *Briefings in Functional Genomics*, 12(3), 191-204. <https://doi.org/10.1093/bfgp/elt010>

Duan, L., Liu, Y., Li, Q., Zhang, Y., Liao, J., Dong, Y., ... & Jie, W. (2022). miR194 hypomethylation regulates coronary artery disease pathogenesis. *BMC Medical Genomics*, 15(1).
<https://doi.org/10.1186/s12920-022-01421-7>

Feng, Q., Chen, W. D., & Wang, Y. D. (2018). Gut microbiota: An integral moderator in health and disease. *Frontiers in Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00151>

Foltz, G., Yoon, J. G., Lee, H., Ryken, T. C., Sibenaller, Z., Ehrich, M., ... & Madan, A. (2009). DNA methyltransferase-mediated transcriptional silencing in malignant glioma: A combined whole-genome microarray and promoter array analysis. *Oncogene*, 28(29), 2667-2677. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.122>

Gambari, R., Brognara, E., Spandidos, D. A., & Fabbri, E. (2016). Targeting oncomiRNAs and mimicking tumor suppressor miRNAs: New trends in the development of miRNA therapeutic strategies in oncology (Review). *International Journal of Oncology*, 49(1), 5-32. <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3503>

Gantner, B. N., Palma, F. R., Filho, C. M., Lacchini, R., Foltz, D. R., Backman, V., ... & Bonini, M. G. (2024). Histone oxidation as a new mechanism of metabolic control over gene expression. *Trends in Genetics*, 40(9), 739-746.
<https://doi.org/10.1016/j.tig.2024.05.012>

Gillum, M. P., Kotas, M. E., Erion, D. M., Kursawe, R., Chatterjee, P., Nead, K. T., ... & Shulman, G. I. (2011). SIRT1

regulates adipose tissue inflammation. *Diabetes*, 60(12), 3235-3245. <https://doi.org/10.2337/db11-0616>

Glaviano, A., Foo, A. S. C., Lam, H. Y., Yap, K. C. H., Jacot, W., Jones, R. H., ... & Kumar, A. P. (2023). PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Molecular Cancer*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01827-6>

Gökbüget, D., & Blelloch, R. (2019). Epigenetic control of transcriptional regulation in pluripotency and early differentiation. *Development*, 146(19). <https://doi.org/10.1242/dev.164772>

Guo, C., Pan, Q., Li, D., Sun, H., & Liu, B. (2009). miR-15b and miR-16 are implicated in activation of the rat hepatic stellate cell: An essential role for apoptosis. *Journal of Hepatology*, 50(4), 766-778. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.11.025>

Guo, H., Ma, J., Zhang, Y., Mao, Y., Hu, Z., Lin, Y., ... & Liu, Y. (2023). Delivery of antagomir-7 through polymer nanoparticles for assisting B cell to alleviate systemic lupus erythematosus. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1180302>

Huang, Y., Lei, Y., Zhang, H., Hou, L., Zhang, M., & Dayton, A. I. (2011). MicroRNA regulation of STAT4 protein expression: Rapid and sensitive modulation of IL-12 signaling in human natural killer cells. *Blood*, 118(26), 6793-6802. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-356162>

Inui, M., Martello, G., & Piccolo, S. (2010). MicroRNA control of signal transduction. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11(4), 252-263. <https://doi.org/10.1038/nrm2868>

Kaszycki, J., & Kim, M. (2025). Epigenetic regulation of transcription factors involved in NLRP3 inflammasome and NF- κ B

signaling pathways. *Frontiers in Immunology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1529756>

Katayama, M., Wiklander, O. P., Fritz, T., Caidahl, K., Andaloussi, S. E., Zierath, J. R., ... & Krook, A. (2018). Circulating exosomal miR-20b-5p is elevated in type 2 diabetes and could impair insulin action in human skeletal muscle. *Diabetes*, 68(3), 515-526. <https://doi.org/10.2337/db18-0470>

Kato, M., Chen, Z., Das, S., Wu, X., Wang, J., Li, A., ... & Natarajan, R. (2023). Long non-coding RNA LncMGC mediates the expression of TGF- β -induced genes in renal cells via nucleosome remodelers. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1204124>

Koento, T., Reksodiputro, M., & Yosia, M. (2023). Unravelling the genetic and epigenetic symphony: A narrative review exploring the interplay in etiology of microtia. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 45. <https://doi.org/10.20986/recom.2023.1475/2023>

Li, D., Zhao, Y., Liu, C., Chen, X., Qi, Y., Jiang, Y., ... & Lai, L. (2011). Analysis of miR-195 and miR-497 expression, regulation and role in breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 17(7), 1722-1730. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-10-1800>

Lin, Y., Qi, X., Chen, J., & Shen, B. (2022). Multivariate competing endogenous RNA network characterization for cancer microRNA biomarker discovery: A novel bioinformatics model with application to prostate cancer metastasis. *Precision Clinical Medicine*, 5(1). <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbac001>

Liu, D., Perkins, J. T., & Hennig, B. (2016a). EGCG prevents PCB-126-induced endothelial cell inflammation via epigenetic modifications of NF- κ B target genes in human endothelial cells. *The*

Journal of Nutritional Biochemistry, 28, 164-170.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.10.003>

Liu, S., Cunha, A. P., Rezende, R. M., Cialic, R., Wei, Z., Bry, L., ... & Weiner, H. L. (2016b). The host shapes the gut microbiota via fecal microRNA. *Cell Host & Microbe*, 19(1), 32-43.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.12.005>

Lu, X., Mao, J., Qian, C., Lei, H., Mu, F., Sun, H., ... & Wang, X. (2024). High estrogen during ovarian stimulation induced loss of maternal imprinted methylation that is essential for placental development via overexpression of TET2 in mouse oocytes. *Cell Communication and Signaling*, 22(1).
<https://doi.org/10.1186/s12964-024-01516-x>

Ma, S., Kotar, A., Hall, I. M., Grote, S., Rouskin, S., & Keane, S. C. (2023). Structure of pre-miR-31 reveals an active role in Dicer-TRBP complex processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 120(39).
<https://doi.org/10.1073/pnas.2300527120>

Malakar, P., Stein, I., Saragovi, A., Winkler, R., Stern-Ginossar, N., Berger, M., ... & Karni, R. (2019). Long noncoding RNA MALAT1 regulates cancer glucose metabolism by enhancing mTOR-mediated translation of TCF7L2. *Cancer Research*, 79(10), 2480-2493. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-1432>

Marks, P. A. (2007). Discovery and development of SAHA as an anticancer agent. *Oncogene*, 26(9), 1351-1356.
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210204>

Mori, M. A., Ludwig, R. G., García-Martín, R., Brandão, B. B., & Kahn, C. R. (2019). Extracellular miRNAs: From biomarkers to mediators of physiology and disease. *Cell Metabolism*, 30(4), 656-673. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.07.011>

Mouradian, S., Cicciarello, D., Lacoste, N., Risson, V., Berretta, F., Grand, F., ... & Scionti, I. (2022). LSD1 controls a nuclear checkpoint in Wnt/ β -catenin signaling to regulate muscle stem cell self-renewal. *bioRxiv*.
<https://doi.org/10.1101/2022.06.10.495614>

Nagre, N., Subbanna, S., Shivakumar, M., Psychoyos, D., & Basavarajappa, B. S. (2014). CB1-receptor knockout neonatal mice are protected against ethanol-induced impairments of DNMT1, DNMT3A, and DNA methylation. *Journal of Neurochemistry*, 132(4), 429-442. <https://doi.org/10.1111/jnc.13006>

O'Hagan, H. M., Wang, W., Sen, S., Shields, C., Lee, S. S., Zhang, Y., ... & Baylin, S. B. (2011). Oxidative damage targets complexes containing DNA methyltransferases, SIRT1, and polycomb members to promoter CpG islands. *Cancer Cell*, 20(5), 606-619. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.09.012>

Pang, H., Wang, C., Ye, J., Wang, L., Zhou, X., Ge, X., ... & Liu, Q. (2022). Diallyl trisulfide plays an antifibrotic role by inhibiting the expression of Bcl-2 in hepatic stellate cells. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 36(8).
<https://doi.org/10.1002/jbt.23097>

Park, S. (2005). Fine tuning and cross-talking of TGF- β signal by inhibitory Smads. *BMB Reports*, 38(1), 9-16.
<https://doi.org/10.5483/bmbrep.2005.38.1.009>

Qin, S., Chen, H., Tian, C., Chen, Z., Zuo, L., Zhang, X., ... & Guan, W. (2024). NS1-mediated DNMT1 degradation regulates human bocavirus 1 replication and RNA processing. *PLoS Pathogens*, 20(11), e1012682.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012682>

Rugowska, A., Starosta, A., & Konieczny, P. (2021). Epigenetic modifications in muscle regeneration and progression of

Duchenne muscular dystrophy. *Clinical Epigenetics*, 13(1).
<https://doi.org/10.1186/s13148-021-01001-z>

Saviana, M., Le, P., Micalo, L., Morales, D., Romano, G., Acunzo, M., ... & Nana-Sinkam, P. (2023). Crosstalk between miRNAs and DNA methylation in cancer. *Genes*, 14(5), 1075.
<https://doi.org/10.3390/genes14051075>

Smits, J. P. H., Dirks, R. A. M., Qu, J., Oortveld, M. A. W., Brinkman, A. B., Zeeuwen, P. L. J. M., ... & Bogaard, E. H. V. D. (2020). Terminal keratinocyte differentiation in vitro is associated with a stable DNA methylome. *Experimental Dermatology*, 30(8), 1023-1032. <https://doi.org/10.1111/exd.14153>

Stover, P. J., James, W. P., Krook, A., & Garza, C. (2018). Emerging concepts on the role of epigenetics in the relationships between nutrition and health. *Journal of Internal Medicine*, 284(1), 37-49. <https://doi.org/10.1111/joim.12768>

Sun, L., Yuan, C., An, X., Kong, L., Zhang, D., Chen, B., ... & Liu, J. (2024). Delta-like noncanonical Notch ligand 2 regulates the proliferation and differentiation of sheep myoblasts through the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Journal of Cellular Physiology*, 239(11). <https://doi.org/10.1002/jcp.31385>

Suzuki, H., Maruyama, R., Yamamoto, E., & Kai, M. (2012). DNA methylation and microRNA dysregulation in cancer. *Molecular Oncology*, 6(6), 567-578.
<https://doi.org/10.1016/j.molonc.2012.07.007>

Tan, P., Wei, A., Mithraprabhu, S., Cummings, N., Liu, H., Perugini, M., ... & Spencer, A. (2014). Dual epigenetic targeting with panobinostat and azacitidine in acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood Cancer Journal*, 4(1), e170-e170. <https://doi.org/10.1038/bcj.2013.68>

Tapp, H. S., Commane, D. M., Bradburn, D. M., Arasaradnam, R., Mathers, J. C., Johnson, I. T., ... & Belshaw, N. J. (2012). Nutritional factors and gender influence age-related DNA methylation in the human rectal mucosa. *Aging Cell*, 12(1), 148-155. <https://doi.org/10.1111/ace.12030>

Toyota, M., Suzuki, H., Sasaki, Y., Maruyama, R., Imai, K., Shinomura, Y., ... & Tokino, T. (2008). Epigenetic silencing of microRNA-34b/c and B-cell translocation gene 4 is associated with CpG island methylation in colorectal cancer. *Cancer Research*, 68(11), 4123-4132. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-0325>

Wang, Z., Deng, T., & Ma, Z. (2019). Identification of a 4-miRNA signature as a potential prognostic biomarker for pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Cellular Biochemistry*, 120(10), 16416-16426. <https://doi.org/10.1002/jcb.28601>

Waterland, R. A., Kellermayer, R., Laritsky, E., Rayco-Solon, P., Harris, R. A., Travisano, M., ... & Prentice, A. M. (2010). Season of conception in rural Gambia affects DNA methylation at putative human metastable epialleles. *PLoS Genetics*, 6(12), e1001252. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001252>

Williams, M. R., Stedtfeld, R. D., Tiedje, J. M., & Hashsham, S. A. (2017). MicroRNAs-based inter-domain communication between the host and members of the gut microbiome. *Frontiers in Microbiology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01896>

Yang, S., Liu, H., Chen, B., Kou, H., Lai, L., Zhang, X., ... & Sun, Y. (2025). Mechanical signal-chromatin interactions: Molecular networks from nuclear membrane force transmission to epigenetic regulation. *Frontiers in Medicine*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1631645>

Zhao, L., Bode, A. M., Cao, Y., & Dong, Z. (2012). Regulatory mechanisms and clinical perspectives of miRNA in

tumor radiosensitivity. *Carcinogenesis*, 33(11), 2220-2227.
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgs235>

Zhao, L., Lu, X., & Cao, Y. (2013). MicroRNA and signal transduction pathways in tumor radiation response. *Cellular Signalling*, 25(7), 1625-1634.
<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.04.004>

Zhao, Z., Lu, F., & Frick, K. M. (2010). Epigenetic alterations regulate estradiol-induced enhancement of memory consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(12), 5605-5610. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910578107>

Zhu, W., Dai, Z., Ding, H., Srinivasan, K., Hall, J., Duan, W., ... & Otterson, G. A. (2001). Increased expression of unmethylated CDKN2D by 5-aza-2'-deoxycytidine in human lung cancer cells. *Oncogene*, 20(53), 7787-7796.
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204970>

ANTİMİKROBİYAL DİRENCİN MOLEKÜLER VE BİYOKİMYASAL TEMELLERİ

MURAT ARSLAN¹
SİNAN VICİL²

Giriş

Antibiyotiklerin keşfi, mikrobiyal metabolitlerin rekabetçi mikroorganizmaları inhibe ettiği veya öldürdüğü ve böylece insan sağlığında terapötik ilerlemelere olanak sağladığının anlaşılmasıyla tanımlanan temel bir biyokimyasal dönüm noktasını temsil eder (Davies & Davies, 2010; D’Costa ve ark., 2011). Bu tarihsel gelişme yalnızca bir keşif değil, antibiyotik etkisi ile direnç evrimi arasındaki uzun süreli biyokimyasal “silahlanma yarışını” tanımlayan bir çerçevedir. Antibiyotiklerin ribozomlar ve hücre duvarı sentez enzimleri gibi temel hücresel hedeflerle etkileşmesi, mikrobiyal fizyoloji ve metabolizmayı şekillendirerek güçlü bir seçim baskısı oluşturur (Lin ve ark., 2018; Smith & Romesberg, 2007; Davies, 1986).

¹ Dr, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Suşehri Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik, Orcid: 0000-0003-4379-2119

² Dr. Öğretim Üyesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya AD, Orcid: 0000-0002-0444-4771

Ribozom hedefli antibiyotiklerin biyokimyasal etkileri, protein sentezi inhibitörlerinin temel hücresel süreçleri nasıl bozduğunu ve bu durumun direnç mekanizmalarının hızlı seçiliminde nasıl belirleyici olduğunu ortaya koyar. Bu durum, doğal antibiyotik üretimi ve çevresel mikrobiyal rezervuarlarla bağlantılı olarak direncin kadim bir özellik olduğunu destekler (Lin ve ark., 2018). Antibiyotiklerin spesifik hedeflere bağlanarak hücresel stres tepkilerini tetiklemesi, sonraki evrimsel dinamiklerin şekillenmesinde temel bir basamak oluşturur (Wright, 2015; Davies & Davies, 2010).

Klinik açıdan antibiyotik çağı, antimikrobiyal maruziyete yanıt olarak direncin hızla ortaya çıkmasıyla karakterizedir. Tarihsel ve güncel incelemeler, direncin modern bir olgu olmadığını; aksine mikrobiyal genetik çeşitlilik, yatay gen transferi ve metabolik plastisite gibi köklü biyolojik özelliklere dayandığını göstermektedir. Direnç, klinik antibiyotik kullanımından çok önce var olmuş; ancak insan kaynaklı seçim baskıları tarafından maskelenmiş ve güçlendirilmiştir (D’Costa ve ark., 2011; Davies & Davies, 2010; Lin ve ark., 2018).

Direnç Mekanizmalarının Moleküler Evrimi

Direnç, hedef modifikasyonu, ilaç akışı, metabolik yeniden yönlendirme ve stres kaynaklı mutagenezi de içeren, çoğunlukla iç içe geçmiş çok sayıda biyokimyasal yol aracılığıyla gelişir. Temel içgörüler şunları göstermektedir: çekirdek metabolik genlerde ve enerji metabolizması yollarında meydana gelen mutasyonlar, hücresel fizyolojiyi yeniden şekillendirerek antibiyotik öldürücülüğünü azaltabilir ve bu durum direncin yalnızca kanonik ilaç hedeflerinden değil, aynı zamanda temel metabolik ağlardaki değişikliklerden de kaynaklanabileceğini ortaya koyar (Lopatkin ve ark., 2021; Mehta ve ark., 2017). Buna ek olarak metabolik adaptasyonlar, antibiyotik baskısı altında tolerans veya “ölümcül

olmayan” hayatta kalma fenotiplerini destekleyerek mutasyonel yörüngeleri şekillendirebilir ve böylece sonraki direnç evrimini kolaylaştırabilir (Lopatkin ve ark., 2021; Mehta ve ark., 2017). Bu bulgular, merkezi karbon ve enerji metabolizmasındaki bozulmaların duyarlılık profillerini değiştirebileceğini ve antibiyotik stresi altında evrimsel sonuçları belirleyebileceğini gösteren çalışmalarla birlikte değerlendirilmelidir (Lopatkin ve ark., 2021; Mehta ve ark., 2017).

Nicel tek hücre analizleri, transpozon dizilemesi ve adaptif laboratuvar evrim çalışmaları, bakterilerin mutasyonel alanı nasıl keşfettiğini; metabolik düzenleyicilerde, kofaktör havuzlarında ve nükleotid havuzlarında ortaya çıkan mutasyonlar gibi kanonik olmayan yolların da klasik direnç belirleyicileriyle (örn. efflux, hedef değişikliği) birlikte gelişebildiğini göstermektedir (Lopatkin & Yang, 2021; Mehta ve ark., 2017). Bu veriler, direnç evriminin organizmanın metabolik durumu ve düzenleyici mimarisi tarafından şekillenen, dağıtılmış ve geçmişe bağımlı bir süreç olduğunu vurgular (Lopatkin & Yang, 2021; Mehta ve ark., 2017).

Çevresel ve ekolojik rezervuarlar, direnç belirleyicilerinin farklı mikrobiyal topluluklar ve çevresel nişler arasında hareket edebildiğini ve bu belirleyicilerin patojen popülasyonlara aktarılabilirdiğini ortaya koymaktadır. Direnç genlerinin antik ve çevresel kökenleri, hareketli genetik elemanlar ve faj aracılı transfer gibi mekanizmalar, direncin klinik antibiyotik kullanımından çok önce mikrobiyal ekolojiye yerleşmiş biyokimyasal bir özellik olduğunu desteklemektedir (D’Costa ve ark., 2011; Colomer-Lluch ve ark., 2011; Lin ve ark., 2018). Bu nedenle direnç mekanizmalarının moleküler evrimi, direncin ortaya çıkması ve yayılması için gerekli genetik çeşitlilik ve transfer yollarını sağlayan ekolojik ağlarla yakından bağlantılıdır (D’Costa ve ark., 2011; Colomer-Lluch ve ark., 2011; Lin ve ark., 2018).

Direncin Biyokimyasal Bir Süreç Olarak Önemi

Direnç, antibiyotiklerin hedef moleküllerle etkileşime girerek oluşturduğu inhibitör etkinin hücresel düzeyde uyarlanabilir tepkilerle karşılandığı çok katmanlı bir biyokimyasal süreçtir. Bu süreç, antibiyotik baskısının ardından devreye giren yapı taşlarının, metabolik akışların ve gen ekspresyon profillerinin yeniden düzenlenmesiyle şekillenir. Mikroorganizmalar antibiyotik varlığında yalnızca mutasyonlar yoluyla değil, aynı zamanda hücresel fizyolojiyi yeniden yönlendiren kapsamlı metabolik ve düzenleyici tepkilerle de direnç geliştirmektedir. Bu nedenle direnç, tek bir genetik değişikliği aşan ve hücrenin bütüncül biyokimyasal mimarisini etkileyen, geniş kapsamlı bir adaptasyon örüntüsüdür (Lopatkin & Yang, 2021; Mehta ve ark., 2017).

Antibiyotiklerin hücresel hedeflere bağlanması sonucunda oluşan metabolik stres, hücre enerjisi kullanımını, oksidatif stres yanıtlarını ve makromoleküler sentez dengelerini etkileyerek, bakterilerin uyarlanabilir mekanizmalar geliştirmesine zemin hazırlar. Bu biyokimyasal yeniden yapılanma, toleransın artmasına, büyüme hızının yeniden ayarlanmasına ve ölüm oranlarının azalmasına yol açarak direnç evrimini kolaylaştırabilir (Lopatkin & Yang, 2021; Mehta ve ark., 2017). Bu nedenle direncin yalnızca genetik bir durum olarak ele alınması eksik bir yaklaşım olur; direnç, aynı zamanda organizmanın metabolik durumu ve içinde bulunduğu çevresel koşullar tarafından şekillenen dinamik bir süreçtir.

Direncin biyokimyasal önemi, antibiyotiklerin etkisini sınırlayan yapısal ve işlevsel değişikliklerin yanı sıra, mikroorganizmaların yaşam döngülerini sürdürebilecekleri yeni fizyolojik denge noktaları oluşturabilme yeteneklerine dayanır. Bu esneklik, direnç fenotiplerinin stabil hale gelmesine ve mikroorganizmaların hem çevresel hem de klinik ortamlarda hayatta kalabilmesine önemli ölçüde katkı sağlar.

AMR'nin Çevresel, Klinik ve Biyolojik Arka Planı

Antimikrobiyal direnç (AMR), yalnızca klinik ortamlarda ortaya çıkan bir olgu değildir; aksine doğal ekosistemlerde uzun süredir var olan mikrobiyal etkileşimler ve seçilim baskıları tarafından şekillenen geniş kapsamlı bir biyokimyasal süreçtir. Çevresel rezervuarlar—özellikle toprak, su sistemleri ve mikrobiyal topluluklar—çok eski dönemlerden beri çeşitli direnç genlerini barındırmakta olup, bu genler mobil genetik elemanlar aracılığıyla farklı mikroorganizmalara aktarılabilir (D'Costa ve ark., 2011; Colomer-Lluch ve ark., 2011; Lin ve ark., 2018). Bu bulgular, direnç genlerinin ortaya çıkışının modern antibiyotik kullanımından bağımsız olduğunu ve çevresel mikrobiyal ekolojinin direncin evrimsel temellerini uzun süredir oluşturduğunu göstermektedir.

Klinik ortamlar, yüksek antibiyotik maruziyetinin neden olduğu yoğun seçilim baskısı nedeniyle direnç gelişiminin en belirgin olduğu alanlardan biridir. Hastanelerde kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler, dirençli suşların avantaj kazanmasına yol açmakta; bu durum klinik izolatlarda direnç profillerinin hızla çeşitlenmesine katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte tarımsal uygulamalar, hayvancılık, atık su sistemleri ve insan-çevre etkileşimini içeren daha geniş biyolojik süreçler, direnç genlerinin bakteriyel topluluklar arasında dolaşmasına aracılık ederek AMR'nin yayılımında kritik rol oynar (D'Costa ve ark., 2011; Colomer-Lluch ve ark., 2011; Lin ve ark., 2018).

Bu nedenle AMR, yalnızca belirli patojen türlerinin sorunu olarak değerlendirilmemeli; çevresel, biyolojik ve klinik ağlar boyunca yayılan çok boyutlu bir süreç olarak ele alınmalıdır. Bu geniş perspektif, direnç mekanizmalarının anlaşılmasını kolaylaştırmakta ve hem çevresel hem de klinik ekosistemlerin dinamiklerinin dikkate alınmasını zorunlu kılmaktadır.

Enzimatik İnaktivasyonun Biyokimyası

β -laktamazların katalitik mekanizması

β -laktam antibiyotiklerinin enzimatik olarak inaktive edilmesi, Gram-negatif bakterilerde görülen direnç mekanizmalarının en belirgin örneklerinden biridir. Serin β -laktamazlar, aktif bölgelerindeki serin kalıntısı aracılığıyla β -laktam halkasının amid bağınyı hidrolize eder. Bu süreç, enzimin β -laktam halkasıyla kovalent bir asil-enzim ara ürünü oluşturduğu asilasyon basamağını ve ardından ilacı inaktive halde serbest bırakan deasilasyon basamağını içerir. Katalitik etkinliğin ve substrat spektrumunun genişliği, geçiş durumunu stabilize eden ve reaksiyon ara basamaklarını yönlendiren aktif bölge kalıntılarının mekânsal düzenlenmesinden önemli ölçüde etkilenmektedir (Naas ve ark., 2016; Sawa ve ark., 2020). Bu yapısal düzenlemeler, β -laktamazların klinik açıdan farklı β -laktam sınıflarını hidrolize edebilme kapasitesini belirleyen temel faktörleri oluşturur.

GSBL ve karbapenemazların aktif bölge özellikleri

Geniş spektrumlu β -laktamazlar (GSBL'ler) ve karbapenemazlar, aktif bölgelerinde yer alan kritik amino asit kalıntılarının konumu ve kimyasal özellikleri nedeniyle geniş substrat yelpazesine sahip enzimlerdir. GSBL'lerin substrat bağlanmasını mümkün kılan aktif bölge esnekliği, özellikle üçüncü kuşak sefalosporinlerin hidrolizinde belirleyici bir rol oynar. Karbapenemazlar ise karbapenem antibiyotiklerinin trans- β -laktam halkasındaki konformasyonel özellikleri tanıyıp hidrolize edebilen daha farklı bir aktif bölge mimarisine sahiptir. Enzimlerin bu geniş substrat özgüllüğü, moleküler modellemelerinde ve kinetik çalışmalarında ortaya konmuş; aktivite farklarının aktif bölgedeki yapısal ve konformasyonel düzenlemelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Angelis ve ark., 2020; Sawa ve ark., 2020; Serio ve ark., 2019; Walusansa ve ark., 2022).

Aminoglikozid modifiye edici enzimlerin transfer ettiği kimyasal gruplar

Aminoglikozid direnci, antibiyotik molekülünün doğrudan kimyasal olarak modifiye edilmesiyle oluşur. Aminoglikozid modifiye edici enzimler—asetiltransferazlar, adeniltransferazlar ve fosfotransferazlar—antibiyotiğe sırasıyla asetil, adenil veya fosfat grupları ekleyerek ribozomal bağlanmayı bozar ve ilacın biyolojik aktivitesini azaltır. Bu modifikasyonlar, antibiyotiğin hedef bölgeye bağlanmasını engelleyen konformasyonel değişikliklere yol açmakta ve böylece ilacın antibakteriyel etkinliğini ortadan kaldırmaktadır. Modifiye edici enzimlerin substrat seçiciliği, kimyasal bağlanma bölgelerinin yapısal düzenlenmesi ile ilişkilidir ve bu durum direnç fenotiplerinin çeşitliliğini artırmaktadır (Angelis ve ark., 2020; Serio ve ark., 2019.)

Enzim kinetiği açısından direnç

Enzimatik inaktivasyonun klinik etkisini belirleyen temel unsurlardan biri de enzim kinetiğidir. Katalitik dönüşüm sayısı (kcat), Michaelis–Menten sabiti (KM) ve katalitik verimlilik (kcat/KM) gibi kinetik parametreler, antibiyotiğin hidroliz hızını ve klinik direnç düzeyini doğrudan şekillendirir. Örneğin yüksek kcat/KM oranına sahip β -laktamazlar, antibiyotiği çok daha hızlı hidrolize ederek bakterinin direnç kazanma sürecini etkin bir şekilde hızlandırır. Aynı zamanda eş zamanlı olarak bulunan diğer direnç mekanizmaları, özellikle effluks pompaları veya hedef bölge değişiklikleri, hidrolizle birlikte sinerjik bir etki yaratarak klinik direnç fenotipini güçlendirebilir. Bu nedenle enzim kinetiği, yalnızca in vitro enzim karakterizasyonu açısından değil, aynı zamanda klinik tedavi başarısını öngörme açısından da kritik bir parametredir (Angelis ve ark., 2020; Sawa ve ark., 2020; Serio ve ark., 2019; Walusansa ve ark., 2022).

Hedef Bölge Değişikliklerinin Moleküler Temelleri

Ribozomal RNA Metilasyonunun Biyokimyası

rRNA metilasyonu, antibiyotik bağlanmasını etkileyerek hem direnç hem de duyarlılık düzeylerini belirleyebilen önemli bir yapısal düzenleme mekanizmasıdır. İntrinsik ve yardımcı metiltransferazlar tarafından gerçekleştirilen bu modifikasyonlar, ribozomun üç boyutlu konformasyonunu belirleyen RNA helikslerinin stabilitesini etkiler. Özellikle 23S rRNA'daki 2'-O-metilasyonların kaybı ya da değişmesi, ribozom alt birimleri arasındaki arayüzde yer alan kapreomisin bağlanma cebinin yeniden düzenlenmesine yol açarak ilacın bağlanma davranışını önemli ölçüde değiştirebilir. Yapılan çalışmalar, 2'-O-metilasyon değişikliklerinin ribozomal arayüzdeki lokal geometriyi etkilediğini ve kapreomisin gibi ilaçların bağlanmasını dolaylı yollarla modüle edebildiğini göstermektedir (Nandi ve ark., 2025). Bu durum, rRNA modifikasyonlarının antibiyotik bağlanma manzaralarını şekillendirdiğini ortaya koyan daha geniş literatürle de uyumludur (Yelland ve ark., 2022). Kriyo-EM çalışmalarında, belirli metilasyon motiflerinin ribozomda ölçülebilir konformasyonel farklılıklar yarattığı ve bu farklılıkların ilaç afinitesinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Nandi ve ark., 2025).

Bu mekanizmanın altında yatan süreçte, metiltransferazların riboz 2'-O-metil gruplarını RNA helikslerine ekleyerek antibiyotik bağlanma ceplerinin yapısal stabilitesini modüle ettiği anlaşılmaktadır. Modifikasyonun azalması veya ortadan kalkması durumunda kapreomisin ve ilişkili antibiyotikler için bağlanma cebi bozulmakta ve bu da duyarlılığın azalmasına yol açmaktadır (Nandi ve ark., 2025). Yapısal veriler, bu kimyasal düzenlemelerin antibiyotiklerin etkili olduğu ribozomal bölgelerin konformasyonunu değiştirdiğini ve direnç belirleyicilerinin uzun menzilli yapısal sonuçlar doğurabileceğini ortaya koymaktadır

(Nandi ve ark., 2025; Yelland ve ark., 2022). Genel değerlendirme, rRNA metilasyon motiflerinin ribozomal arayüz geometrisini değiştirerek antibiyotiklerin bağlanabilirliğini belirlediği yönündedir (Nandi ve ark., 2025; Yelland ve ark., 2022).

PBP Mutasyonlarının Yapısal Etkileri

Penisilin bağlayıcı proteinler (PBP'ler), peptidoglikan sentezinin son basamaklarını yöneten temel enzimlerdir ve bu proteinlerdeki mutasyonlar antibiyotik bağlanmasını azaltırken enzimatik işlevi büyük ölçüde koruyabilir. *Streptococcus pneumoniae* izolatlarında gözlenen yüksek düzeyli direnç, çoğu zaman rekombinasyon sonucu ortaya çıkan mozaik PBP genleriyle ilişkilidir. Mozaik aleller, aktif bölgedeki katalitik serin başta olmak üzere çevresindeki kritik alt bölgeleri yeniden şekillendirerek transpeptidaz fonksiyonunu sürdürürken antibiyotik bağlanma afinitesini belirgin biçimde düşürür. Klinik izolatlarda gözlenen bu fenotip, çoklu PBP değişimlerinin birlikte etkisiyle açıklanmaktadır (Coffey ve ark., 1995; Krauß ve ark., 1996).

PBP2x üzerine yapılan detaylı yapısal analizler, dirençle ilişkili mutasyonların genellikle penisilin bağlanma alanında kümелendięini ve bu değişimlerin hidrofobik cepler ile aktif bölge çevresindeki geometriyi yeniden düzenlediğini göstermektedir. Bu yeniden şekillenme, antibiyotiklerin PBP'ye bağlanmasını zayıflatmakta ve böylece antibiyotik duyarlılığını azaltmaktadır. Özellikle sefotaksim ve penisilin G gibi β -laktamlar karşısında gözlenen azalmış bağlanma, aktif bölge cebinde mutasyonların yol açtığı konformasyonel yeniden düzenlemelerle tutarlıdır (Krauß ve ark., 1996; Coffey ve ark., 1995; Sun ve ark., 2014). Dolayısıyla PBP mutasyonları, Gram pozitif patojenlerde yaygın olan ve rekombinasyonla çeşitlenen direnç modellerinin temel yapısal dayanaklarından birini oluşturur.

DNA Giraz ve Topoizomeraz IV Değişiklikleri

Florokinolonların hedefi olan tip II topoizomerazlar—DNA giraz ve topoizomeraz IV—üzerinde görülen mutasyonlar, yüksek düzeyli dirençle doğrudan ilişkilidir. Direncin temelinde *gyrA/gyrB* ve *parC/parE* genlerindeki kinolon direnci belirleme bölgelerinde (QRDR) meydana gelen nokta mutasyonları yer alır. Klinik çalışmalarda QRDR mutasyonlarının florokinolon duyarlılığını belirgin şekilde azalttığı ve giraz mutasyonlarının birincil katkıyı sağlarken topoizomeraz IV mutasyonlarının ikincil düzeyde direnç yarattığı tutarlı biçimde gösterilmiştir (Weigel ve ark., 2001; Montanari ve ark., 2004; Aldred ve ark., 2014). *Streptococcus pneumoniae*'da QRDR bölgelerindeki değişiklikler, ilaç bağlanması tekrar tekrar azalmasına yol açan temel belirleyiciler olarak tanımlanmaktadır.

Moleküler düzeyde QRDR mutasyonları, ilaç bağlanmasını yöneten kritik amino asit kalıntılarının konumunu değiştirerek kinolonların enzim–DNA kompleksini stabilize eden su-metal iyon köprüsünü bozabilir. Bu bozulma, ilacın kesme–yeniden bağlama döngüsünü engelleyen katalitik süreçlere müdahale eder ve florokinolonların etkisini önemli ölçüde azaltır. Yapısal ve biyokimyasal incelemeler, tek bir kalıntı değişikliğinin bile ilaç afinitesinde kayda değer azalmaya yol açabileceğini ve bu değişikliğin enzimde ilaca bağlı konformasyonel düzenlemeleri değiştirdiğini göstermektedir (Ellsworth ve ark., 2006; Weigel ve ark., 2001; Aldred ve ark., 2014).

QRDR mutasyonlarının ötesinde, hedef bölgedeki konformasyonel manzarayı etkileyen telafi edici değişiklikler ve efluks pompalarının katkısı da dirence etki edebilir; ancak mevcut kanıtlar florokinolon direncinin merkezinde QRDR kaynaklı yapısal bozulmaların yer aldığını ortaya koymaktadır (Beyer ve ark., 2000; Montanari ve ark., 2004).

Hücre Zarında Geçirgenlik Değişiklikleri

Porin kaybının biyokimyası

Porinler, Gram-negatif bakterilerin dış zarında hidrofilik çözünen maddelerin ve antibiyotiklerin geçişini mümkün kılan temel kanallardır. Bu nedenle porin kaybı veya ekspresyonunun azalması, hidrofilik antibiyotiklerin pasif difüzyonunu sınırlayarak direnç kazanımında kritik bir rol oynar. Porin miktarındaki azalma veya porin fonksiyonunu değiştiren mutasyonlar, dış zar geçirgenliğini önemli ölçüde yeniden şekillendirerek antibiyotiklerin periplazmik hedeflere erişimini kısıtlar (Stephan ve ark., 2004; Ferenci & Phan, 2015). *Mycobacterium* türlerinde MspA'nın baskın porin olması, hidrofilik çözünen maddelerin girişinde belirleyici bir unsur olarak dikkat çeker. MspA'nın kaybı glikoz gibi küçük çözünen maddelerin emilimini azaltmakta ve büyüme hızını düşürmektedir; bu durum porin içeriğinin besin ve ilaç girişini birlikte düzenlediğini göstermektedir (Stahl ve ark., 2001; Stephan ve ark., 2005).

Porin kaybının bakteriyel fizyoloji üzerindeki büyüme sonuçları bağlama bağlıdır. Tek bir büyük porinin kaybı bazı durumlarda diğer porinlerden gelen telafi edici mekanizmalar tarafından dengelenebilirken, birden fazla porinin kaybı besin alımını ciddi biçimde azaltabilir ve genel zarf geçirgenliğinde bozulmaya yol açabilir. *Enterobacteriaceae* gibi patojenlerde porin bolluğu, çevresel sinyaller ve iki bileşenli düzenleyici sistemler tarafından sıkı biçimde kontrol edilir; besin durumu, ozmolarite ve stres koşulları porin düzeylerinde değişikliklere neden olarak antibiyotik duyarlılığını doğrudan etkileyebilir (Liu & Ferenci, 2001). Bu düzenleyici paradigmanın bir sonucu olarak porin kaybı, dış zarın en önemli hidrofilik giriş yollarından birini azaltarak antibiyotik direnci için etkili bir bariyer oluşturur (Stephan ve ark., 2004; Ferenci & Phan, 2015; Niederweis ve ark., 1999).

LPS modifikasyonlarının moleküler etkileri

Lipopolisakkarit (LPS), dış zarın yapısal bütünlüğünü ve geçirgenlik profilini belirleyen temel bileşenlerden biridir. Lipid A, çekirdek oligosakkaritleri ve O-antijenlerinden oluşan bu yapı, antibiyotik girişini doğrudan etkileyen bir bariyer görevi görür. LPS’de gerçekleşen modifikasyonlar—örneğin lipid A değişiklikleri veya O-antijen kaybı—hidrofobik ve bazı hidrofilik antibiyotiklere karşı geçirgenliği azaltarak direnç gelişmesine katkı sağlar (Jiang ve ark., 2020; Cahill ve ark., 2015). LPS bütünlüğündeki değişimler yalnızca difüzyon yollarını daraltmakla kalmaz, aynı zamanda zarın lokal lipid ortamını değiştirerek ilaç etkileşimini ve zarın genel biyofiziksel özelliklerini yeniden şekillendirir (Jiang ve ark., 2020).

O-antijen kaybı veya lipid A modifikasyonları, dış zar protein bileşiminde ve vezikül paketlenmesinde değişikliklere yol açarak zarf geçirgenliğindeki geniş kapsamlı dönüşümlerin biyokimyasal temelini oluşturur. LPS bütünlüğünün bozulduğu durumlarda porinler aracılığıyla gerçekleşen giriş daha da kısıtlanabilir; bu durum LPS modifikasyonları ile porin düzeyindeki değişikliklerin birlikte direnç fenotipini pekiştirdiğini göstermektedir (Cahill ve ark., 2015). Son yıllardaki çalışmalar, LPS yeniden modellemesinin polimiksinler gibi katyonik antimikrobiyallerle etkileşimleri güçlü şekilde değiştirdiğini, özellikle polimiksin dirençli suşlarda lipid A modifikasyonlarının antibiyotiğin zarfla temas biçimini belirgin şekilde etkilediğini ortaya koymaktadır (Jiang ve ark., 2020). Böylece LPS modifikasyonları, zar geçirgenliğini ayarlayan ve antibiyotik girişini biçimlendiren merkezi bir biyokimyasal mekanizma hâline gelir.

Zar yapısı–ilaç etkileşimi

Dış zarın genel mimarisi—porin kanallarının özellikleri, LPS bileşimi ve lipid organizasyonu—antibiyotiklerin zarfı geçme kapasitesini belirleyen temel yapısal faktörlerdir. Porinler, hidrofilik

antibiyotiklerin girişini sağlayan seçici kanallar oluştururken, lipid çift tabakası hidrofobik ajanların difüzyonunu belirleyen bir matris görevi görür. Bu nedenle porin eksikliği veya fonksiyon bozukluğu, hidrofobik antibiyotiklerde bile difüzyon dengesini değiştirerek direnç mekanizmalarını güçlendirebilir. *Mycobacterium smegmatis* porin delesyonları üzerine yapılan çalışmalar, porin kaybı sonrasında hücre büyümesinin bazı telafi edici metabolik yollar sayesinde devam edebildiğini; bunun dış zar yapısı ile antibiyotik erişimi arasındaki dengenin hassas bir biyokimyasal ilişki olduğunu gösterdiğini ortaya koymuştur (Stahl ve ark., 2001).

Ayrıca zar gözenek geometrisi, yük dağılımı ve ikincil kanalların varlığı, antibiyotiklerin geçişini belirleyen kritik yapısal faktörlerdir. Bu parametreler, hangi ilaçların dış zardan difüze olabileceğini ve gözlenen direnç spektrumunun nasıl şekillendiğini belirler (Benz ve ark., 1985; Iyer ve ark., 2017). LPS modifikasyonu veya LPS kaybı gibi değişiklikler, zarfın biyofiziksel doğasını değiştirerek antibiyotik–zar etkileşimlerini yeniden yapılandırır; bu durum polimiksinler ve diğer membran hedefli antibiyotiklerde özellikle belirgindir (Jiang ve ark., 2020). Genel olarak membran yapısı, porin varlığı, LPS profili ve lipid organizasyonu, antibiyotiklerin dış zarla etkileşimini belirleyen tamamlayıcı unsurlardır ve bu üçlü etkileşim zarf geçirgenliğinin biyokimyasal temelini oluşturur (Stephan ve ark., 2004; Iyer ve ark., 2017)

Efluks Pompalarının Enerji ve Taşıma Mekanizmaları

RND, MFS ve ABC Taşıyıcıları

RND (Direnç-Nodülasyon-Bölünme) pompaları, özellikle Gram-negatif bakterilerin dış zar yapısıyla uyumlu şekilde işleyen üçlü komplekslerdir. İç zar taşıyıcısı, periplazmik adaptör proteinleri ve dış zar kanallarından oluşan bu sistemler, geniş bir substrat yelpazesini dışarı atabilir. RND pompalarının enerji kaynağı proton motor kuvvet (PMF) olup, proton gradyanı aracılığıyla çok çeşitli

antibiyotiklerin hücre dışına taşınmasını mümkün kılar (Anes ve ark., 2015; Viljoen ve ark., 2017; Li ve ark., 2015; Modali & Zgurskaya, 2011; Lee ve ark., 2023).

MFS (Majör Kolaylaştırıcı Süper Ailesi) taşıyıcıları, fenikoller, tetrasiklinler ve diğer birçok antibiyotikğin dışı akışında görev alır. Bu pompalar ATP hidrolizinden bağımsızdır ve esas olarak proton-bağımlı taşıma mekanizmasıyla çalışır. Fenikol-spesifik efluks pompası (FloR) gibi MFS üyeleri üzerinde yapılan çalışmalar, PMF'nin bozulmasının (örneğin karbonil siyanür m-klorofenil hidrazon (CCCP) ile) kloramfenikol birikimini artırdığını ve bu pompaların PMF'ye bağımlı olduğunu göstermiştir (Braibant ve ark., 2005; Lee ve ark., 2023; Li ve ark., 2015).

ABC (ATP bağlayıcı kaset) taşıyıcıları, RND ve MFS'den farklı olarak ATP hidrolizini temel enerji kaynağı olarak kullanır. Bu nedenle PMF'den bağımsız çalışabilirler. MsbA, ATP bağlanması ve hidrolizi ile yönlendirilen karakteristik bir ABC pompasıdır. Bazı bağlamlarda protonla ilişkili düzenleyici etkiler bildirilmiş olsa da, bu pompaların temel enerji kaynağı ATP'dir (Kabra ve ark., 2019; Viljoen ve ark., 2017; Singh ve ark., 2016).

Bu üç temel taşıyıcı ailesi birlikte değerlendirildiğinde, RND, MFS, SMR (Küçük Çoklu İlaç Direnci) ve MATE (Çoklu İlaç ve Toksik Bileşik Atılımı) ailelerinin çoğunlukla PMF'ye bağlandığı; ABC pompalarının ise ATP kullanımına dayandığı anlaşılmaktadır. Enerji kaynaklarındaki bu farklılıklar, MDR fenotipinin ortaya çıkışında önemli bir biyokimyasal temeli oluşturur (Lee ve ark., 2023; Kabra ve ark., 2019).

Proton Motor Kuvvetin (PMF) Rolü

PMF, membran boyunca oluşan elektrokimyasal proton gradyanı ($\Delta pH + \Delta \psi$) ile tanımlanmakta olup birçok efluks sisteminin temel itici gücünü oluşturur. RND, MFS, SMR ve bazı

MATE pompaları, bu gradyanı kullanarak antibiyotikleri hücre dışına aktarır. PMF yalnızca taşıma için değil, aynı zamanda solunum zinciri ve ATP sentezi gibi diğer enerji süreçleriyle de bütünleşmiştir (Lee ve ark., 2023; Modali & Zgurskaya, 2011).

PMF'nin efluks kapasitesindeki merkezi rolü, protonoforlar (CCCP gibi) kullanılarak yapılan deneylerle açıkça gösterilmiştir. PMF'nin çökertilmesi, RND ve MFS pompalarında dışa akışı azaltmakta ve antibiyotiklerin hücre içinde birikmesine neden olmaktadır. FloR üzerine yapılan çalışmalar, PMF bozulduğunda fenikol birikiminin arttığını göstermiştir (Braibant ve ark., 2005; Lee ve ark., 2023).

ABC pompalarının PMF'den bağımsız olması, hücrel koşullar altında PMF'ye bağlı sistemlerle çapraz düzenlenmeyi dışlamamakla birlikte, enerji kaynağı farklılığını belirgin bir şekilde ortaya koymaktadır (Singh ve ark., 2016).

Çoklu İlaç Direnci (MDR) Pompalarının Biyokimyasal Özellikleri

Efluks sistemlerinin substrat çeşitliliği, enerji bağlantısı ve düzenleyici ağlarla etkileşimi, MDR oluşumunda kritik rol oynar. Bu pompaların aşırı ekspresyonu, iki bileşenli düzenleme sistemleri ve çevresel sinyaller aracılığıyla artabilir; böylece antibiyotiklerin hücre içi birikimi azalır ve direnç seviyesi yükselir (Arrieta-Ortiz ve ark., 2020).

Enerji tüketiminin zar alanı ve metabolik yük gibi sınırlayıcı faktörlerle etkileşimi, pompaların işlevselliği üzerinde belirleyicidir. PMF'nin diğer enerji tüketen süreçlerle rekabet etmesi, hücreyi enerji açısından kırılgan hale getirir ve bu kırılganlıklar farmakolojik olarak hedeflenebilir (Arrieta-Ortiz ve ark., 2020).

Efluks pompa inhibitörleri (EPI) üzerine yürütülen çalışmalar, MDR ile ilişkili türlerde antibiyotik duyarlılığının

yeniden kazanılabildiğini göstermektedir. FDA onaylı bazı ajanların *S. aureus*'ta efluks inhibisyonu yoluyla etkinliği artırdığı bildirilmiştir (Ojha ve ark., 2025; Sreekantan ve ark., 2022).

Antibiyotik Direnci Genlerinin Mobil Genetik Elemanlar Üzerinden Yayılımı

Antibiyotik direnci genlerinin mobil genetik elemanlar aracılığıyla taşınması, bakteriler arasında direnç belirleyicilerinin hızla yayılmasını mümkün kılan temel mekanizmalardan biridir. Plazmidler, transpozonlar, integronlar ve bakteriyofajlar gibi modüler yapılar, direnç genlerinin yakalanmasını, düzenlenmesini ve türler arasında aktarılmasını sağlayan biyokimyasal sistemler içerir. Bu elemanların dinamik yapısı, mikrobiyal ekosistemlerde direnç kazanımını hızlandırmakta ve çoklu ilaç direnci profillerinin ortaya çıkmasına önemli ölçüde katkı sağlamaktadır. Bu bölümde plazmid biyokimyası, transpozon ve integronların moleküler mimarisi ile yatay gen transferinin biyokimyasal temelleri bütüncül bir çerçevede ele alınmaktadır.

Plazmid Biyokimyası ve Taşıdığı Direnç Genleri

Plazmidler, kromozomdan bağımsız replikasyon kapasitesine sahip olmaları nedeniyle bakteriler arasında direnç genlerinin taşınmasında merkezi bir rol oynar. Replikasyon kökenleri, bakım sistemleri ve konjugasyonla ilişkili gen kümeleri gibi modüler unsurlardan oluşan plazmid omurgası, gen taşınmasını destekleyen işlevsel bir yapı sunar (Bennett, 2008). Bu genetik elemanlar, β -laktamazları, aminoglikozid modifiye edici enzimleri ve efluks pompalarının bileşenlerini içeren çeşitli direnç belirleyicilerini barındırabilir. Ayrıca plazmidler, geniş konakçı aralıkları ve seçici baskı altında stabil kalabilme özellikleri sayesinde farklı bakteriyel türler arasında direnç genlerinin taşınmasında etkili bir rezervuar oluşturur (Hoek ve ark., 2011; Partridge ve ark., 2009).

Plazmidlerde çoğu zaman integron veya transpozon gibi diğer mobil elemanlarla birlikte çoklu direnç belirleyicileri bulunur. Bu birleşik yapılar, eş-seçim mekanizmalarının etkisiyle birden fazla antibiyotige karşı direnç gelişimini kolaylaştırır ve direnç profillerinin çeşitlenmesine yol açar (Vrâncianu ve ark., 2020; Wintersdorff ve ark., 2016). Böylece plazmidler, ARG'lerin hızlı ve geniş kapsamlı yayılımında hem yapısal hem de fonksiyonel açıdan kritik rol üstlenmektedir.

Transpozonlar ve İntegronların Moleküler Yapısı

Transpozonlar, genetik materyalin genom içinde veya plazmidler arasında yer değiştirmesini sağlayan mobil DNA elemanlarıdır. Transpozaz enzimleri tarafından tanınan ve yönlendirilen bu hareketlilik, direnç genlerinin yeni konumlara taşınmasını ve bileşik genetik elemanların oluşmasını mümkün kılar (Hoek ve ark., 2011; Partridge ve ark., 2009; Aminov, 2011). Bu süreç, bakterilerin çevresel baskılara hızlı adaptasyonunda önemli bir avantaj sağlar.

İntegronlar ise direnç gen kasetlerinin yakalanması, yerleşmesi ve ifadesini düzenleyen özgün bir genetik platformdur. İntegrafaz enzimini kodlayan intI geni, rekombinasyon bölgesi olan attI ve kaset ifadesini yönlendiren promotör dizileri, integronların işlevsel temelini oluşturur. Bu yapı sayesinde çok sayıda kasetin belirli bir düzen içerisinde birikebilmesi mümkün olur ve bu birikim bakteriyel popülasyonlarda çoklu ilaç direnci fenotiplerinin gelişimini hızlandırır (Partridge ve ark., 2009; Naas ve ark., 2001). Özellikle sınıf 1 integronlar, klinik açıdan önemli patojenlerde yaygın olarak bulunur ve taşınan direnç genleriyle sağlık hizmetlerinde karşılaşılan direnç sorunlarının önemli bir bölümünü açıklar.

Yatay Gen Transferinin (YGT) Biyokimyasal Temeli

Yatay gen transferi (YGT), antibiyotik direnç genlerinin bakteriyel topluluklar arasında kromozomal kalıttan bağımsız biçimde hareket etmesini sağlayan temel biyokimyasal süreçleri ifade eder. Bu mekanizma, transformasyon, konjugasyon ve transdüksiyon olmak üzere üç kanonik yolak aracılığıyla yürütülür ve her bir yolak özgün moleküler makineler tarafından desteklenir. Transformasyon çevrede bulunan serbest DNA'nın hücre içine alınmasıyla gerçekleşirken, konjugasyon plazmidlerin hücreler arasında aktarımını mümkün kılan enerji bağımlı bir sistem olarak işlev görür. Transdüksiyon ise bakteriyofajların paketleme mekanizmaları sırasında direnç genlerini kapsidlerine dahil etmesi ve yeni hücrelere taşımasıyla ortaya çıkar.

Bu süreçlerin tümü, çeşitli mobil genetik elemanların taşıyıcı ve düzenleyici roller üstlendiği geniş bir biyokimyasal çerçeve içinde işler. Plazmidler, transpozonlar, integronlar ve bakteriyofajlar, yatay gen transferinin gerçekleşmesinde temel araçlar olarak görev yapar ve farklı ekolojik bağlamlarda direnç genlerinin hareketliliğini kolaylaştırır. Literatürde bu sistemlerin, direnç belirleyicilerinin yakalanması, yeniden düzenlenmesi ve hızlı biçimde yayılmasında kritik birer biyokimyasal platform oluşturduğu vurgulanmaktadır (Tao ve ark., 2022; Vrâncianu ve ark., 2020; Wintersdorff ve ark., 2016; Tokuda ve Shintani, 2024).

YGT'nin bu üçlü mekanizmasının birlikte çalışması, direnç genlerinin yalnızca patojenik türler arasında değil, kommensal ve çevresel mikroorganizmalarda da yaygın biçimde dolaşıma girmesine olanak tanır. Böylece YGT, antibiyotik direncinin ekosistemler düzeyinde şekillenmesinde temel belirleyici bir biyokimyasal süreç hâline gelir.

Çevresel Resistom ve Ekosistem Biyokimyası Açısından AMR

Antimikrobiyal direnç, çevresel ve ekolojik bağlamda değerlendirildiğinde, toprak, su, bitkiler, hayvanlar ve insan faaliyetleriyle kesişen mikrobiyal toplulukların biyokimyasal süreçlerinden türeyen karmaşık bir olgu olarak ortaya çıkar. Bu bağlamda direnç, yalnızca klinik patojenlerle sınırlı olmayıp doğal ekosistemlerdeki mikrobiyal etkileşimler, besin döngüleri ve insan kaynaklı kimyasal girdiler tarafından şekillenen geniş bir rezistom dinamiğinin bileşenidir. Çevresel rezistomun oluşumu ve yayılımı, antibiyotik kalıntılarının, hareketli genetik elemanların ve mikrobiyal topluluk yapısının bütünleşik etkileriyle belirlenir ve bu bölümde söz konusu ilişkiler ekosistem biyokimyasıyla bağlantılı olarak ele alınmaktadır.

Tarımsal ve Çevresel Kaynaklı Antibiyotikler ve Metabolitleri

Tarımsal uygulamalar ve atık yönetimi süreçleri, çevreye antibiyotik kalıntıları ve bunların dönüşüm ürünlerini sağlayarak seçim baskısını artıran önemli girdiler oluşturur. Özellikle gübre, kanalizasyon kökenli materyaller ve düzenleyici uygulamalar, toprak ve su ekosistemlerinde antibiyotik direnç genlerinin ve ilişkili hareketli genetik elemanların zenginleşmesine neden olabilir. Termal olarak kurutulmuş ve anaerobik olarak sindirilmiş kanalizasyon çamurunun toprağa uygulanmasından kısa süre sonra ARG'lerin ve mobil genetik elemanların (MGE) bolluğunun arttığı gösterilmiştir; bu bulgu, tarımsal girdilerin çevresel direnç riskini artıran önemli bir biyokimyasal etmen olduğunu düşündürmektedir (Jauregi ve ark., 2021).

Bu veriler, tarımsal sistemlerdeki organik ve inorganik girdilerin mikrobiyal topluluklar üzerinde doğrudan ve dolaylı etkiler oluşturarak direnç genlerinin çevresel matrislerde kalıcılığına ve hareketliliğine katkı sağladığını göstermektedir.

Toprak ve Su Ekosistemlerinde ARG Birikimi

Toprak ve su ekosistemleri, direnç genlerinin biriktiği ve çeşitli mikrobiyal ağlar aracılığıyla taşındığı önemli çevresel rezervuarlardır. Bu ortamlarda ARG'lerin bolluğu, besin bulunabilirliği ve redoks koşulları gibi temel biyojeokimyasal süreçlerle yakından ilişkilidir. ARG taşıyan bakterilerin karbon ve azot dönüşümlerini yöneten nişlerde rekabet edebilmesi, çevresel koşulların antibiyotik stresi altında hangi taksonların avantaj kazanacağını belirlediğini göstermektedir (Jauregi ve ark., 2021; Finley ve ark., 2013).

Çevredeki organik kalıntılar ve kimyasal sinyaller, mikrobiyal ekolojiyi ve metabolik yolları değiştirerek direnç genlerinin dolaylı yayılımını şekillendirir. Bu durum, besin döngülerinin ve organik madde yönetiminin çevresel AMR rezervuarlarının azaltılmasında önemli bir biyokimyasal kaldıraç sağlayabileceğini düşündürmektedir (Jauregi ve ark., 2021; Chen ve ark., 2023). Toprak ve su, ARG'lerin hem rezervuarı hem de konakçılar arasında hareket ettiği bir aktarım platformu olarak işlev görür.

Mikrobiyota–Çevre–Patobiyota Etkileşimleri

Mikrobiyal toplulukların ekolojik bileşimi çevresel faktörlerle şekillenir ve bu yapı, rezistom dinamiklerinde belirleyici rol oynar. Farklı çevresel matrislerden elde edilen karşılaştırmalı mikrobiyom verileri, belirgin rezistom farklılıklarıyla ilişkili topluluk yapılarının ortaya çıktığını göstermektedir. Bu ilişkiler, antibiyotik kalıntılarıyla zenginleşmiş sığır besi alanları, kentsel kanalizasyonlar ve akarsu dip ortamlarında görülen direnç profilleri arasında güçlü bağlantılar olduğunu ortaya koymaktadır (Zaheer ve ark., 2019; Lira ve ark., 2020).

Çevresel rezervuarlar ve insan-hayvan mikrobiyotası arasında çift yönlü etkileşimler bulunur. İnsan faaliyetleri ARG'leri atık akışları ve yüzey suları aracılığıyla çevreye taşıırken, çevresel direnç belirleyicileri maruz kalma yolları üzerinden insan ve hayvan mikrobiyomlarına geçebilir. Bu döngü, AMR'nin ekolojik sınırları aşan yapısını vurgulamakta ve Tek Sağlık çerçevesi içinde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (Tiedje ve ark., 2019). Ayrıca solunum mikrobiyomu ve kapalı ortam cihazları gibi beklenmedik nişler, direnç belirleyicilerinin aktarımı için ek rezervuarlar oluşturabilir (Aogáin ve ark., 2020).

AMR'nin Biyokimyasal Döngülerle İlişkisi

Antimikrobiyal direnç, doğal biyojeokimyasal döngülerle yakından ilişkilidir ve çevresel dirençlerin antik, yaygın ve ekosistem düzeyinde kökleşmiş olduğunu gösteren bulgularla desteklenmektedir. ARG'lerin bozulmamış ekosistemlerde dahi bulunması, direncin yalnızca modern antibiyotik kullanımıyla ortaya çıkan bir özellik olmadığını; aksine mikrobiyal evrimin uzun dönemli bir bileşeni olduğunu göstermektedir (Tiedje ve ark., 2019).

Tarımsal uygulamalar ve atık yönetimi süreçleri insan kaynaklı bozulmalar yaratarak ARG bolluğunu, çeşitliliğini ve hareketliliğini etkileyebilir. Bu süreçlerin temel biyojeokimyasal döngülerle kesişmesi, direnç risk değerlendirmesinde ekosistem biyokimyası perspektifinin zorunlu olduğunu ortaya koymaktadır. Ekolojik rezervuarların ARG'lerin dolaşımına aracılık ettiği yönündeki bulgular, çevre ve mikrobiyal evrimin direnç süreçlerini birlikte şekillendiren iç içe geçmiş yapılar olduğunu vurgulamaktadır (D'Costa ve ark., 2011; Colomer-Lluch ve ark., 2011; Lin ve ark., 2018).

Direnç Mekanizmalarının DeneySEL Analizi

PCR, qPCR, WGS ve Metagenomik Analizler

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve kantitatif PCR gibi genotipleme yöntemleri bilinen direnç belirleyicilerinin hızlı ve hedefli bir biçimde değerlendirilmesini sağlar; ancak önceden tanımlanmış lokuslara bağımlı olmaları nedeniyle yeni veya karakterize edilmemiş direnç determinantlarını kaçırabilirler. Bu sınırlılık, bütün genom dizilemesi ve omik yaklaşımlara yönelimi teşvik etmiştir (Stoesser ve ark., 2013; Humphries ve ark., 2023; Gordon ve ark., 2014). Tüm Genom Dizileme (WGS), bilinen ve yeni direnç mekanizmalarının kapsamlı bir kataloğunu sunarak mutasyon temelli ve gen temelli belirleyicilerin yakalanmasını mümkün kılar (Stoesser ve ark., 2013; Humphries ve ark., 2023; Gordon ve ark., 2014). WGS tabanlı duyarlılık tahmininin *S. aureus* ve *Enterobacterales* gibi türlerde klinik uygulanabilirliği gösterilmiştir (Gordon ve ark., 2014). Metagenomik yaklaşımlar karmaşık örneklerde kültür bağımsız direnç tespitini desteklemekte, makine öğrenimiyle birlikte duyarlılık tahminine olanak sağlamaktadır (Jia ve ark., 2025). WGS ve metagenomik birlikte uygulandığında salgın araştırmaları ve direnç gözetimi için güçlü bir araç hâline gelmektedir. Genel çerçeve PCR/qPCR'nin hedefli taramada değerini koruduğunu, WGS ve metagenomiğin ise direnç analizinde daha geniş, evrime duyarlı bir yaklaşım sunduğunu göstermektedir (Stoesser ve ark., 2013; Humphries ve ark., 2023; Gordon ve ark., 2014).

Proteomik Yaklaşımlar (Enzim Karakterizasyonu)

Proteomik, protein düzeyinde direnç mekanizmalarına ilişkin doğrudan kanıt elde edilmesini sağlar. Direnç enzimlerinin tespiti, nicelenmesi ve antibiyotik baskısı altındaki ifade düzeylerinin değerlendirilmesi sıvı kromatografisi–ardışık kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) temelli yaklaşımlarla mümkündür. Proteogenomik

analizler yalnızca gen varlığını değil, işlevsel protein ürünlerini de ortaya koyarak direnç mekanizmalarının anlaşılmasını derinleştirir (Foudraine ve ark., 2021). Böylece proteomik, genotip temelli yaklaşımların sınırlılıklarını tamamlar ve protein düzeyindeki varyasyonların fenotipik dirençle nasıl ilişkili olduğunu ortaya koyar (Humphries ve ark., 2023; Gordon ve ark., 2014; Foudraine ve ark., 2021). *Enterobacterales* üzerinde yapılan proteogenomik çalışmalar, çoklu antibiyotik sınıflarına karşı dirençte proteomik kanıtların belirleyici önemini göstermektedir (Foudraine ve ark., 2021). Bu analizler genotip ve fenotip arasındaki boşlukları doldurarak direnç mekanizmalarının daha tutarlı yorumlanmasına olanak tanır (Humphries ve ark., 2023; Foudraine ve ark., 2021).

Enzim Kinetiği Çalışmaları

Enzim kinetiği, beta-laktamazlar ve diğer modifiye edici enzimler gibi direnç belirleyicilerinin mekanistik anlaşılmasının temelini oluşturur. Kinetik parametrelerin belirlenmesi katalitik etkinlik, substrat kapsamı ve inhibitör duyarlılıkları üzerinden direnç mekanizmalarının ayrıştırılmasını sağlar. Bu analizler genellikle proteomik bulguları takip eden işlevsel doğrulama aşaması olarak uygulanmakta ve fizyolojik koşullar altında direnç potansiyelinin değerlendirilmesine katkıda bulunmaktadır (Foudraine ve ark., 2021).

OMİK Yaklaşımları (Genomik, Transkriptomik, Proteomik, Metabolomik)

Genomik ve transkriptomik analizler dirençle ilişkili tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP), gen edinimlerinin ve düzenleyici yanıtların belirlenmesine olanak tanır (Stoesser ve ark., 2013; Humphries ve ark., 2023; Qin ve ark., 2019; Dhokane ve ark., 2016). Proteomik analizler bu düzenlemelerin protein düzeyindeki karşılıklarını tanımlarken proteogenomik, protein kanıtını genomik anotasyonlarla bütünleştirir (Foudraine ve ark., 2021). Metabolomik

ise antibiyotik baskısı altında metabolik yeniden yapılanmayı ve dirençle ilişkili yolları ortaya koyar; bu yönüyle terapötik hedeflerin belirlenmesine katkıda bulunur (Yue ve ark., 2023; Dhokane ve ark., 2016; Piubeli, 2022). Çoklu omiklerin bütüncül değerlendirilmesi yeni direnç belirleyicilerinin keşfine, fenotipin moleküler katmanlara nasıl bağlandığının anlaşılmasına ve tedavi stratejilerinin iyileştirilmesine olanak tanır (Yue ve ark., 2023; Dhokane ve ark., 2016; Piubeli, 2022). *Mycobacterium tuberculosis* çalışmalarında bu yaklaşım dirençle ilişkili gen çiftlerini ve düzenleyici ağları ortaya çıkararak yöntemin geniş uygulanabilirliğini göstermiştir (Wan ve ark., 2023).

WGS, direnç analizinde temel bir omurga oluşturarak mikrodizi temelli yaklaşımların sınırlılıklarını aşmaktadır (Stoesser ve ark., 2013). Gordon ve arkadaşlarının çalışmaları *S. aureus*'ta WGS tabanlı duyarlılık tahmininin klinik faydasını net biçimde ortaya koymuştur (Gordon ve ark., 2014). Proteomik ve proteogenomik, direnç mekanizmalarının doğrulanmasında belirleyici olup genomik ve fenotipik verilerin bağlanmasını güçlendirmektedir (Foudraïne ve ark., 2021). WGS, metagenomik ve makine öğrenimi yaklaşımlarının birleşimi duyarlılık takibini destekleyen güçlü öngörü modelleri sunar (Humphries ve ark., 2023; Jia ve ark., 2025).

Direnç mekanizmalarının çok katmanlı ve bağlama bağımlı yapısı, deneysel yaklaşımların bütüncül kullanımını zorunlu kılmaktadır. PCR ve qPCR bilinen belirleyicilerin hızlı tespiti için önemini korurken, WGS ve metagenomik daha geniş ve evrime duyarlı analizler sunmaktadır. Proteomik ve proteogenomik ifade edilen direnç belirleyicilerinin işlevsel doğrulamasına olanak sağlarken, enzim kinetiği mekanistik içgörüler sunar. Çoklu omik yaklaşımlar sistem düzeyinde anlayış oluşturarak tedavi stratejilerinin yönlendirilmesinde kritik rol oynar. Literatür genel olarak tek düzeyli analizlerden çoklu omik entegrasyonuna doğru

ilerlemenin gerekliliğini vurgulamakta ve bu yaklaşımın *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *M. tuberculosis* gibi türlerdeki ampirik bulgularla doğrulandığını göstermektedir (Stoesser ve ark., 2013; Humphries ve ark., 2023; Gordon ve ark., 2014; Foudraine ve ark., 2021; Wan ve ark., 2023).

Gelecek Perspektifler

Antimikrobiyal direnç alanında geleceğe yönelik değerlendirmeler, hem yeni ortaya çıkan direnç genlerinin biyokimyasal temelleri hem de ekolojik süreçlerin şekillendirdiği direnç dinamikleri tarafından yönlendirilmektedir. Bu bölümde, klinik açıdan önem kazanan yeni direnç belirleyicileri, yeni antibiyotik hedeflerinin biyokimyasal dayanakları ve mikrobiyal ekoloji çerçevesinde AMR'nin geleceğine ilişkin öngörüler bütüncül bir yaklaşımla ele alınmaktadır.

Yeni Direnç Mekanizmaları (mcr, NDM, OXA vb.)

Güncel direnç ortamı, geleneksel beta-laktamaz ailelerinin ötesine geçen plazmid aracılı belirleyicilerin yayılımıyla giderek daha karmaşık bir h l almaktadır. GSBL yayılımına sıklıkla florokinolon, aminoglikozit ve diğer antibiyotik sınıflarına karşı direnç genlerinin eş zamanlı aktarımı eşlik etmekte; bu durum çoklu ilaç direncini artırmakta ve klinik tedavi seçeneklerini sınırlandırmaktadır (Poulou ve ark., 2014; Rupp  ve ark., 2015). OXA tipi karbapenemazlar ve NDM gibi metallo-beta-laktamazlar, gram-negatif patojenlerde karbapenem kullanımını tehdit eden en önemli enzim grupları arasında yer almakta olup, bölgesel çalışmalar bu genlerin coğrafi olarak değişken biçimde ortaya çıktığını göstermektedir (Zalegh ve ark., 2023; Bougouizi ve ark., 2024). Bu belirleyicilerin plazmid aracılı aktarımı, *Enterobacterales* içinde hızlı yayılımı desteklemekte ve sıklıkla ek direnç genleriyle birlikte bulunarak tedavi başarısını daha da zorlaştırmaktadır (Zalegh ve ark., 2023; Gupta ve ark., 2018).

Plazmid aracılı mcr genlerinin neden olduğu kolistin direncinin, *Klebsiella pneumoniae*'de KPC ve SHV-5 gibi karbapenemazlarla birlikte görölme sıklığının artması, son çare ilaçlara karşı gelişen direncin ulaştığı kritik düzeyi göstermektedir (Savov ve ark., 2017). Direnç belirleyicilerinin bu tür eş zamanlı yayılımı, yeni direnç kombinasyonlarının tespit edilebilmesi için hassas ve sürekli moleküler gözetimin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca yüksek çözünürlüklü metagenomik çalışmalar, çevresel rezervuarların nadir veya kültürlenemeyen AMR genlerini barındırdığını ve yatay gen transferinin ekosistemler arasında nasıl şekillendiğini göstermekte; bu bulgular, direnç mekanizmalarının klinik alana taşınmadan önce öngörölmesinin önemini vurgulamaktadır (Noyes ve ark., 2017).

Yeni Antibiyotik Hedeflerinin Biyokimyasal Temeli

Bakteriyel zarf ve membran bütünlüğü hem içsel hem de edinilmiş direnç için merkezi bir belirleyici olarak ortaya çıkmakta; bu nedenle zarf homeostazına etki eden yeni antibiyotik sınıflarının geliştirilmesi önemli bir yaklaşım hâline gelmektedir. Membran biyofiziğine yönelik hesaplamalı incelemeler, membran geçirgenliğinin hedeflenmesinin dirençli suşlarda duyarlılığı artırabileceğini göstermekte ve zarf bütünlüğünü bozan yeni ajanlar için biyokimyasal bir temel sunmaktadır (Matamoros-Recio ve ark., 2021; Bharathi & Lee, 2024).

Genom yapısında bulunan G-dörtlü (G4) yapıları gibi alternatif hedeflerin keşfi, klasik enzimatik hedeflerin ötesine geçerek ilaç geliştirmede yeni bir alan açmaktadır. G4 yapılarının düzenleyici elementler olarak işlev görmesi, bu motifleri stabilize eden veya bozan bileşiklerin dirençli patojenlerde replikasyon ve transkripsiyonu engelleyebileceğini göstermekte ve genom mimarisini hedefleyen bir biyokimyasal strateji sunmaktadır (Ciacco ve ark., 2024).

Direnç belirleyicilerinin yapısal ve mekanistik özelliklerine dayanan biyokimyasal hedefleme, özellikle OXA ve NDM gibi karbapenemazları inhibe eden adjuvanlar veya klasik antibiyotiklerin porin aracılı girişini geri kazandıran bileşiklerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. GSBL'ler, AmpC enzimleri, porin kaybı ve karbapenemazlar arasındaki etkileşimlerin karmaşıklığı, çoklu direnç fenotiplerinin üstesinden gelmek için çok hedefli biyokimyasal yaklaşımların gerekliliğini desteklemektedir (Gupta ve ark., 2018).

Mikrobiyal Ekoloji ve Biyokimya Açısından AMR'nin Geleceği

Antibiyotik kullanımı, yalnızca klinik izolasyonları değil, toprak, su ve insan-hayvan mikrobiyomlarını içeren geniş ekolojik ağları etkileyerek dirençli popülasyonların seçiminde belirleyici rol oynamaktadır. *Vibrio cholerae* gibi patojenlerde gözlenen genomik esneklik, hareketli elementlerin ve plazmitlerin ekosistem içinde direnç gen akışını nasıl yönlendirdiğini ve seçici baskılar altında genomik uyum stratejilerinin nasıl geliştiğini göstermektedir (Verma ve ark., 2019). Direncin ekolojik bağlamı, AMR'nin yalnızca klinik süreçlerle sınırlı olmadığını, aynı zamanda çevresel girdilere karşı evrimsel yanıt gösteren bir mikrobiyal ekosistem özelliği olduğunu ortaya koymaktadır.

Etkili gözetim sistemlerinin ekolojik ve evrimsel bağlamı dikkate alması gerekmektedir. Karbapeneme dirençli *Enterobacterales* (CRE) ve GSBL üreten bakterilerin yayılımı, plazmid aracılı beta-laktamazların rolüyle şekillendiğinden, hızlı ve genotip bilgisi tanısal yaklaşımlar tedavi ve kontrol stratejilerini doğrudan etkilemektedir (Zalegh ve ark., 2023; Poulou ve ark., 2014; Kelly ve ark., 2017). Fenotipik testlerin genotipleme yöntemleriyle birlikte uygulanması, klinik karar alma süreçlerinde eş direnç modellerinin daha doğru değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

Ekolojik olarak bilgilendirilmiş müdahaleler, direnç seçilimini azaltmak amacıyla antibiyotik dışı stratejilere yönelimi desteklemektedir. Zarf hedefli veya G4 odaklı yeni ajanlar gibi yeni antimikrobiyallerin geliştirilmesi, seçici baskıların azaltılmasına katkı sağlayabilir. Hesaplamalı modelleme ve ilaç yeniden konumlandırma, mevcut moleküllerin alternatif hedeflere yönlendirilmesini sağlayarak terapötik seçenekleri genişletmektedir (Tarin-Pell ve ark., 2025; Cozma ve ark., 2018). Mikrobiyom temelli yaklaşımlar ve çevresel iyileştirme uygulamaları ise direnç rezervuarlarının azaltılmasına yönelik tamamlayıcı stratejiler sunmaktadır.

Ekolojik modelleme ve metagenomik verilerin bütünleştirilmesi, klinik açıdan önemli direnç belirleyicilerinin hangi ortamlarda ortaya çıkabileceğinin öngörülmesine ve gözetim önceliklerinin belirlenmesine katkı sağlayabilir (Noyes ve ark., 2017). Bu bütünleştirilmiş yaklaşım, küresel seyahat, iklim değişikliği ve nüfus hareketliliği gibi makro düzeydeki etkenlerle şekillenen direnç dinamiklerini anlamada da kritik olacaktır.

Enterobacterales ve diğer gram-negatif bakterilerde mcr, NDM, OXA ve ilişkili belirleyicilerin birlikte bulunması, son basamak tedaviler açısından artan zorluklara işaret etmekte ve klonal yayılımı önlemek için sağlam gözetim, hızlı moleküler tanı ve bölgeye özgü epidemiyolojik bilginin gerekliliğini ortaya koymaktadır (Zalegh ve ark., 2023; Gupta ve ark., 2018; Savov ve ark., 2017; Noyes ve ark., 2017). Bu bulgular, yerel direnç ekolojilerini dikkate alan enfeksiyon kontrolü ve antibiyotik yönetimi yaklaşımlarının önemini desteklemektedir.

Biyokimyasal düzeyde zarf ve membran hedefleri, G4 yapıları gibi geleneksel olmayan hedeflerle birlikte, çoklu ilaç direncini aşmak için umut vaat eden stratejiler sunmaktadır. Zarf bozulması, porin modülasyonu veya efluks inhibisyonu gibi

süreçleri etkileyen ajanların tasarımı, özellikle kesin genotip verilerinin rehberliğinde uygulandığında dirençli suşlara karşı etkili olabilir (Matamoros-Recio ve ark., 2021; Ciaco ve ark., 2024).

Son olarak, ekolojik olarak bilgilendirilmiş çok katmanlı stratejiler—yönetim, gözetim, yeni hedef keşfi ve hesaplamalı ilaç geliştirme yaklaşımlarını bir araya getirerek—AMR yönetiminin yeni dönemini şekillendirecektir. Direnç genlerinin habitatlar arasında nasıl yayıldığıнын ve mikrobiyal toplulukların seçici baskılara nasıl yanıt verdiğiнын anlaşılması, ortaya çıkan tehditlere proaktif yaklaşımların geliştirilmesine olanak tanımaktadır (Verma ve ark., 2019; Noyes ve ark., 2017; Tarin-Pelló ve ark., 2025; Cozma ve ark., 2018).

Kaynakça

Aldred, K. J., Breland, E. J., McPherson, S. A., Turnbough, C. L., Kerns, R. J., & Osheroﬀ, N. (2014). *Bacillus anthracis grlA V96A topoisomerase IV, a quinolone resistance mutation that does not aﬀect the water–metal ion bridge*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 58(12), 7182–7187. <https://doi.org/10.1128/AAC.03734-14>

Aminov, R. (2011). *Horizontal gene exchange in environmental microbiota*. Frontiers in Microbiology, 2. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00158>

Angelis, G. D., Giacomo, P. D., Posteraro, B., Sanguinetti, M., & Tumbarello, M. (2020). *Molecular mechanisms, epidemiology, and clinical importance of β -lactam resistance in Enterobacteriaceae*. International Journal of Molecular Sciences, 21(14), 5090. <https://doi.org/10.3390/ijms21145090>

Anes, J., McCusker, M. P., Fanning, S., & Martins, M. (2015). *The ins and outs of RND eﬄux pumps in Escherichia coli*. Frontiers in Microbiology, 6. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00587>

Aogáin, M. M., Lau, K. J. X., Cai, Z., Narayana, J. K., Purbojati, R. W., Drautz-Moses, D. I., ... Chotirmall, S. H. (2020). Metagenomics reveals a core macrolide resistome related to microbiota in chronic respiratory disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(3), 433–447. <https://doi.org/10.1164/rccm.201911-2202OC>

Arrieta-Ortiz, M. L., Pan, M., Kaur, A., Srinivas, V., Dash, A., Immanuel, S. R. C., ... Baliga, N. S. (2020). *Disrupting the ArcA regulatory network increases tetracycline susceptibility of tetR Escherichia coli*. <https://doi.org/10.1101/2020.08.31.275693>

Bennett, P. M. (2008). *Plasmid encoded antibiotic resistance: Acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria*. British Journal of Pharmacology, 153(S1). <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707607>

Benz, R., Schmid, A., & Hancock, R. E. W. (1985). *Ion selectivity of gram-negative bacterial porins*. Journal of Bacteriology, 162(2), 722–727. <https://doi.org/10.1128/jb.162.2.722-727.1985>

Beyer, R., Pestova, E., Millichap, J. G., Stosor, V., Noskin, G. A., & Peterson, L. R. (2000). *A convenient assay for estimating the possible involvement of efflux of fluoroquinolones*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 44(3), 798–801. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.3.798-801.2000>

Bharathi, D., & Lee, J. (2024). *Recent advances in marine-derived compounds as potent antibacterial and antifungal agents: A comprehensive review*. Marine Drugs, 22(8), 348. <https://doi.org/10.3390/md22080348>

Bougouizi, A., Chekroud, Z., Rahab, H., Boumegoura, A., & Touati, A. (2024). *Prevalence and characterization of carbapenem-resistant Enterobacterales among inpatients and outpatients in Skikda, Algeria*. The Journal of Infection in Developing Countries, 18(03), 383–390. <https://doi.org/10.3855/jidc.18263>

Braibant, M., Chevalier, J., Chaslus-Dancla, E., Pagès, J.-M., & Cloeckaert, A. (2005). *Structural and functional study of the phenicol-specific efflux pump FloR*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 49(7), 2965–2971. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.7.2965-2971.2005>

Cahill, B. K., Seeley, K., Gutel, D., & Ellis, T. N. (2015). *Klebsiella pneumoniae O-antigen loss alters outer membrane*

protein composition. Microbiological Research, 180, 1–10.
<https://doi.org/10.1016/j.micres.2015.06.012>

Chen, D., Zou, J., Chen, D., He, X., Zhang, C., Li, J., ... Qian, X. (2023). Chicken manure application alters microbial community structure and the distribution of antibiotic-resistance genes in rhizosphere soil of *Cinnamomum camphora* forests. *FEMS Microbiology Ecology*, 99(12), fiad155.
<https://doi.org/10.1093/femsec/fiad155>

Ciaco, S., Aronne, R., Fiabane, M., & Mori, M. (2024). *The rise of bacterial G-quadruplexes in current antimicrobial discovery*. ACS Omega, 9(23), 24163–24180.
<https://doi.org/10.1021/acsomega.4c01731>

Coffey, T. J., Daniels, M., McDougal, L. K., Dowson, C. G., Tenover, F. C., & Spratt, B. G. (1995). *Genetic analysis of clinical isolates of Streptococcus pneumoniae*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 39(6), 1306–1313.
<https://doi.org/10.1128/AAC.39.6.1306>

Colomer-Lluch, M., Jofre, J., & Muniesa, M. (2011). *Antibiotic resistance genes in the bacteriophage DNA fraction*. PLoS ONE, 6(3), e17549. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017549>

Cozma, A., Maciucă, I. E., Carp-Cărare, C., Rîmbu, C., Guguianu, E., Carp-Cărare, M., ... Timofte, D. (2018). *Characterisation of the resistance patterns to non beta-lactam antimicrobials in ESBL-producing Enterobacteriaceae isolated from dogs and their owners*. Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine, 75(1), 133. <https://doi.org/10.15835/buasvmcn-vm:003917>

Davies, J. (1986). *A new look at antibiotic resistance*. FEMS Microbiology Letters, 39(4), 363–371. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1986.tb01866.x>

Davies, J., & Davies, D. (2010). *Origins and evolution of antibiotic resistance*. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 74(3), 417–433. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>

D’Costa, V. M., King, C., Kalan, L., Morar, M., Sung, W. W. L., Schwarz, C., ... Wright, G. D. (2011). *Antibiotic resistance is ancient*. Nature, 477(7365), 457–461. <https://doi.org/10.1038/nature10388>

Dhokane, D., Karre, S., Kushalappa, A. C., & McCartney, C. A. (2016). *Integrated metabolo-transcriptomics reveals Fusarium head blight candidate resistance genes in wheat QTL-Fhb2*. PLoS ONE, 11(5), e0155851. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155851>

Ellsworth, E. L., Tran, T. P., Showalter, H. D., Sanchez, J. P., Watson, B. M., Stier, M. A., ... Singh, R. (2006). *3-Aminoquinazolinones as a new class of antibacterial agents*. Journal of Medicinal Chemistry, 49(22), 6435–6438. <https://doi.org/10.1021/jm0605051>

Ferenci, T., & Phan, K. (2015). *How porin heterogeneity affects antibiotic susceptibility*. Genes, 6(4), 1113–1124. <https://doi.org/10.3390/genes6041113>

Finley, R., Collignon, P., Larsson, D. G. J., McEwen, S. A., Li, X., Gaze, W. H., ... Topp, E. (2013). The scourge of antibiotic resistance: The important role of the environment. *Clinical Infectious Diseases*, 57(5), 704–710. <https://doi.org/10.1093/cid/cit355>

Foudraïne, D. E., Strepis, N., Stingl, C., ten Kate, M. T., Verbon, A., Klaassen, C. H. W., ... Dekker, L. J. M. (2021).

Exploring antimicrobial resistance to beta-lactams, aminoglycosides and fluoroquinolones in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae using proteogenomics. Scientific Reports, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91905-w>

Gordon, N. C., Price, J., Cole, K., Everitt, R. G., Morgan, M., Finney, J. W., ... Golubchik, T. (2014). Prediction of *Staphylococcus aureus* antimicrobial resistance by whole-genome sequencing. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(4), 1182–1191. <https://doi.org/10.1128/jcm.03117-13>

Gupta, V., Garg, R., Kumaraswamy, K., Datta, P., Mohi, G. K., & Chander, J. (2018). *Phenotypic and genotypic characterization of carbapenem resistance mechanisms in Klebsiella pneumoniae from blood culture specimens: A study from North India*. *Journal of Laboratory Physicians*, 10(2), 125–129. https://doi.org/10.4103/jlp.jlp_155_16

Hoek, A. H. A. M. v., Mevius, D., Guerra, B., Mullany, P., Roberts, A. P., & Aarts, H. (2011). *Acquired antibiotic resistance genes*. *Frontiers in Microbiology*, 2. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00203>

Humphries, R. M., Bragin, E., Parkhill, J., Morales, G., Schmitz, J. E., & Rhodes, P. (2023). Machine-learning model for prediction of cefepime susceptibility in *Escherichia coli* from whole-genome sequencing data. *Journal of Clinical Microbiology*, 61(3). <https://doi.org/10.1128/jcm.01431-22>

Iyer, R., Sylvester, M., Velez-Vega, C., Tommasi, R., Durand-Réville, T. F., & Miller, A. A. (2017). *Whole-cell-based assay to evaluate structure permeation relationships for carbapenem passage through the Pseudomonas aeruginosa porin OprD*. *ACS Infectious Diseases*, 3(4), 310–319. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00197>

Jia, X., Xiong, Y., Xu, Y., Chen, F., Han, P., Qu, J., ... Rao, G. (2025). Machine learning-selected minimal features drive high-accuracy rule-based antibiotic susceptibility predictions for *Staphylococcus aureus* via metagenomic sequencing. *Microbiology Spectrum*, 13(8). <https://doi.org/10.1128/spectrum.00556-25>

Jiang, X., Yang, K., Han, M., Yuan, B., Li, J., Gong, B., ... Li, J. (2020). *Outer membranes of polymyxin-resistant Acinetobacter baumannii*. *ACS Infectious Diseases*, 6(10), 2698–2708. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00330>

Jauregi, L., Epelde, L., Alkorta, I., & Garbisu, C. (2021). *Agricultural soils amended with sewage sludge*. *Frontiers in Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.666854>

Kabra, R., Chauhan, N., Kumar, A., Ingale, P., & Singh, S. (2019). *Efflux pumps and antimicrobial resistance*. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 141, 15–24. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2018.07.008>

Kelly, A. M., Mathema, B., & Larson, E. (2017). *Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the community: A scoping review*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 50(2), 127–134. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.03.012>

Krauß, J., Linden, M. v. d., Grebe, T., & Hakenbeck, R. (1996). *Penicillin-binding proteins 2x and 2b*. *Microbial Drug Resistance*, 2(2), 183–186. <https://doi.org/10.1089/mdr.1996.2.183>

Lee, A. H., Gupta, R., Nguyen, H. N., Schmitz, I. R., Siegele, D. A., & Lele, P. P. (2023). *Heterogeneous distribution of proton motive force*. *mBio*, 14(1). <https://doi.org/10.1128/mbio.02384-22>

Li, X., Plésiat, P., & Nikaido, H. (2015). The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(2), 337–418. <https://doi.org/10.1128/cmr.00117-14>

Lin, J., Zhou, D., Steitz, T. A., Polikanov, Y. S., & Gagnon, M. G. (2018). *Ribosome-targeting antibiotics*. Annual Review of Biochemistry, 87, 451–478. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-062917-011942>

Lira, F., Vaz-Moreira, I., Tamames, J., Manaia, C. M., & Martínez, J. L. (2020). Metagenomic analysis of an urban resistome before and after wastewater treatment. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65031-y>

Liu, X., & Ferenci, T. (2001). An analysis of multifactorial influences on the transcriptional control of *ompF* and *ompC* porin expression under nutrient limitation. *Microbiology*, 147(11), 2981–2989. <https://doi.org/10.1099/00221287-147-11-2981>

Lopatkin, A. J., Bening, S. C., Manson, A. L., Stokes, J., Kohanski, M. A., Badran, A. H., ... Collins, J. J. (2021). *Clinically relevant mutations in core metabolic genes*. Science, 371(6531). <https://doi.org/10.1126/science.aba0862>

Lopatkin, A. J., & Yang, J. H. (2021). *Digital insights into nucleotide metabolism*. Frontiers in Digital Health, 3. <https://doi.org/10.3389/fdgth.2021.583468>

Matamoros-Recio, A., Franco-Gonzalez, J. F., Forgione, R. E., Torres-Mozas, Á., Silipo, A., & Martín-Santamaría, S. (2021). *Understanding the antibacterial resistance: Computational explorations in bacterial membranes*. ACS Omega, 6(9), 6041–6054. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05590>

Mehta, H. H., Prater, A. G., & Shamoo, Y. (2017). *Using experimental evolution to identify druggable targets*. The Journal of Antibiotics, 71(2), 279–286. <https://doi.org/10.1038/ja.2017.108>

Modali, S. D., & Zgurskaya, H. I. (2011). The periplasmic membrane proximal domain of MacA acts as a switch in stimulation

of ATP hydrolysis by MacB transporter. *Molecular Microbiology*, 81(4), 937–951. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2011.07744.x>

Montanari, M. P., Tili, E., Cochetti, I., Mingoia, M., Manzin, A., & Varaldo, P. E. (2004). Molecular characterization of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates with reduced susceptibility to fluoroquinolones emerging in Italy. *Microbial Drug Resistance*, 10(3), 209–217. <https://doi.org/10.1089/mdr.2004.10.209>

Naas, T., Mikami, Y., Imai, T., Poirel, L., & Nordmann, P. (2001). Characterization of In53, a class 1 plasmid- and composite transposon-located integron of *Escherichia coli* which carries an unusual array of gene cassettes. *Journal of Bacteriology*, 183(1), 235–249. <https://doi.org/10.1128/JB.183.1.235-249.2001>

Naas, T., Dortet, L., & Iorga, B. I. (2016). *Structural and functional aspects of class A carbapenemases*. *Current Drug Targets*, 17(9), 1006–1028. <https://doi.org/10.2174/1389450117666160310144501>

Nandi, S., Dey, D., Srinivas, P., Dunham, C., & Conn, G. L. (2025). *Distant ribose 2'-O-methylation of 23S rRNA*. *Nucleic Acids Research*, 53(13). <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf618>

Niederweis, M., Ehrt, S., Heinz, C., Klöcker, U., Karosi, S., Swiderek, K. M., ... Benz, R. (1999). Cloning of the *mspA* gene encoding a porin from *Mycobacterium smegmatis*. *Molecular Microbiology*, 33(5), 933–945. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1999.01472.x>

Noyes, N., Weinroth, M. D., Parker, J. K., Dean, C., Lakin, S. M., Raymond, R. A., ... Morley, P. S. (2017). *Enrichment allows identification of diverse, rare elements in metagenomic resistome-virulome sequencing*. *Microbiome*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0361-8>

Ojha, S., Chatterjee, P., & Beuria, T. K. (2025). Inhibition of efflux pumps by FDA-approved drugs oxiconazole and sertaconazole restores antibiotic susceptibility in multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 69(9). <https://doi.org/10.1128/aac.00320-25>

Partridge, S. R., Tsafnat, G., Coiera, E., & Iredell, J. R. (2009). *Gene cassettes and cassette arrays*. FEMS Microbiology Reviews, 33(4), 757–784. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2009.00175.x>

Piubeli, F. (2022). *Systems biology: new insight into antibiotic resistance*. Microorganisms, 10(12), 2362. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122362>

Poulou, A., Grivakou, E., Vrioni, G., Koumaki, V., Pittaras, T., Pournaras, S., ... Tsakris, A. (2014). *Modified CLSI extended-spectrum β -lactamase (ESBL) confirmatory test for phenotypic detection of ESBLs among Enterobacteriaceae producing various β -lactamases*. Journal of Clinical Microbiology, 52(5), 1483–1489. <https://doi.org/10.1128/jcm.03361-13>

Qin, L., Wang, J., Lu, J., Yang, H., Zheng, R., Liu, Z., ... Ge, B. (2019). *A deletion in the RD105 region confers resistance to multiple drugs in Mycobacterium tuberculosis*. BMC Biology, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12915-019-0628-6>

Ruppé, É., Woerther, P.-L., & Barbier, F. (2015). *Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli*. Annals of Intensive Care, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0061-0>

Savov, E., Todorova, I., Politi, L., Trifonova, A., Borisova, M., Kioseva, E., ... Tsakris, A. (2017). *Colistin resistance in KPC-2- and SHV-5-producing Klebsiella pneumoniae clinical isolates in Bulgaria*. Chemotherapy, 62(6), 339–342. <https://doi.org/10.1159/000464275>

Sawa, T., Kooguchi, K., & Moriyama, K. (2020). *Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance*. Journal of Intensive Care, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s40560-020-0429-6>

Serio, A. W., Keepers, T. R., & Krause, K. M. (2019). *Plazomicin activity against metallo- β -lactamase producers*. Open Forum Infectious Diseases, 6(4). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz123>

Singh, H., Velamakanni, S., Deery, M. J., Howard, J. A., Wei, S. L., & van Veen, H. W. (2016). ATP-dependent substrate transport by the ABC transporter MsbA is proton-coupled. *Nature Communications*, 7, 12387. <https://doi.org/10.1038/ncomms12387>

Smith, P. A., & Romesberg, F. E. (2007). *Combating bacteria and drug resistance by inhibiting mechanisms of persistence and adaptation*. Nature Chemical Biology, 3(9), 549–556. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2007.27>

Sreekantan, A. P., Rajan, P. P., Mini, M., & Kumar, P. (2022). Multidrug efflux pumps in bacteria and efflux pump inhibitors. *Postępy Mikrobiologii – Advancements of Microbiology*. <https://doi.org/10.2478/am-2022-0009>

Stahl, C., Kubetzko, S., Kaps, I., Seeber, S., Engelhardt, H., & Niederweis, M. (2001). MspA provides the main hydrophilic pathway through the cell wall of Mycobacterium smegmatis. *Molecular Microbiology*, 40(2), 451–464. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2001.02394.x>

Stephan, J., Mailaender, C., Etienne, G., Daffé, M., & Niederweis, M. (2004). *Multidrug resistance of a porin deletion mutant*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 48(11), 4163–4170. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.11.4163-4170.2004>

Stephan, J., Bender, J., Wolschendorf, F., Hoffmann, C., Roth, E., Mailaender, C., ... Niederweis, M. (2005). The growth rate of *Mycobacterium smegmatis* depends on sufficient porin-mediated influx of nutrients. *Molecular Microbiology*, 58(3), 714–730. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2005.04878.x>

Stoesser, N., Batty, E. M., Eyre, D. W., Morgan, M., Wyllie, D., Elías, C. d. O., ... Crook, D. W. (2013). Predicting antimicrobial susceptibilities for *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates using whole genomic sequence data. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(10), 2234–2244. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt180>

Sun, S., Selmer, M., & Andersson, D. I. (2014). Resistance to β -lactam antibiotics conferred by point mutations in penicillin-binding proteins pbp3, pbp4 and pbp6 in *Salmonella enterica*. *PLoS ONE*, 9(5), e97202. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097202>

Tao, S., Chen, H., Li, N., Wang, T., & Liang, W. (2022). The spread of antibiotic resistance genes in vivo model. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2022, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2022/3348695>

Tarín-Pelló, A., Fernández-Álvarez, S., Suay-García, B., & Pérez-Gracia, M. T. (2025). *Novel antimicrobials from computational modelling and drug repositioning: Potential in silico strategies to increase therapeutic arsenal against antimicrobial resistance*. *Molecules*, 30(11), 2303. <https://doi.org/10.3390/molecules30112303>

Tiedje, J. M., Wang, F., Manaia, C. M., Virta, M., Sheng, H., Ma, L., ... Topp, E. (2019). Antibiotic resistance genes in the human-impacted environment: A one health perspective. *Pedosphere*, 29(3), 273–282. [https://doi.org/10.1016/S1002-0160\(18\)60062-1](https://doi.org/10.1016/S1002-0160(18)60062-1)

Tokuda, M., & Shintani, M. (2024). Microbial evolution through horizontal gene transfer by mobile genetic elements. *Microbial Biotechnology*, 17(1). <https://doi.org/10.1111/1751-7915.14408>

Verma, J., Bag, S., Saha, B., Kumar, P., Ghosh, T. S., Dayal, M., ... Das, B. (2019). Genomic plasticity associated with antimicrobial resistance in *Vibrio cholerae*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(13), 6226–6231. <https://doi.org/10.1073/pnas.1900141116>

Viljoen, A., Dubois, V., Girard-Misguich, F., Blaise, M., Herrmann, J., & Kremer, L. (2017). The diverse family of MmpL transporters in mycobacteria: From regulation to antimicrobial developments. *Molecular Microbiology*, 104(6), 889–904. <https://doi.org/10.1111/mmi.13675>

Vrâncianu, C. O., Popa, L. I., Bleoțu, C., & Chifiriuc, M. C. (2020). Targeting plasmids to limit acquisition and transmission of antimicrobial resistance. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00761>

Walusansa, A., Asiimwe, S., Nakavuma, J. L., Ssenku, J. E., Katuura, E., Kafeero, H. M., Aruhomukama, D., Nabatanzi, A., Anywar, G., Tugume, A. K., & Kakudidi, E. K. (2022). Antibiotic resistance in medically important bacteria isolated from commercial herbal medicines in Africa from 2000 to 2021: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 11, 11. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01054-6>

Wan, L., Hu, P., Zhang, L., Wang, Z., Fleming, J., Ni, B., ... Zhang, H. (2023). Omics analysis of *Mycobacterium tuberculosis* isolates uncovers *Rv3094c*, an ethionamide metabolism-associated gene. *Communications Biology*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04433-w>

Weigel, L. M., Anderson, G. J., Facklam, R. R., & Tenover, F. C. (2001). Genetic analyses of mutations contributing to fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(12), 3517–3523. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.12.3517-3523.2001>

Wintersdorff, C. J. H. v., Penders, J., Niekerk, J. M. v., Mills, N. D., Majumder, S., Alphen, L. B. v., ... Wolffs, P. (2016). Dissemination of antimicrobial resistance through horizontal gene transfer. *Frontiers in Microbiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00173>

Wright, G. D. (2015). *Solving the antibiotic crisis*. *ACS Infectious Diseases*, 1(2), 80–84. <https://doi.org/10.1021/id500052s>

Yelland, J. N., Bravo, J. P. K., Black, J. J., Taylor, D. W., & Johnson, A. M. (2022). *A single 2'-O-methylation of ribosomal RNA gates assembly*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.16.480697>

Yue, P., Han, B., & Zhao, Y. (2023). *Focus on the molecular mechanisms of cisplatin resistance based on multi-omics approaches*. *Molecular Omics*, 19(4), 297–307. <https://doi.org/10.1039/d2mo00220e>

Zaheer, R., Lakin, S. M., Polo, R. O., Cook, S. R., Larney, F. J., Morley, P. S., ... McAllister, T. A. (2019). Comparative diversity of microbiomes and resistomes in beef feedlots, downstream environments and urban sewage influent. *BMC Microbiology*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1548-x>

Zalegh, I., Chaoui, L., Maaloum, F., Zerouali, K., & Mhand, R. A. (2023). *Prevalence of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) phenotypes of Gram-negative bacilli isolated in clinical specimens at Centre Hospitalo-*

Universitaire (CHU) Ibn Rochd, Morocco. Pan African Medical Journal, 45. <https://doi.org/10.11604/pamj.2023.45.41.34457>

KİNOLİN TEMELLİ BİLEŞİKLERİN BİYOKİMYASAL HEDEFLERİ VE TERAPÖTİK POTANSİYELLERİ

SALİH ÖKTEN¹

Giriş

Azot içeren heterosiklik bileşikler hem doğal ürünlerde hem de biyoaktif sentetik moleküllerde yaygın olarak bulunmaları nedeniyle yeni farmasötik ajanların tasarım ve geliştirilmesinde temel bir yapı sınıfı olarak kabul edilmektedir. Bu bileşikler arasında, bir benzen halkasının piridin halkasıyla kaynaşmasıyla oluşan kinolin sistemi (benzo[b]piridin), tıbbi kimyada en önemli ve çok yönlü iskeletlerden (Şekil 1) biri olarak öne çıkmaktadır (Ökten & ark., 2020:e2000086). İlk kez Friedlieb Ferdinand Runge tarafından kömür katranından izole edilen kinolin, yüzyıllardır sıtma tedavisinde kullanılan kinin ve diğer Cinchona alkaloidlerinin temel yapısal bileşeni olarak bilinmektedir. Olağanüstü yapısal çeşitliliği, ayarlanabilir elektronik özellikleri ve kolay fonksiyonelize edilebilmesi sayesinde kinolin, modern ilaç tasarımında “ayrıcalıklı

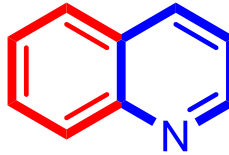
¹ Doç. Dr., Kırıkkale Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Bölümü, Orcid: 0000-0001-9656-1803

bir iskelet” (privileged scaffold) konumuna yükselmiştir (Yadav & ark, 2022:389).

Kinolin türevlerinin kaynaşık aromatik yapısı (Şekil 1), geniş biyolojik aktivite yelpazesi ve fonksiyonel modifikasyonlara yüksek uyumluluğu, bu bileşiklerin enzimler, reseptörler, nükleik asitler ve metal iyonları dahil olmak üzere çok çeşitli biyokimyasal hedeflerle etkileşim kurmasına olanak tanımaktadır. Bu nedenle kinolin temelli bileşikler; antimalaryal, antibakteriyel, antiviral, antiinflamatuvar, nöroprotektif ve özellikle antikanser ajanlar gibi farklı terapötik kategorilerde uygulama alanı bulmuştur. Nitekim klorokin ve meflokin gibi antimalaryal ilaçlar, siprofloksasin ve levofloksasin gibi antibakteriyeller, kamptotesin, neratinib ve lenvatinib gibi antikanser ajanlar ile saquinavir gibi antiviral ilaçlar (Şekil 2), fonksiyonel kinolin türevlerinden geliştirilmiş FDA onaylı moleküllere örnek teşkil etmektedir.

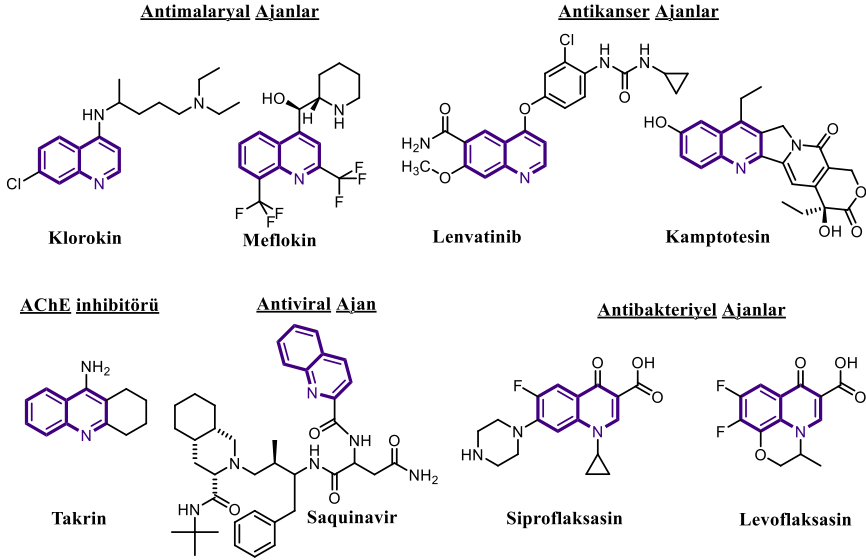
Şekil 1. Kinolin'in iskelet yapısı

Benzo[b]Piridin



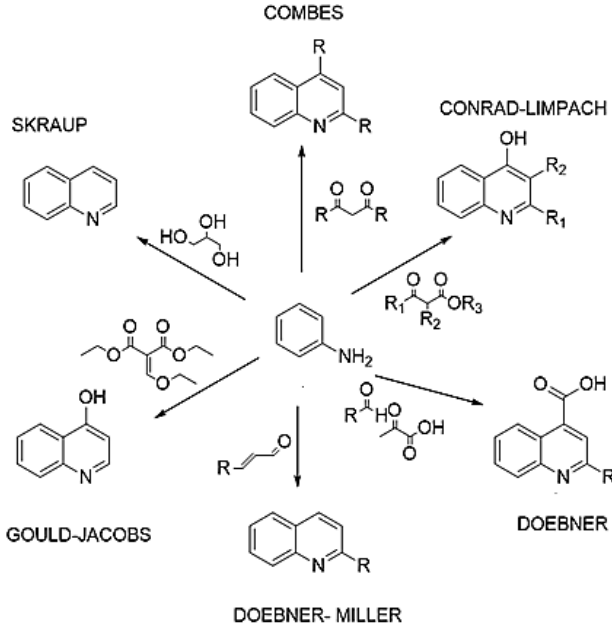
Kinolin

Şekil 2. FDA tarafından onaylı Kinolin iskeletine sahip biyoaktif ajanlar



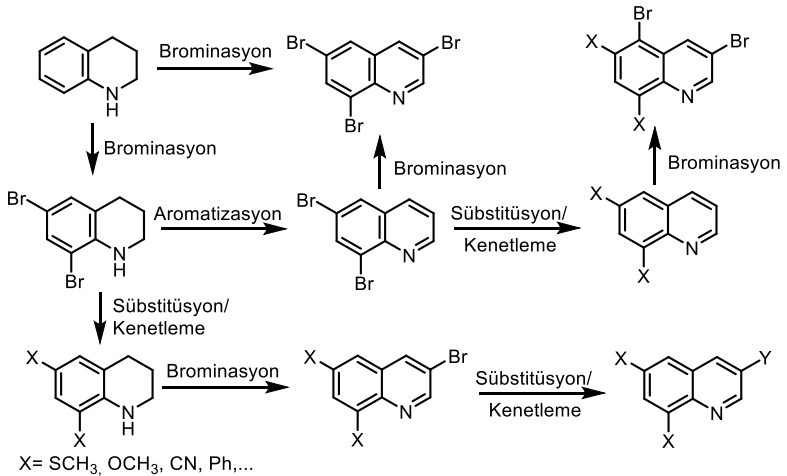
Sentetik organik kimyadaki ilerlemeler, kinolin temelli moleküllerin geliştirilmesini ve çeşitliliğini önemli ölçüde artırmıştır. Skraup, Friedländer ve Doebner–Miller reaksiyonları gibi klasik halkalaşma yöntemleri (Şekil 3); oksidatif anülasyon, C–H aktivasyonu, fotokataliz ve metal içermeyen yeşil sentez süreçleri gibi modern ve sürdürülebilir stratejilerle tamamlanmıştır (Çakmak & Ökten, 2021:124). Bu yöntemler, özellikle C-2, C-4 ve C-8 gibi kimyasal olarak zor pozisyonlarda regioselektif işlemeleşmeyi mümkün kılarak ilaç keşfi için erişilebilir kimyasal uzayı genişletmektedir. Son yıllardaki çalışmalar, geçiş metali katalizli C–H aktivasyonu ve kontrollü halojenasyon tekniklerinin, kinolin türevlerinin yapısal çeşitliliğini (Şekil 4), biyolojik etkinliğini ve farmakolojik uygulanabilirliğini önemli ölçüde geliştirdiğini göstermektedir (Çakmak & ark., 2025:e70120).

Şekil 3. Kinolin türevlerinin sentezinde klasik halkalaşma yöntemleri



Kaynak: Çakmak & Ökten, 2021:124

Şekil 4. Halojenasyon teknikleriyle yapısal çeşitlilik sunan kinolin türevleri

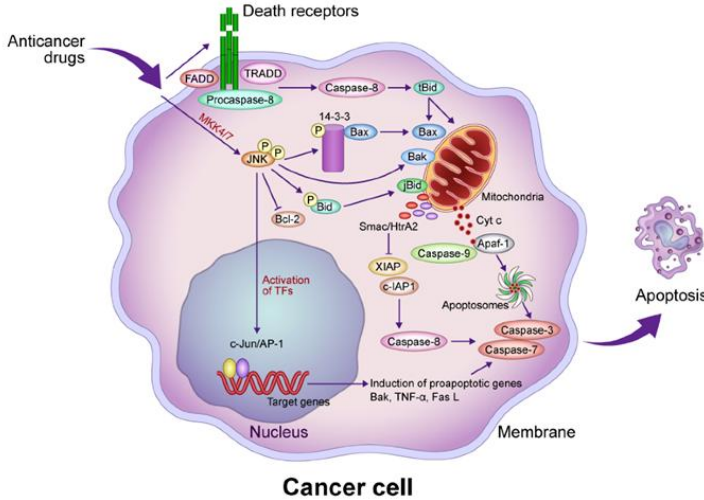


Kinolin temelli bileşiklerin terapötik değerin merkezinde, spesifik biyokimyasal hedefleri modüle etme kapasiteleri yer almaktadır. Tarihsel olarak antimalaryal ajanlar içinde kritik bir rol oynayan kinolin türevlerinin, güncel araştırmalarda bakterilerde ve kanser hücrelerinde DNA giraz ve topoizomera gibi hayati enzimleri inhibe ettiği; Plasmodium türlerinde hem detoksifikasyon süreçlerini bozduğu, ayrıca onkogenik sinyal yollarında görev yapan protein kinazları (örneğin EGFR, c-MET, VEGFR) seçici olarak baskıladığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, bazı kinolin türevleri mitokondriyal sinyal yollarını modüle ederek hücrel apoptoz süreçlerini etkilemektedir. Özellikle son beş yılda yayımlanan çalışmalar, ilaç direncinin üstesinden gelebilen, yüksek derecede seçici ve güçlü antikanser ajanların geliştirilmesinde kinolin temelli moleküllerin stratejik önemini vurgulamaktadır (Chavan & ark., 2025:e202500851; Sultan & ark., 2025:e202500279).

Etki Mekanizmaları ve Biyokimyasal Hedefleri

Kinolin halka sistemi, tıbbi kimyada ilaç keşif ve geliştirme çalışmalarında “ayrıcılık farmakofor” (privileged scaffold) olarak tanımlanan en önemli heterosiklik yapılardan biridir. Aromatik ve düzlemsel yapısı, proton kabul edebilen heteroatom içermesi ve çok yönlü fonksiyonelleştirme olanakları sayesinde kinolin türevleri; protein kinazlar, topoizomera, DNA, mikrotübüller, metalloproteinler ve epigenetik düzenleyiciler gibi çok sayıda biyomoleküler hedefle etkin biçimde etkileşime girebilmektedir (Yadav & ark., 2022:389). Bu bileşiklerin terapötik etkileri çoğunlukla özgül proteinlerin inhibisyonu veya temel hücrel süreçlerin modülasyonu yoluyla ortaya çıkmaktadır (Sultan & ark., 2025:e202500279).

Şekil 5. Kanser ilaçlarının tetiklediği yaygın içsel ve dışsal apoptoz sinyal yolları



Kaynak: Kim, Kin, & Beck, 2024:984.

Kinolin temelli bileşikler, kanser hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonunu baskılamak amacıyla birden fazla sinyal yolunu eş zamanlı olarak hedefleyebilen çok hedefli (multi-target) etki profilleri sunmaktadır. Bu kapsamda protein kinaz inhibisyonu, DNA interkalasyonu ve topoizomerez baskılanması, mikrotübül polimerizasyonunun engellenmesi, mitokondriyal apoptozun tetiklenmesi, oksidatif stresin artırılması ve DNA metiltransferaz (DNMT) inhibisyonu gibi temel mekanizmalar öne çıkmaktadır.

Protein kinazlar, hücre proliferasyonu, metastaz, anjiyogenez ve apoptoz gibi yaşamsal sinyal iletim yollarının düzenlenmesinde merkezi rol oynayan enzimlerdir. Kanser hücrelerinde EGFR, VEGFR, PI3K/Akt ve CDK gibi kinazların aşırı aktivasyonu, kontrolsüz hücre büyümesine ve tümör progresyonuna yol açmaktadır. Kinolin türevleri, bu enzimlerin ATP bağlanma bölgelerine yerleşerek yarışmalı inhibitörler olarak etki göstermektedir. Özellikle kinolin halkasında bulunan azot atomu,

kinazların menteşe bölgesindeki (hinge region) amino asit kalıntılarıyla kritik hidrojen bağları oluşturarak enzimin katalitik aktivitesini bloke etmektedir. Bunun yanı sıra kinolin iskeletinin C-4, C-6 ve C-7 pozisyonlarındaki uygun sübstitüentler, hidrofobik cepleri doldurarak inhibitör seçiciliğini artırmakta; elektron çekici gruplar ise kinaz–ligand etkileşimini stabilize ederek biyolojik etkinliği güçlendirmektedir (Chavan & ark., 2025:e202500851).

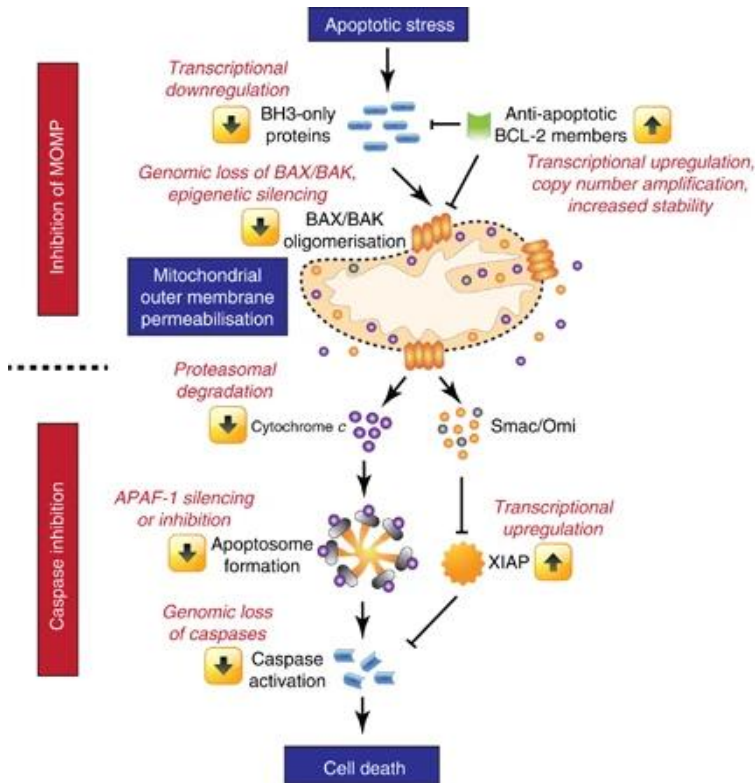
Bu bağlamda öne çıkan kinaz hedefleri arasında EGFR, VEGFR ile c-MET ve AXL kinazları yer almaktadır. Kinolin türevleri, EGFR'nin hücre içi tirozin kinaz domenini inhibe ederek RAS/RAF/MEK/ERK sinyal yolunu baskılamakta ve tümör büyümesini durdurmaktadır. Benzer şekilde VEGFR inhibisyonu, tümör anjiyogenezinin engellenmesine yol açmakta olup lenvatinib ve cabozantinib gibi kinolin türevleri bu mekanizma üzerinden klinik etki göstermektedir. c-MET ve AXL kinazlarının inhibisyonu ise metastatik potansiyelin ve ilaç direncinin azalmasıyla ilişkilendirilmektedir.

Kinolin halkasının düzlemsel aromatik yapısı, DNA baz çiftleri arasına interkale olmasına olanak tanımakta ve bu durum DNA replikasyonu ile transkripsiyon süreçlerini bozarak hücre döngüsünün durmasına neden olmaktadır. Kamptotesin ve türevleri, topoizomeraz I–DNA kompleksini stabilize ederek geri dönüşü olmayan DNA zincir kırıklarına yol açmakta ve hücreyi apoptoza sürüklemektedir (Kumar, Puri & Abbot, 2025:944). Ayrıca bazı sentetik kinolin türevlerinin topoizomeraz II'yi hedefleyerek hücre bölünmesini G2/M fazında durdurduğu rapor edilmiştir.

Bununla birlikte kinolin türevleri, mitokondriyal fonksiyonları bozarak veya reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak hücrel redoks dengesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu süreçte sitokrom c salınımı tetiklenmekte ve kaspaz-9 aracılığıyla kaspaz-3/7 aktivasyonu gerçekleşerek

mitokondriyal apoptoz yolları aktive edilmektedir (Şekil 6). Apoptotik stresler, BH3-only (sadece BH3 içeren) proteinlerin birikimini teşvik eder; bu durum BAX/BAK oligomerizasyonuna, MOMP'a (Mitokondriyal Dış Zar Geçirgenleşmesi) ve zarlar arası boşluk proteinlerinin salınmasına yol açar. Sitokrom c, kaspaz aktivasyonu ve apoptoz ile sonuçlanan apoptozom oluşumuna neden olur. Smac ve Omi, bir kaspaz inhibitörü olan XIAP'ı etkisizleştirir (Şekil 6). Ayrıca bazı kinolin türevlerinin p53 gibi tümör baskılayıcı proteinlerin aktivasyonunu desteklediği de bildirilmektedir (Chavan & ark., 2025:e202500851).

Şekil 6. Mitokondriyal apoptozun gerçekleşmesi ve kaçış mekanizmaları.



Kaynak: Lopez & Tait, 2015.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, kinolin–kalkon hibritlerinin β -tblin ile etkileşime girerek kolşisin bağlanma bölgesine yakın alanlarda mikrotübül polimerizasyonunu engellediğini ortaya koymuştur. Bu etkileşim, mitotik iç oluşumunun bozulmasına, hücre döngüsünün M fazında durmasına ve kaspaz bağımlı hücre ölümüyle sonuçlanan mitotik arrest oluşmasına neden olmaktadır (Chavan & ark., 2025:e202500851).

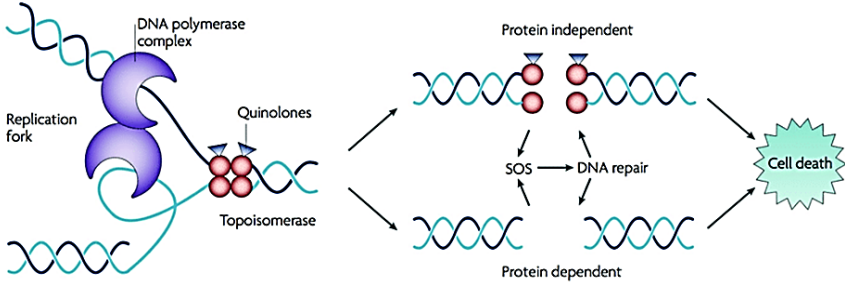
Epigenetik düzenleme mekanizmaları, kanser hücrelerinde gen ekspresyonunun susturulması ve tümör baskılayıcı yolakların inaktivasyonu açısından kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda bazı kinolin türevlerinin DNMT1 inhibitörleri olarak davrandığı ve DNA hipometilasyonu oluşturarak tümör baskılayıcı genlerin yeniden ekspresyonunu sağladığı rapor edilmiştir (Yadav & ark, 2022:389).

Kinolin türevlerinin terapötik potansiyeli yalnızca antikanser alanıyla sınırlı değildir. Antimalaryal tedavide kullanılan klorokin ve kinin gibi kinolinler, Plasmodium falciparum'un hemoglobin sindirim sürecini hedeflemektedir. Parazit tarafından açığa çıkarılan toksik ferriprotoporfirin IX (hem), normalde hemozoin formuna dönüştürülerek detoksifiye edilirken, kinolinler parazitin asidik sindirim kofulunda birikerek serbest hem ile π – π istiflenme yoluyla kompleks oluşturmakta ve hemozoin biyokristalizasyonunu engellemektedir (Egan & ark., 1994:61). Bu süreç, oksidatif stres artışı ve membran hasarı yoluyla parazitin ölümüne neden olmaktadır.

Antibakteriyel kinolinler, özellikle florokinolonlar, bakteriyel DNA replikasyonu için hayati öneme sahip topoizomeraz II (DNA giraz) ve topoizomeraz IV enzimlerini hedeflemektedir. DNA giraz Gram-negatif bakterilerde birincil hedef olup süper sarmal oluşumunun engellenmesiyle DNA sentezi durdurulmaktadır. Topoizomeraz IV ise Gram-pozitif bakterilerde yavru kromozomların ayrılmasında kritik rol oynamakta ve inhibisyonu

hücre bölünmesini engellemektedir (Şekil 7). Ayrıca yeni nesil kinolin türevlerinden bedakuilinin, Mycobacterium tuberculosis'te ATP sentaz enzimini inhibe ederek hücresel enerji üretimini durdurduğu bildirilmiştir.

Şekil 7. Kinolon antibiyotiklerinin etki mekanizması.



Kaynak: Verch`ere. 2014.

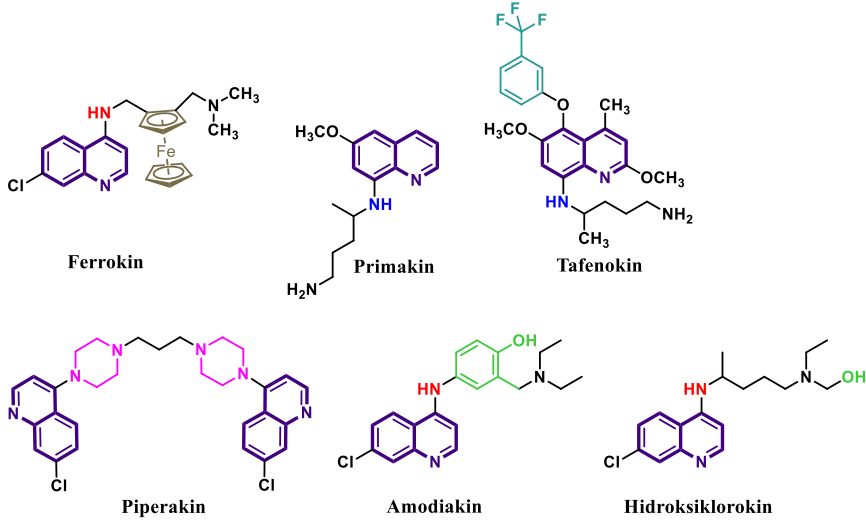
Son olarak kinolin iskeletini içeren aminoakridin türevleri, özellikle takrin, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Alzheimer hastalığında kinolin türevleri, asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BuChE) enzimlerini inhibe ederek sinaptik asetilkolin düzeylerini artırmaktadır (Ökten & ark., 2019:268). Bunun yanı sıra klioquinol gibi bazı türevler, bakır ve çinko iyonlarını şelatlayarak ederek metal kaynaklı β -amiloid plak oluşumunu ve buna bağlı oksidatif stresi azaltmakta, böylece nöroprotektif etki göstermektedir.

Kinolin Türevlerinin Antimalaryal Terapötik Uygulamaları

Kinolin çekirdeği (quinoline scaffold), antimalaryal ilaç keşfinin tarihsel süreçteki en köklü ve farmakolojik açıdan en sağlam temellerinden biridir. Cinchona alkaloidlerinin uzun yıllar boyunca sıtma tedavisinde etkin biçimde kullanılması, antimalaryal aktivitenin merkezinde yer alan kinolin iskeletinin tıbbi kimyada bir "ayrıcalıklı iskelet" (privileged scaffold) olduğu gerçeğini kanıtlamıştır. Bu heterosiklik yapı; Plasmodium türlerine karşı

geliştirilen 4-aminokinolin (klorokin, hidroksiklorokin, amodiakin) ve 8-aminokinolin (primakin, tafenokin) sınıfları ile diğer klinik aday moleküllerin tasarımına zemin hazırlamış, modern sentetik antimalaryaların yapısal omurgası olmuştur.

Şekil 8. Kinolin iskeletine sahip antimalaryal ilaçlar

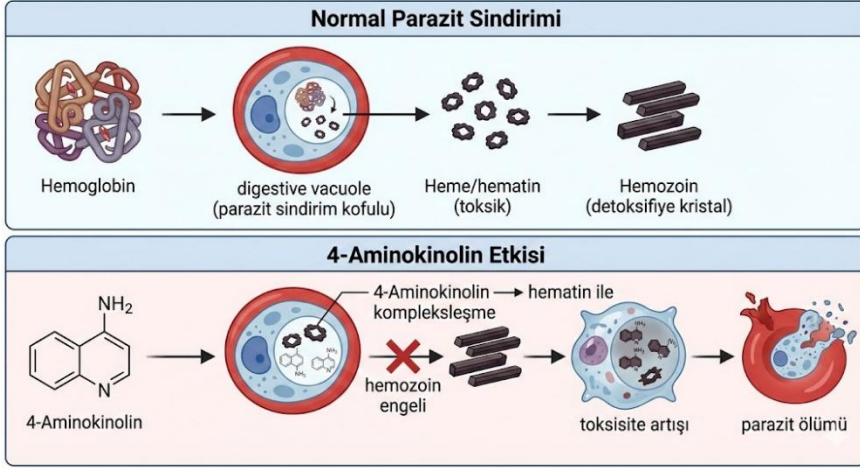


Egan ve ekibinin çalışmaları, klorokin benzeri ajanların antimalaryal aktivitesinin, kinolin halkası ile serbest hemin (ferriprotoporfirin IX) arasında kurulan π - π istiflenme (stacking) etkileşimleriyle doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir (Egan, Ross & Adams, 1994:54). Bu etkileşim, ilaç-hem kompleksinin oluşumunda kilit rol oynamaktadır.

Sınıfın prototipi olan klorokin (CQ) ve daha yeni nesil bir ajan olan piperakin (piperazine), zayıf bazik karakterleri sayesinde parazitin asidik sindirim kofulunda ($\text{pH} \approx 5.0$ – 5.5) "iyon tuzağı" mekanizmasıyla seçici biçimde birikmektedir. Bu asidik ortamda ilaçlar, parazitin hemoglobin sindirimi sonucu açığa çıkan ve kendisi için toksik olan serbest hem molekülünün biyokristalizasyon yoluyla inert hemozoin kristallerine dönüştürülmesini engeller. Hemozoin

oluşumunun baskılanması, serbest hem ve hem-ilacı kompleksi artışına neden olur; bu birikim ise membran lipid peroksidasyonunu ve oksidatif hasarı tetikleyerek parazitin ölmesine yol açar (Şekil 9) (Fidock & ark., 2000:861; Davis & ark., 2005:75).

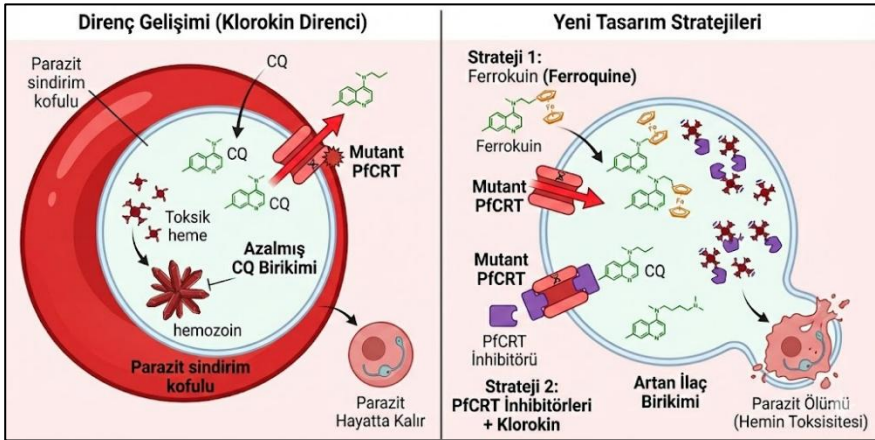
Şekil 9. Piperakin molekülünün hemozoin kristallerinin (biyokristalizasyon) oluşumunu engellemesi



8-Aminokinolin sınıfında yer alan primakin ve tafenokin, özellikle *Plasmodium vivax* enfeksiyonlarında relapsın (nüks) önlenmesi ve radikal kür sağlanması açısından klinik bir zorunluluktur. 4-Aminokinolinlerin aksine bu ajanlar, parazitin karaciğer evrelerini hedeflemekte ve karaciğerde latent (uyku) halde bulunan hipnozoitlerin eradikasyonunda temel tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da literatürde, bu bileşiklerin CYP2D6 aracılığıyla metabolize edildikten sonra reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini artırarak ve parazitin mitokondriyal fonksiyonlarını baskılayarak letal etki gösterdiğini bildirmektedir. Ayrıca gametositler üzerindeki etkileri sayesinde bulaş zincirinin kırılmasında kritik rol oynarlar (Baird, 2019:10).

Kinolinmetanol (aril-amino alkol) sınıfına dâhil edilen kinin ve sentetik analogu meflokin, kan şizontosidi olarak etki gösteren diğer önemli ajanlardır. Meflokinin etki mekanizmasının, hem metabolizmasının bozulmasının yanı sıra parazitteki endositoz süreçlerinin inhibisyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Klorokin direnci ile en güçlü ilişkilendirilen moleküler belirleyici, Plasmodium falciparum klorokin direnç taşıyıcı (PfCRT) genindeki K76T mutasyonudur. Bu mutasyon, ilacın sindirim kofulundan dışarı pompalanmasını kolaylaştırarak koful içi etkin konsantrasyonu düşürmekte ve klinik yanıtı zayıflatmaktadır (Şekil 10). Bu direnci aşmak amacıyla geliştirilen ferrokin, klorokin yapısına ferrosen biriminin eklenmesiyle elde edilmiştir. Ferrosen grubu, bileşiğin lipofilisitesini ve etkileşim profilini değiştirerek PfCRT aracılı dışa atılımı azaltmakta, böylece dirençli suşlara karşı antimalaryal etkinliği korumaktadır (Dubar & ark., 2008:2900).

Şekil 10. Direnç Gelişimi PfCRT ile ilişkili azaltılmış etkinlik ve yeni stratejiler

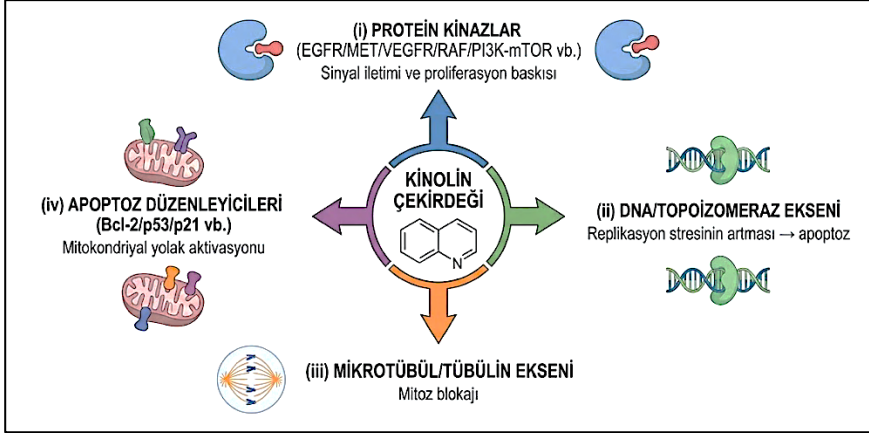


Kinolin Türevlerinin Antikanser Terapötik Uygulamaları: Yapısal Özellikler ve Güncel Yaklaşımlar

Kinolin çekirdeği, heteroaromatik ve modifikasyona elverişli yapısı sayesinde antikanser ilaç keşfinde öne çıkan “ayrıcıklı bir iskelet” (privileged scaffold) olarak kabul edilmektedir. Halkada farklı pozisyonlara yapılabilen süstitüsyonlar; elektronik özellikleri, hücre membranı permeabilitesini, metabolik stabiliteyi ve hedef seçiciliğini anlamlı biçimde değiştirebilir. Nitekim son yıllardaki çalışmalar, kinolin omurgasının yeni antitümör moleküller için güçlü bir başlangıç noktası olduğunu; özellikle kinaz inhibitörleri ve çoklu hedefli (multi-target) hibrit tasarımlar yönünde hızlanan bir literatüre temel oluşturduğunu göstermektedir (Köprülü & ark., 2021:84; Costa & ark., 2020:115511).

Bu geniş “kimyasal alanın” en önemli avantajı, kanser biyolojisinin merkezî düğümlerini hedefleyen farklı farmakolojik profillerin aynı iskelet üzerinde inşa edilebilmesidir. Kinolin türevleri; kinazlar (EGFR/MET/VEGFR/RAF/PI3K–mTOR ekseni), DNA/topoizomerazlar, mikrotübül dinamiği ve apoptoz düzenleyicileri gibi kritik yollara müdahale eden moleküllerin geliştirilmesine olanak tanır. Kinolin halkasının düzlemselliği ve heteroatom düzeni, DNA ile etkileşimi ve protein/enzim bağlanmasını kolaylaştırırken; uygun substituent seçimiyle topoizomeraz hedeflemesi, mitokondriyal etkiler veya kinaz “hinge” bölgesine bağlanma gibi mekanizmalar (Şekil 11) rasyonel biçimde yönlendirilebilir. Bu çerçevede, kinolin türevlerinin farklı tümör modellerinde antiproliferatif etkinlik gösterdiği çeşitli çalışmalarla rapor edilmiştir (Köprülü & ark., 2021:84; Sedici & ark., 2008:2121).

Şekil 11. Kinolin çekirdeğinin kanser hücrelerinde etki mekanizmaları



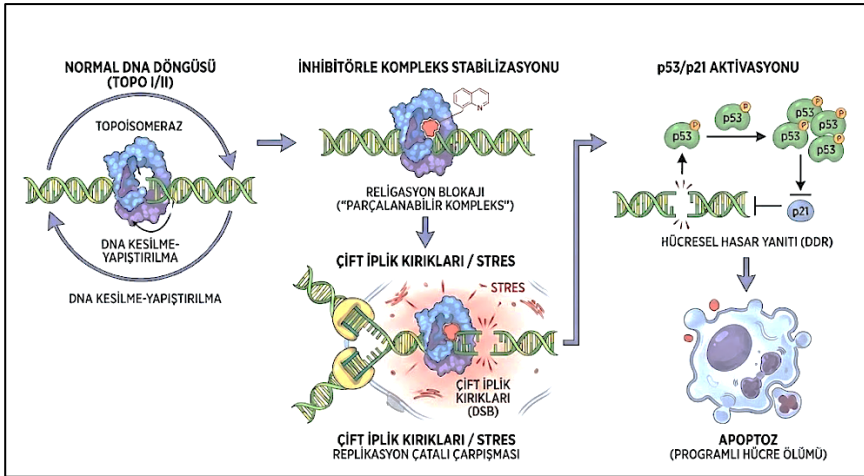
Kanser biyolojisinde hedef spektrumunun genişlemesi (RTK'lar, serin/treonin kinazlar, DNA-hasar yanıtı, hücre döngüsü kontrolü, apoptoz ve anjiyogenez) tek hedefli yaklaşımların yanı sıra çoklu hedefli veya kombinasyonlara uyumlu iskeletlerin önemini artırmıştır. Kinolin çekirdeğinin aromatik/planar doğası, halka azotu üzerinden kritik hidrojen bağı etkileşimleri kurabilmesi ve özellikle kinazların ATP bağlanma bölgesindeki “hinge” bölgesine yerleşmeye uygun geometrisi, kinaz inhibitörü tasarımı (Şekil 11) sık tekrarlanan bir gerekçe olarak öne çıkmaktadır.

Kinolin kimyasının antikanser ilaç tasarımıadaki merkezi rolü, tarihsel olarak Cinchona alkaloidlerinden (kinin/kinidin) gelen miras ve topoizomerez ekseninde gelişen doğal ürün türevleriyle desteklenmektedir. Bu bağlamda kamptotesin (camptothecin, CPT), güçlü antitümör etkinliğine karşın yüksek toksisite ve düşük çözünürlük gibi farmasötik sınırlılıkları nedeniyle doğrudan ilaç olarak kullanılamamış; ancak CPT üzerinde yürütülen yapısal optimizasyon çalışmaları klinikte yer bulan analogların geliştirilmesini mümkün kılmıştır. Modern literatür, kinolin türevlerinin yalnızca sitotoksik ajanlar değil, aynı zamanda hedefe

yönelik “akıllı ilaç” tasarımlarında çok yönlü farmakoforlar olduğunu vurgulamaktadır (Solomon & Lee, 2011:1488).

Topoizomeraz hedeflemesinde temel mekanizma, DNA replikasyonu sırasında oluşan torsiyonel stresi yöneten Topoizomeraz I/II enzimlerinin inhibisyonuna dayanır. Kinolin iskeletine sahip bileşikler, DNA–Topoizomeraz kompleksini stabilize ederek “parçalanabilir kompleks” (cleavable complex) oluşumunu artırabilir; bu durum DNA zincir kırıklarının onarımını engelleyerek özellikle S-fazında apoptotik yanıtı tetikler. Kamptotesin analogları (ör. irinotekan ve topotekan), bu mekanizmanın klinik düzeyde doğrulanmış örnekleri arasında yer alır (Pommier, 2006:789).

Şekil 12. Kamptotesin bileşiğinin Topoisomeraz enzimlerini inhibe etmesi ve apoptoz yolağını indüklemesi



İrinotekan, metastatik kolorektal kanser başta olmak üzere çeşitli endikasyonlarda kullanılan bir ön ilaçtır (prodrug) ve karaciğerde karboksilesterazlar aracılığıyla aktif metaboliti SN-38'e dönüşür. SN-38, Topoizomeraz I'in DNA'yı yeniden birleştirme (religasyon) basamağını engelleyerek DNA hasarını biriktirir; bu

birikim replikasyon çatalı ile çarpıştığında ölümcül çift zincir kırıklarına dönüşebilir. Topotekan (Şekil 13) ise özellikle over kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi endikasyonlarda kullanılan bir diğer CPT türevidir. Bu analoglarda, uygun bazik yan zincirlerin eklenmesiyle çözünürlük/farmakokinetik sorunların azaltılması hedeflenmiştir.

Son dönem çalışmaların önemli bir bölümü, kinolinlerin tirozin kinaz inhibitörü (TKI) potansiyeline odaklanmaktadır. Özellikle kinolin halkasının 4. pozisyonundaki amino grubundan yürütülen türevlendirmeler oldukça önem arz etmektedir. ATP bağlanma cebine yüksek afinite sağlayarak EGFR ve VEGFR gibi proliferasyon ve anjiyogenezele ilişkili yolların baskılanmasına imkân verebilir. Klinik uygulamada yer bulan örnekler, kinolin iskeletinin kinaz hedeflemesindeki başarısını somutlaştırmaktadır: Bosutinib, Bcr-Abl ve Src kinazlarını hedefleyen bir inhibitör olarak Philadelphia kromozomu pozitif (Ph+) kronik miyeloid lösemi tedavisinde kullanılır; Lenvatinib, VEGFR1-3/FGFR1-4/PDGFR α /KIT/RET gibi çoklu kinazları inhibe ederek başta tiroid kanseri ve hepatosellüler karsinomda endikedir; Cabozantinib (Şekil 13) ise c-MET ve VEGFR2 eksenini hedefleyerek ileri renal hücreli karsinom ve medüller tiroid kanserinde klinik karşılık bulmuştur.

Kinolin türevlerinin antitümör etkisi yalnızca DNA/kinaz hedeflemesiyle sınırlı değildir. Bazı türevlerin mitokondriyal membran potansiyelini ($\Delta\Psi_m$) düşürerek sitokrom-c salınımını tetiklediği; böylece kaspaz-9 ve kaspaz-3 üzerinden intrinsik apoptotik yolun aktive olduğu bildirilmektedir. Ek olarak, hücre döngüsünde G2/M fazında duraklama (cell cycle arrest) ve tübülün polimerizasyonunun bozulması gibi etkiler de bazı kinolin türevlerinde rapor edilmiştir (Kaur & ark., 2010:3245).

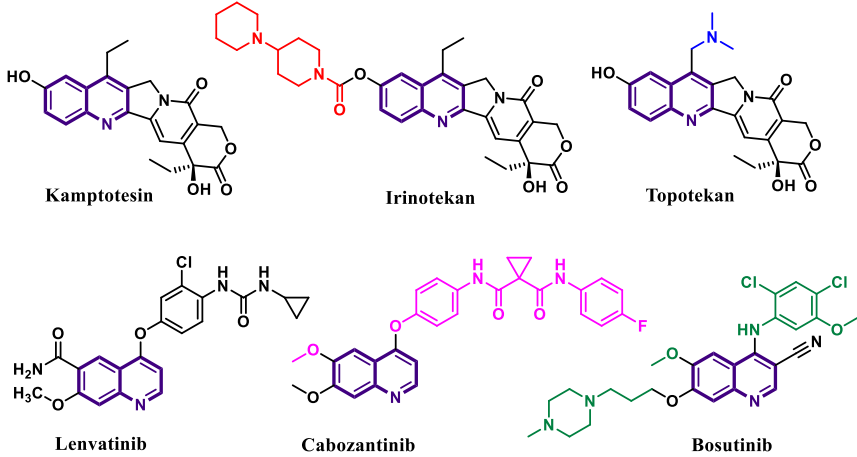
Kinolin halkasının rasyonel optimizasyonuna yönelik çalışmalar, Ökten ve arkadaşlarının bulgularıyla özellikle yapı-

aktivite ilişkisi (SAR) açısından daha sistematik bir çerçeve kazanmıştır. Bu çalışmalar, kinolin halkasının 6 ve 8. pozisyonlarındaki süstitüsyonların sterik/elektronik etkilerini tartışarak; halojen (özellikle brom) içeren türevlerde lipofilite, hedef bağlanması ve biyolojik yanıt arasındaki ilişkiyi daha görünür kılmaktadır. Tetrahidrokinolinlerin (kinolinin kısmen/tamamen hidrojene edilmiş türevleri) 6,8-dibromo örneklerinde brom atomlarının LogP'yi optimize ederek hücresel alımı artırabileceği; HeLa ve HT-29 gibi hatlarda bromlu türevlerin bazı analoglara kıyasla daha düşük IC₅₀ değerleri gösterebildiği rapor edilmiştir (Ökten & ark., 2020; Köprülü & ark., 2021:84). Bu bulgular, halojenin sağladığı hidrofobik temasların hedef proteinin aktif bölgesinde bağlanma stabilitesini güçlendirebileceğine işaret etmektedir.

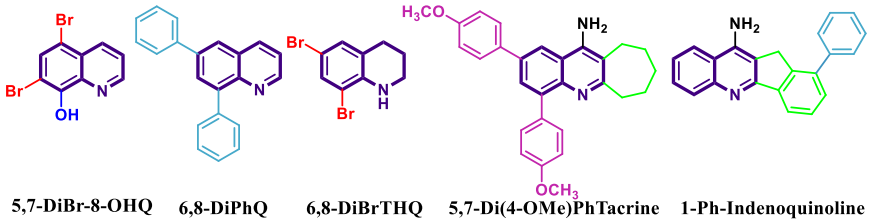
Buna ek olarak, modern ilaç tasarımında yükselen “çoklu hedefli ligand” yaklaşımı, kinolin temelli kondense sistemler ve hibrit tasarımlarla desteklenmektedir. İndolo[2,3-b]kinolin benzeri kondense kinolin sistemleri, çeşitli solid tümör hatlarında sitotoksikite ve apoptotik protein regülasyonu gibi etkiler sergileyebilmektedir. Aynı eğilim, takrin (tacrine; kinolin/akridin ailesi içinde değerlendirilen bir iskelet) ile inden yapısının birleştirildiği hibritlerde de görülmektedir: Bu tür “çifte etkili” moleküllerin yalnızca AChE inhibisyonu değil, aynı zamanda kanser hücrelerinde belirgin antiproliferatif etkiler ortaya koyabildiği bildirilmiştir (Ökten, Aydın & Tutar, 2019:824).

Şekil 13. FDA tarafından onaylanan kinolin temelli antikanser ilaçlar

Antikanser Ajanlar (FDA Approved)



Biyoaktif Antikanser Ajanlar

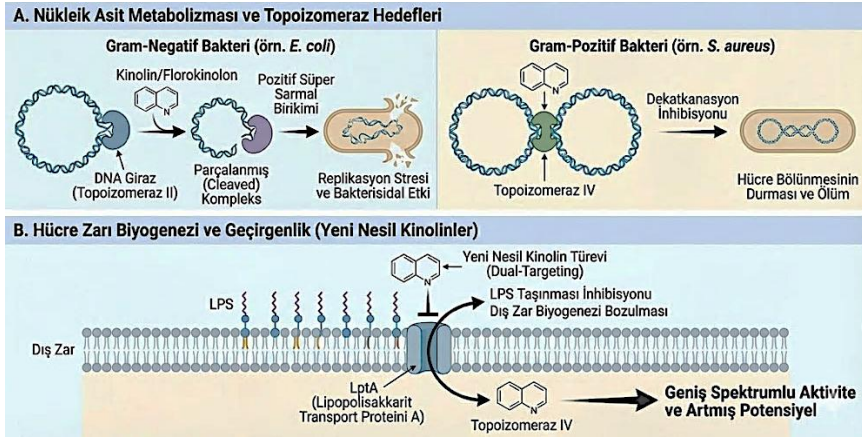


Son olarak, 2025 yılında yayımlanan bir çalışmada yeni kinolin türevlerinin özellikle MDA-MB-231 (üçlü negatif meme kanseri) hücrelerinde seçici letalite gösterdiği; bu etkinliğin yalnızca DNA ile etkileşimden ibaret olmayıp hücre içi reaktif oksijen türlerini (iROS) artırma, glutatyon (GSH) seviyelerini düşürme ve mitokondriyal membran potansiyelini ($\Delta\Psi_m$) çökertme gibi redoks/mitokondri eksenli mekanizmalarla ilişkilendirilebileceği rapor edilmiştir. Bu sonuçlar, kinolinlerin “redoks modülatörü” olarak da konumlandırılabilceğini desteklemektedir (Yenigun & ark., 2025:4651).

Kinolin Türevlerinin Antimikrobiyal Spektrumu: Antibakteriyel ve Antiviral Terapötik Uygulamalar

Tıbbi kimyada kinolin iskelesinin en tartışılmaz başarısı, antibakteriyel kemoterapide devrim yaratan kinolon (ve daha spesifik olarak florokinolon) sınıfı antibiyotiklerin geliştirilmesidir. Klinik pratikte geniş yer bulan bu türevler, bakteriyel nükleik asit metabolizmasını hedefleyen mekanizmalarıyla modern tıbbın temel taşlarından biri haline gelmiştir. Bununla birlikte, kinolin türevleri sadece bakteriyel enfeksiyonlarda değil, mikobakteriyel (tüberküloz) ve viral patojenlere karşı da özgün etki mekanizmaları sergilemektedir.

Şekil 14. Kinolin türevlerinin antibakteriyel etki mekanizmaları



Kinolin türevlerinin bakterisidal etkinliği literatürde temel olarak iki ana ekseninde tartışılmaktadır: nükleik asit metabolizmasının inhibisyonu ve hücre zarı geçirgenliğinin modülasyonu.

Nükleik Asit Metabolizması ve Topoizomerez Hedefleri:

Klinik kullanımdaki florokinolonların (örn. Siprofloksasin, Levofloksasin) başarısını açıklayan temel mekanizma, bakteriyel replikasyon ve transkripsiyon süreçlerinde hayati rol oynayan Tip II

Topoizomeraz enzimlerinin inhibisyonudur (Yadav & ark., 2022:389). Bu ilaçlar, enzim-DNA kompleksini "parçalanmış" (cleaved) fazda stabilize ederek DNA bütünlüğünü bozar ve geri döndürülemez replikasyon stresine yol açarak bakterisidal etki gösterir (Şekil 14) (Hooper & Jacoby, 2016:a025320).

Hedef enzim, bakteri türüne göre farklılık gösterir:

- **DNA Giraz (Topoizomeraz II):** Özellikle Gram-negatif bakterilerde (E. coli gibi) birincil hedeftir. Kinolinler, bu enzimi inhibe ederek replikasyon çatalının önünde oluşan pozitif süper sarmalların gevşetilmesini engeller (Şekil 14).
- **Topoizomeraz IV:** Özellikle Staphylococcus aureus gibi Gram-pozitif bakterilerde birincil hedeftir. Replikasyon sonrası kardeş kromozomların ayrılmasını (dekatkanasyon) inhibe ederek hücre bölünmesini durdurur.

Hücre Zarı Biyogenezi ve Geçirgenlik: Geniş spektrumlu aktivite için sadece enzimatik inhibisyon yeterli olmayıp, özellikle Gram-negatif bakterilerin seçici geçirgen dış zar bariyerinin aşılması gerekmektedir. Güncel moleküler docking çalışmaları, bazı yeni nesil kinolin türevlerinin, bakteriyel dış zarın inşasında görevli Lipopolisakkarit Transport Proteini A (LptA) ile etkileşime girdiğini göstermektedir. Bu türevlerin hem LptA'yı hem de Topoizomeraz IV'ü eş zamanlı hedeflemesi (dual-targeting), antibakteriyel potansiyeli artıran stratejik bir yaklaşım olarak rapor edilmiştir (Şekil 14) (Yadav & ark., 2022:389).

Yapısal Modifikasyonlar ve Direnç Yönetimi: Kinolon iskeleti, geniş spektrum, oral biyoyararlanım ve yüksek doku penetrasyonu gibi avantajlar sunsa da hedef mutasyonları ve plazmid kaynaklı direnç genleri klinik etkinliği tehdit etmektedir. Bu sorunu aşmak için yapılan Yapı-Aktivite İlişkisi (SAR) çalışmaları şu sonuçları doğurmuştur:

- **Siprofloksasin:** Kinolin halkasının 6. pozisyonuna flor (F) atomu eklenmesi hücre penetrasyonunu artırmış, 7. pozisyonundaki piperazin halkası ise Gram-negatif spektrumunu genişletmiştir.
- **Moksifloksasin:** 8. pozisyona eklenen metoksi (-OMe) grubu, Gram-pozitif etkinliği güçlendirmiş ve "efflux" pompalarına bağlı direnç gelişimini minimize etmiştir

Kinolin türevlerinin etkinliği klasik bakterilerle sınırlı kalmayıp, tedavisi zor olan *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı da kanıtlanmıştır. Bu alandaki en önemli gelişme, bir di-arilkinolin türevi olan Bedaquiline'in keşfidir.

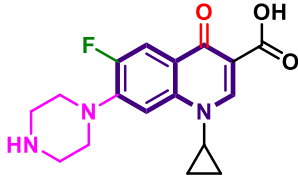
Çoklu İlaça Dirençli Tüberküloz (MDR-TB) tedavisinde bir dönüm noktası olan Bedaquiline, klasik kinolonların aksine DNA replikasyonunu hedeflemez. Bunun yerine, mikobakteriyel enerji metabolizmasının merkezi olan ATP sentaz enzimini (özellikle c-alt birimini) spesifik olarak inhibe eder. FDA değerlendirme raporlarında "diarylquinoline antimycobacterial drug" olarak sınıflandırılan bu ajan, kinolin iskeletinin farklı biyolojik hedeflere yönlendirilebileceğinin en güçlü kanıtıdır (Lakshmanan & Xavier, 2013:112).

DNA hedefli mekanizmaların dışında, 8-hidroksikinolin türevleri (örn. Nitroksolin / 5-nitro-8-hidroksikinolin), metal iyonlarını bağlama (şelasyon) yetenekleri üzerinden antimikrobiyal etki gösterirler. Özellikle biyofilm oluşumunun engellenmesinde kritik olan demir (Fe) ve çinko (Zn) gibi iyonları şelatlayarak bakteriyel metal homeostazını bozarlar. 2025 tarihli güncel çalışmalar, Nitroksolin'in Gram-negatif bakterilere karşı aktivite spektrumunun ve etki modunun bu metal bağlama kapasitesiyle doğrudan ilişkili olduğunu doğrulamaktadır (Sobke & ark., 2012:6021; Cacace & ark., 2025:3783).

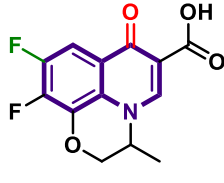
Kinolin türevleri, viral yaşam döngüsünün giriş, replikasyon ve entegrasyon gibi kritik aşamalarına müdahale edebilen çok yönlü antiviral adaylardır (Yadav & ark., 2022:389).

- **HIV-1 İntegraz İnhibisyonu:** Human Immunodeficiency Virus (HIV) tedavisinde, viral genomun konak DNA'sına entegrasyonu HIV-1 İntegraz (IN) enzimi tarafından yönetilir. Kinolin-3-karboksilik asit türevleri, enzimin aktif bölgesindeki magnezyum (Mg^{2+}) iyonları ile şelat oluşturarak "3'-end processing" basamağını inhibe eder ve viral replikasyonu durdurur (Musoi, 2013:1835).
- **Viral Giriş ve pH Modülasyonu:** Klorokin ve hidroksiklorokin gibi klasik antimalaryal kinolinler, zayıf bazik özellikleri nedeniyle endozom ve lizozom gibi asidik organellerde birikir (Lysosomotropizm). Bu birikim, organel içi pH'ı yükselterek İnfluenza ve Coronavirüsler gibi zarflı virüslerin pH-bağımlı membran füzyonunu ve viral genomun sitoplazmaya salınmasını (uncoating) engeller. Ayrıca, viral zarf proteinlerinin (örn. HIV gp120) glikozilasyon süreçlerini bozarak virüsün enfektivitesini azalttıkları rapor edilmiştir (Ajani, Iyaye & Ademosun, 2022:18594).

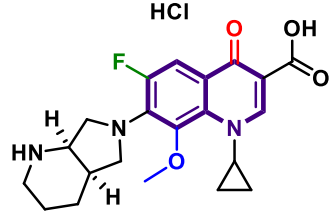
Şekil 15. FDA tarafından onaylanan kinolin temelli antibiyotik ilaçlar



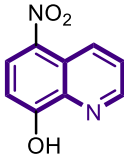
Siproflaksasin



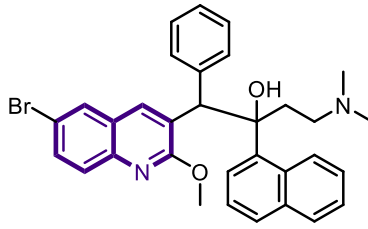
Levoflaksasin



Moksifloksasin



5-nitro-8-hidroksikinolin



Bedaquiline

Kaynakça

Ajani, O. O., Iyaye, K. T. & Ademosun, O. T. (2022) Recent advances in chemistry and therapeutic potential of functionalized quinoline motifs—a review. *RSC Advances*, 12 (29), 18594-18614.

Baird, J. K. (2019) 8-aminoquinoline therapy for latent malaria. *Clinical Microbiology Reviews*, 32 (4), 10-1128.

Cacace, E., Tietgen, M., Steinhauer, M., Mateus, A., Schultze, T. G., Eckermann, M., ... & Göttig, S. (2025) Uncovering nitroxoline activity spectrum, mode of action and resistance across Gram-negative bacteria. *Nature Communications*, 16 (1), 3783.

Chavan, N. D., Shanmugavel, B., Tamboli, Y. & Vijayakumar, V. (2025) A comprehensive investigation of diverse synthetic methodologies for constructing quinoline frameworks: A critical overview. *ChemistrySelect*, 10 (10), e202500851.

Costa, C. A., Lopes, R. M., Ferraz, L. S., Esteves, G. N., Di Iorio, J. F., Souza, A. A., ... & Rodrigues, T. (2020) Cytotoxicity of 4-substituted quinoline derivatives: Anticancer and antileishmanial potential. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 28 (11), 115511.

Çakmak, O. & Ökten, S. (2021) Key compounds in synthesis of quinoline derivatives: Synthesis of bromo, nitro and methoxy quinolines. *Turkish Journal of Science and Health*, 2 (1), 124-132.

Çakmak, O., Ökten, S., Kul Köprülü, T., Tekin, Ş. & Andaç, A. C. (2025) Highly brominated quinolines: Synthesis, characterization and investigation of biological activities supported with molecular dynamics as cancer drug candidates. *Chemical Biology & Drug Design*, 105, e70120.

Davis, T. M., Hung, T. Y., Sim, I. K., Karunajeewa, H. A. & Ilett, K. F. (2005) Piperaquine: a resurgent antimalarial drug. *Drugs*, 65 (1), 75-87.

Dubar, F., Khalife, J., Brocard, J., Dive, D. & Biot, C. (2008) Ferroquine, an ingenious antimalarial drug—thoughts on the mechanism of action. *Molecules*, 13 (11), 2900-2907.

Egan, T. J., Ross, D. C. & Adams, P. A. (1994) Quinoline anti-malarial drugs inhibit spontaneous formation of β -haematin (malaria pigment). *FEBS Letters*, 352 (1), 54-57.

Fidock, D. A., Nomura, T., Talley, A. K., Cooper, R. A., Dzekunov, S. M., Ferdig, M. T., ... & Wellems, T. E. (2000) Mutations in the *P. falciparum* digestive vacuole transmembrane protein PfCRT and evidence for their role in chloroquine resistance. *Molecular Cell*, 6 (4), 861-871.

Hooper, D. C. & Jacoby, G. A. (2016) Topoisomerase inhibitors: fluoroquinolone mechanisms of action and resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6 (9), a025320.

Kaur, K., Jain, M., Reddy, R. P. & Jain, R. (2010) Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (8), 3245-3264.

Kim, R., Kin, T. & Beck, W. T. (2024) Impact of complex apoptotic signaling pathways on cancer cell sensitivity to therapy. *Cancers*, 16 (5), 984.

Kul Köprülü, T., Ökten, S., Enisoğlu Atalay, V., Tekin, Ş. & Çakmak, O. (2021) Biological activity and molecular docking studies of some new quinolines as potent anticancer agents. *Medical Oncology*, 38 (7), 84.

Kumar, K., Puri, S. & Abbot, V. (2025) Diversified synthetic strategies of quinoline and its derivatives: A review. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 62 (9), 944-973.

Lakshmanan, M. & Xavier, A. S. (2013) Bedaquiline - The first ATP synthase inhibitor against multi drug resistant tuberculosis. *Journal of Young Pharmacists*, 5 (4), 112-115.

Lopez, J. & Tait, S. (2015) Mitochondrial apoptosis: killing cancer using the enemy within. *British Journal of Cancer*, 112, 957-962.

Musiol, R. (2013) Quinoline-based HIV integrase inhibitors. *Current Pharmaceutical Design*, 19 (10), 1835-1849.

Ökten, S., Aydın, A. & Tutar, A. (2019) Determination of anticancer and antibacterial activities of disubstituted tacrine derivatives. *Sakarya University Journal of Science*, 23 (5), 824-830.

Ökten, S., Aydın, A., Koçyiğit, Ü. M., Çakmak, O., Erkan, S., Andaç, C. A., Taslimi, P. & Gülçin, İ. (2020) Quinoline-based promising anticancer and antibacterial agents, and some metabolic enzymes inhibitors. *Archiv der Pharmazie*, 353 (9), e2000086.

Ökten, S., Ekiz, M., Tutar, A., Koçyiğit, Ü. M., Bütün, B., Topçu, G. & Gülçin, İ. (2019) SAR evaluation of disubstituted tacrine analogues as promising cholinesterase and carbonic anhydrase inhibitors. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 53 (2), 268-275.

Pommier, Y. (2006) Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. *Nature Reviews Cancer*, 6 (10), 789-802.

Sedic, M., Poznic, M., Gehrig, P., Scott, M., Schlapbach, R., Hranjec, M., ... & Pavelic, S. K. (2008) Differential antiproliferative mechanisms of novel derivative of benzimidazo [1, 2- α] quinoline in colon cancer cells depending on their p53 status. *Molecular Cancer Therapeutics*, 7 (7), 2121-2132.

Sobke, A., Klinger, M., Hermann, B., Sachse, S., Nietzsche, S., Makarewicz, O., ... & Straube, E. (2012) The urinary antibiotic

5-nitro-8-hydroxyquinoline (nitroxoline) reduces the formation and induces the dispersal of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by chelation of iron and zinc. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56 (11), 6021-6025.

Solomon, V. R. & Lee, H. (2011) Quinoline as a privileged scaffold in cancer drug discovery. *Current Medicinal Chemistry*, 18 (10), 1488-1508.

Sultan, S., Zenati, R. A., Anbar, H. S., El-Gamal, M. I. & Semreen, M. H. (2025) Recent advances of quinoline-based small molecules as kinase inhibitors (2020–2024). *ChemMedChem*, 20 (14), e202500279.

Verchère, A. (2014) Functional investigation of the efflux pump MexA–MexB–OprM of *Pseudomonas aeruginosa*. PhD thesis, Université René Descartes - Paris V.

Yadav, V., Reang, J., Sharma, V., Majeed, J., Sharma, P. C., Sharma, K., Giri, N., Kumar, A. & Tonk, R. K. (2022) Quinoline-derivatives as privileged scaffolds for medicinal and pharmaceutical chemists: A comprehensive review. *Chemical Biology & Drug Design*, 100, 389-418.

Yenigun, V. B., Guler, E. M., Kocyigit, A., Ökten, S., Balkan, E. & Çakmak, O. (2025) Cytotoxic, genotoxic, apoptotic, and reactive oxygen generating properties of bioactive quinoline derivatives as novel anti-breast cancer agents. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 83 (6), 4651-4665.

KANSER SÜRECİNDE MEYDANA GELEN BİYOKİMYASAL OLAYLAR

ESRA BULUT ATALAY¹
CEYLAN KÜPELİ²

Giriş

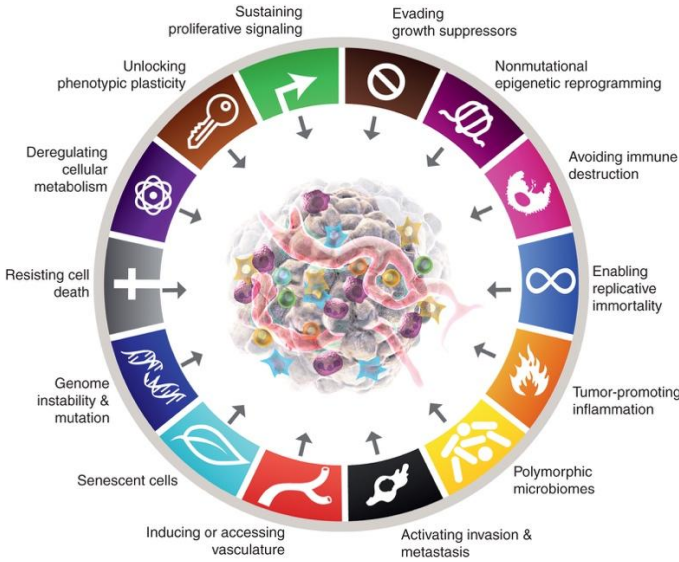
Kanser, dünya çapında her üç insandan birinde gelişen ve ölüm sebeplerinin en başında gelen bir hastalıktır. İntrinsik veya eksojen etkenlerden kaynaklanan gen mutasyonlarının sonucu büyüme özellikleri bozulmuş kompleks hücrelerin bir araya gelmesiyle oluşur. Bu hücreler anormal bir şekilde ve hızla büyüyerek bulundukları yerdeki hatta uzaklarındaki doku ve organları işgal ederek o bölgede işlevsel bozukluklara yol açmaktadır (Hanahan ve Weinberg, 2011). Kanser hücrelerini normal hücrelerden ayıran özelliklere bakıldığında büyüme potansiyeli ve ölümsüzlük, apoptotik ve büyümeyi baskılayan sinyallerden kaçma, anjiyogenez, invazyon ve metastaz, bağışıklık sisteminden kaçma, kanserleşmeyi destekleyen inflamasyon, genetik mutasyonlar ve enerji metabolizmasını değiştirme olarak göze

¹ Dr. Öğretim Üyesi Esra BULUT ATALAY, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Bölümü, ORCID: 0000-0002-1615-0535

²Yüksek Lisans Öğrencisi Ceylan KÜPELİ, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0005-5403-3654

çarpmaktadır (Hanahan ve Weinberg, 2011). Hanahan'ın 2022'de güncellediği kanserin temel özellikleri çerçevesinde bu biyokimyasal davranışların yalnızca genetik mutasyonlarla değil, aynı zamanda epigenetik yeniden şekillenme, tümör mikro çevresindeki bağışıklık ve stromal hücrelerin yeniden programlanması, hücreler arası iletişim ağlarının bozulması, fenotipik ve kanser hücrelerinin embriyonik gelişim süreçlerine özgü genetik programları yeniden aktive ederek hücresel kaderlerini esnek biçimde değiştirebilmesi ve mikrobiyota-tümör etkileşimlerinin kanserleşmeyi desteklenmesiyle daha karmaşık hale geldiği vurgulanmaktadır. Bu genişletilmiş çerçeve, kanser hücrelerinin yalnızca içsel sinyal yollarını değil, aynı zamanda tümör mikro çevresinde yer alan immün sistem, stromal bileşenler ve mikrobiyal unsurlarla dinamik etkileşimler kurarak çok katmanlı bir büyüme ve hayatta kalma avantajı oluşturduğunu ortaya koymaktadır (Hanahan, 2022) Şekil (1).

Şekil 1: Kanserın temel özellikleri (Hanahan, 2022).



Kanser hücreleri, hücre yüzeyinde yer alan reseptörler aracılığıyla daha fazla sinyaller alarak kendi proliferatif yollarını aktif hale getirebilir. Bu durum, hücrenin dış çevresinden gelen büyüme sinyallerine bağımlı olmaksızın kontrolsüz şekilde çoğalmasına neden olur. Normal şartlarda, komşu hücrelerle temas sonrası proliferasyonu durduran hücresel sinyaller, kanser hücreleri tarafından algılanamaz ve bu hücreler bölünmeye devam eder (Ribatti, 2017).

Normal hücreler genel olarak düzenli bir yapıya, belirgin membrana ve düşük bir çekirdek/sitoplazma oranına sahiptir; yani mikroskop altında bakıldığında düzenli bir görüntü sunarlar (Cooper, 2019; Alberts vd., 2022). Kanser hücreleri ise bu düzeni kaybetmiş bir görünüm sergilerler; çekirdekleri orantısız biçimde büyür, kromatin yoğunluğu artar, nükleotitleri belirginleşir ve hücre zarında düzensizlikleri görülür. Bunların yanı sıra şekil ve boyut açısından büyük bir çeşitlilik gösterirler ve anormal mitozlar kontrolsüz çoğalmalarına neden olur. Bu morfolojik bozulmalar, aslında hücrede biriken genetik ve epigenetik değişikliklerin dışa yansımasıdır ve temas inhibisyonunun kaybolmasıyla birlikte hücrelerin sınırsız bir şekilde büyümesine katkı sağlar (Hanahan ve Weinberg, 2011). Hücrelerin normal yapı ve düzenini kademeli olarak kaybetmeye başladıkları ve bu kaybın özellikle hücre çekirdeğinde gerçekleştiği displazide hücrelerin çekirdek yapısındaki belirginleşme, düzenli dizilimlerini kaybetmeleri ve çoğalma hızlarının artması, aslında dokunun kötü huylu bir dönüşüme doğru gittiğinin erken işaretleri olarak kabul edilir. (WHO Classification of Tumours, 2017,2022; Warnakulasuriya, 2001). Tüm bu özellikler birlikte göz önüne alındığında, kanser hücrelerinin morfolojik açıdan normal hücrelerden çok daha karmaşık ve düzensiz bir profil çizdiği anlaşılr.

Kanser hücrelerinde görülen bu düzensiz yapı yalnızca morfolojik farklılıklarla sınırlı değildir; aynı zamanda hücrelerin

enerji üretme biçimlerini ve besin kullanımını da kökten değiştirir. Normal hücreler çoğunlukla oksidatif fosforilasyona dayanarak dengeli bir enerji akışı sürdürürken, kanser hücreleri hızlı büyüme ve sürekli bölünme gereksinimi nedeniyle çok daha fazla enerjiye ve biyosentez ürününe ihtiyaç duyar. Bu nedenle Warburg etkisi olarak da bilinen glikolizi oksijen varlığında dahi aşırı derecede kullanmaları, en temel metabolik özelliklerinden biridir (Hanahan ve Weinberg, 2011; Warburg, 1956). Nükleus içindeki aktivitenin artması, DNA ve protein üretiminin hızlanması ya da hücre zarına ait yapıların yoğun biçimde sentezlenmesi, hücrenin glukoz, aminoasit ve lipit ihtiyacını doğal olarak yükseltir (Kumar vd., 2021). Buna ek olarak, onkojenlerin aşırı etkinleşmesi ve tümör baskılayıcı genlerin devreden çıkması, hücre metabolizmasını baştan şekillendiren yeni sinyallerin oluşmasına neden olur. Bu süreç, kanser hücrelerine normal hücrelere kıyasla çok daha esnek, fırsatçı ve çevresine uyum sağlayabilen bir metabolik yapı kazandırır (Alberts vd., 2022). Sonuç itibarıyla, kanser hücreleri yalnızca biçimsel özellikleriyle değil, enerji ve besin kullanımındaki farklılıklarıyla da normal hücrelerden ayrılır ve bu metabolik yeniden yapılanma, tümörün büyümesini sürdürebilmesinde kilit bir rol oynar (Alberts vd., 2022; Hanahan, 2022).

Kanser Hücrelerinde Temel Metabolik Programlanma

Kanser hücresinin ortaya çıkışı tek bir olayın sonucu değil, zaman içinde biriken ve birbirini takip eden pek çok biyolojik adımın bir sonucudur. Bu süreçte hücreler, artan proliferasyon hızlarını sürdürebilmek için normalden daha fazla enerjiye ve yapı taşına ihtiyaç duyarlar. Besin ve enerji kaynaklarının sınırlı olduğu bu stres koşullarında normal hücreler metabolik dengenin bozulmasıyla işlevlerini kaybetmeye başlarken, kanser hücreleri bu stresi avantaja çevirebilen adaptif mekanizmalar geliştirir. Hücresel biyomoleküllerin bozunumu ve metabolik yolların yeniden düzenlenmesi, tümör hücrelerinin hayatta kalmasını ve büyümesini

destekleyen bir stratejiye dönüşür. Bu nedenle kanser hücreleri, normal hücrelerin enerji kullanımı ve yaşam döngüsünü sürdürme biçiminden belirgin şekilde ayrılarak daha düzensiz, esnek ve agresif bir metabolik duruma geçer. Bu metabolik yeniden programlanma, günümüzde tümör biyolojisinin temel belirleyici özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir (Pavlova ve Thompson, 2016; Hanahan,2022).

Aşırı Glikoliz ve Warburg Etkisi

Kanser hücrelerinin en bilinen metabolik davranışlarından biri, oksijen varlığında bile glikolize yönelmeleridir. Warburg etkisi olarak bilinen durum, ilk bakışta “enerji açısından verimsiz” gibi görünse de tümör hücrelerine büyük bir avantaj sağlar. Çünkü glikoliz sadece ATP üretmekle kalmaz; aynı zamanda hızlı hücre bölünmesi için gerekli nükleotit, aminoasit ve lipidlerin sentezine katkı sağlayan ara ürünleri oluşturur (Hanahan ve Weinberg, 2011). Böylece tümör dokusu kısa sürede büyük bir kitleye dönüşebilecek metabolik kapasiteyi yaratmış olur.

TCA Döngüsü ve Mitokondri Fonksiyonunun Yeniden Düzenlenmesi

Kanser hücreleri, mitokondriyal işlevleri tamamen devre dışı bırakılmaz; fakat TCA döngüsünü farklı bir amaç doğrultusunda kullanmaya başlar. Enerji üretimi her ne kadar önemli olsa da hızla çoğalan hücrelerin daha çok ihtiyacı olan karbon iskeletlerinin sağlanması öncelik haline gelir. TCA ara ürünleri biyosenteze yönlendirilir ve döngünün akışı değişir. Özellikle IDH1 ve IDH2 gibi enzimlerdeki mutasyonlar, TCA döngüsünü normal görevinden uzaklaştırarak tümörögenezi destekleyen metabolitlerin oluşmasına yol açar (Kumar vd., 2021; Alberts vd., 2022). Bu durum, tümörün metabolik uyum yeteneğinin ne kadar güçlü olduğunu gösterir.

Glutamin Bağımlılığı ve Anapleroz

Kanser hücreleri glutamini yalnızca bir aminoasit olarak değil, proliferasyonu sürdürebilmek için vazgeçilmez bir metabolik yakıt olarak kullanır. Glukozdan sonra en önemli karbon kaynağı olan glutamin, hücre içine alındıktan sonra glutamata ve ardından α -ketoglutarata (α -KG) dönüştürülerek TCA döngüsüne katılır. Bu yolak, hızlı bölünen hücrelerde biyosentez amacıyla tüketilen TCA ara ürünlerinin yeniden üretilmesini sağlayan anaplerotik bir mekanizma olarak görev yapar. Bu sayede glutamin, enerji üretiminin yanı sıra nükleotid, amino asit ve lipid sentezi için gerekli öncü moleküllerin sürekliliğini destekler ve hücrenin azot ihtiyacını karşılar. Özellikle MYC onkojeninin aktive olduğu tümörlerde glutamin alımı ve metabolizması belirgin biçimde artmış olup, bu hücreler glutamine bağımlı hale gelir. Bu nedenle glutaminin kısıtlanması, birçok kanser hücresinde proliferasyonun durmasına yol açabilmektedir (DeBerardinis vd., 2007; Wise vd., 2008; Pavlova ve Thompson, 2016).

Artmış Lipogenez ve Membran Oluşumu

Lipidler yalnızca membran yapısında rol oynamaz; aynı zamanda sinyal iletiminde ve hücrenin oksidatif stresle başa çıkmasında da kritik görevler üstlenir. Bu nedenle lipid moleküllerinin fazla miktarda sentezlenmesi kanser hücreleri için önemlidir.³Bölünme hızının artması, beraberinde yeni hücre zarlarının oluşması için gerekli lipid ihtiyacını da artırır. Normal hücreler çoğu lipidi dış ortamdan alırken, kanser hücreleri bu bağımlılığı azaltmak için lipidleri kendilerini üretmeye yönelir. De novo lipogenezde görevli yağ asidi sentaz (FASN) ve asetil-CoA karboksilaz (ACC) gibi enzimlerin aşırı çalışması, hücre zarlarının hızlı bir şekilde sentezlenmesini sağlar (Alberts vd., 2022).

Pentoz Fosfat Yolunun (PPP) Aktivasyonu

Kanser hücrelerinde DNA ve RNA sentezi, normal hücrelere kıyasla çok daha hızlı ilerler. Bu nedenle riboz-5-fosfat gibi nükleotit yapı taşlarına yüksek oranda ihtiyaç duyulur. PPP, hem bu yapı taşlarını üretir hem de NADPH oluşturarak lipogenez ve antioksidan savunmayı destekler (Kumar vd., 2021). NADPH, özellikle artmış reaktif oksijen türleriyle mücadele eden tümör hücreleri için hayati bir koruma mekanizması sağlar. Böylece PPP, tümörün hem büyümesini hem de stres toleransını artırarak iki yönlü destek sunar (Patra vd., 2014).

Hipoksiye Uyum: Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör' ün (HIF-1 α) Rolü

Tümör büyüdükçe damar oluşumu yetersiz kalır ve dokunun iç kesimlerinde oksijen eksikliği ortaya çıkar. Bu hipoksik ortam, kanser hücrelerini zorlamaz; aksine yeni metabolik adaptasyonlarının devreye girmesini sağlar. HIF1- α , düşük oksijen koşullarında aktifleşerek glikolizi artıran, anjiyogenezi başlatan ve hücrenin oksijensiz ortama uyumunu kolaylaştıran genleri uyarır (Hanahan ve Weinberg, 2011). Böylece kanser hücresi, normalde yaşamı tehdit eden hipoksiyi avantaja çevirir ve büyümeye devam eder.

Tüm bu başlıklar bir araya geldiğinde, kanser hücrelerinin normal hücrelerinden neden bu kadar farklı metabolik ihtiyaçlara sahip olduğu açıkça görülmektedir. Kanser hücresi, hızlı büyüme ve sınırsız çoğalma hedefi doğrultusunda metabolizmasını enerji üretimi, biyosentez, oksijen yokluğu gibi aşamalarda yeniden şekillendirir. Enerji üretiminden biyosenteze, oksijen yokluğuna uyumdan lipid sentezine kadar hemen her süreç, tümörün devamlılığını sağlayacak şekilde yeniden programlanır. Bu metabolik esneklik, kanser hücresinin hem güçlü hem de tedaviye dirençli olmasının en temel nedenlerinden biridir.

Kanser Hücrelerinde Bozulmuş Sinyal İletimi

Kanserin ortaya çıkmasını tek bir mutasyon veya değişiklikle açıklamak mümkün değildir. Pek çok sinyal yolunun zaman içinde kontrolden çıktığı çok basamaklı bir süreç söz konusudur. Normalde hücreler büyüme, farklılaşma, yaşam ve ölüm arasında ince bir denge kurar. Fakat bazı genlerin mutasyona uğraması veya tümör baskılayıcı mekanizmalarının devre dışı kalmasıyla bu düzen bozulur ve hücre artık gelen sinyalleri doğru yorumlayamayan, büyümeye, bölünmeye ve metabolik aktivitelerini artırmaya aşırı eğilimli bir yapıya dönüşür (Hanahan ve Weinberg, 2011).

Fosfatidilinositol 3-Kinaz (PI3K) /Akt/ Rapamisin Memeli Hedefi (mTOR) Sinyal Yolağı

PI3K/ AKT/ mTOR hattı, sağlıklı hücrelerde besin varlığı, büyüme faktörleri ve çevresel koşullara göre metabolik tempoyu ayarlayan bir komuta merkezi gibidir. Ancak kanser hücresinde bu sistem sürekli “açık” konuma getirildiğinde, hücre kendisini büyümeye zorlayan durdurulamaz bir makineye dönüştürür (Peng vd., 2022). Aktif AKT, glukoz taşıyıcılarını hücre yüzeyine daha fazla gönderir. Böylece tümör hücresi çevreden bolca glukoz çekebilir. Aynı zamanda AKT, glikolizin kilit enzimlerini hızlandırır ve hücrenin hızlı enerji üretmesini sağlar (DeBerardinis vd., 2016).

mTOR, hücrede besin durumu, enerji düzeyi, büyüme faktörleri ve stres sinyallerini algılayarak hücresel büyüme ve metabolizmayı koordine eden merkezi bir serin/treonin kinazdır. mTOR, farklı protein kompleksleri aracılığıyla hücrenin anabolik ve katabolik süreçleri arasında denge kurar ve özellikle uygun besin koşullarında büyüme programlarını aktive eder. Bu özelliğiyle mTOR, hücresel metabolizma ile proliferasyon arasındaki bağlantının en önemli düzenleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir (Saxton & Sabatini, 2017; Laplante & Sabatini, 2012). Kanser hücresinde mTOR’un devreye girmesiyle birlikte protein

sentezi, lipid üretimi ve ribozom biyogenezi artar; yani hücre büyüme için gereken tüm yapı taşlarını üretmeye başlar (Saxton vd., 2017). Bu yol aynı zamanda apoptozu baskıladığı için, hücrenin “ölüm sinyallerini” görmezden gelmesine de neden olur. Bu nedenle PI3K/ AKT/ mTOR bozuklukları, birçok tümörde hem agresif büyümeyi hem de tedavi direncini destekleyen temel yapılardan biridir.

RAS/ RAF/ MEK/ ERK (MAPK) Yolağı

RAS ailesi, hücrenin dışarıdan aldığı sinyalleri büyüme ve farklılaşma kararlarına dönüştürür. Fakat RAS mutasyona uğradığında, hücre sürekli “büyüme” komutunu alan bir hale gelir. GTP’ye sıkı sıkıya bağlı kalan mutant RAS, RAF-MEK-ERK hattını kesintisiz çalıştırır ve bu durum hücrenin fiziksel olarak büyümesine, bölünmesine ve durmadan çoğalmasına neden olur (Prior vd., 2020).

Onkogenik RAS yalnızca hücre döngüsünü hızlandırmaz, aynı zamanda metabolik sistemi de yeniden düzenler. Glikolizi artırır, pentoz fosfat yolunu güçlendirerek NADPH ve nükleotit üretimini yükseltir ve glutatyon sentezini artırarak hücreyi oksidatif baskıya karşı daha dayanıklı hale getirir (Ying vd., 2012). Bu durum, kanser hücresine hem enerji hem de antioksidan kapasitesi açısından büyük avantaj sağlar.

Janus Kinaz / Sinyal İleticisi ve Transkripsiyon Aktivatörü (JAK/ STAT) Sinyal Yolağı

Hücre proliferasyonu, yaşamı ve apoptozunun düzenlenmesinde görevli önemli sinyal iletim yollarından biri olan JAK / STAT yolağı, çok sayıda sitokin ve büyüme faktörleri gibi hücre dışı sinyalleri hücre çekirdeğine ileten ve gen ekspresyonundaki farklılıkların başlatılmasında önemli bir sinyal yoludur (Harrison, 2012; Yamoka S. 2004). Bu yolak, kanser

hücrelerinde özellikle STAT3 ve STAT5B üzerinden sürekli aktif kaldığında, hücre davranışını tamamen değiştirir. STAT3, proliferasyonu artıran, apoptozu baskılayan ve inflamatuvar ortamını canlı tutan genlerin ekspresyonunu yükseltir (Yu vd., 2009. Aynı zamanda bağışıklık kaçışında önemli rol oynar; örneğin PD-L1 ekspresyonunu artırarak T hücrelerinin tümöre saldırmasını zorlaştırır (Jonhson vd., 2018).

STAT5B ise özellikle hematolojik kanserlerde hücre döngüsünü hızlandırarak agresif bir çoğalma modeli oluşturur. Bu yolaktaki bozulmalar, adeta tümör hücresinin kendisini sürekli destekleyen bir inflamasyon-proliferasyon döngüsü yaratır (Yu vd., 2009).

Kanser Hücrelerinde Stres Adaptasyonu

Kanser hücreleri hızla bölünmeleri, aşırı kaynak tüketmeleri ve çoğu zaman elverişsiz bir tümör mikro çevresinde yaşamaya çalışmalarına rağmen varlıklarını sürdürmek için olağanüstü bir uyum kapasitesi geliştirirler. Sağlıklı bir hücre için ölümle sonuçlanabilecek hipoksi, oksidatif stres veya protein katlanma bozuklukları gibi durumlar, kanser hücrelerinde farklı sinyal ağlarının devreye girmesine ve hücrenin hayatta kalmasını sağlayan alternatif metabolik, biyokimyasal ve genetik tepkilerin ortaya çıkmasına neden olur (Hanahan, 2022; ⁴Semenza, 2012; Pavlova, 2016). Aşağıda tümör hücrelerinin en kritik stres koşullarına karşı kazandıkları uyum mekanizmaları ele alınmaktadır.

Hipoksi ve HIF1- α Aktivasyonu

Tümör dokularının en belirgin özelliklerinden biri hipoksi, yani oksijen yetersizliğidir. Hızlı büyüyen tümör kitlelerinde damar yapısı düzensiz olduğundan hücrelere eşit oksijen ulaşamaz. Normal

hücreler bu koşullarda çoğunlukla apoptoza giderken kanser hücreleri daha farklı bir yol izler.

Hipoksi koşullar altında hücredeki en kritik düzenleyici, hipoksi indüklenebilir faktör-1 α (HIF-1 α)'dır. Normal oksijen düzeylerinde HIF-1 α sürekli yıkıma gönderilir; fakat oksijen düştüğünde HIF-1 α stabilize olur, çekirdeğe aktarılır ve yeni genlerin ifadesini başlatır. Bu gen programı kanser hücresine üç büyük avantaj sağlayarak stres adaptasyonunu güçlendirir. (Semenza, 2003,2012; Keith vd., 2007; Hanahan, 2022).

Glikolizin Artırılması: HIF-1 α , glukoz taşıyıcılarını (GLUT1, GLUT3) ve glikoliz enzimlerini indükleyerek oksijensiz koşullarda bile enerji üretimini sürdürür. Bu mekanizma Warburg etkisini destekler (Semenza, 2012).

Anjiyogenezin Tetiklenmesi: HIF-1 α 'nın VEGF gibi büyüme faktörlerini artırması yeni damar oluşumuna yol açar ve tümörün uzun vadede oksijen kazanmasını sağlar (Semenza, 2003).

Hayatta Kalma Genlerinin Aktive Edilmesi: Hipoksi altında anti- apoptotik proteinlerin (BCL-2 ailesi) ifadesi artar ve hücre ölümü baskılanır (Semenza, 2012). Bu nedenle HIF-1 α sadece bir stres yanıt faktörü değil, aynı zamanda kanserin agresifliğini belirleyen temel bir onkojenik uyum aracıdır (Semenza, 2003, Hanahan, 2022).

Oksidatif Stres ve Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Kanser hücreleri; hızlı büyüme, yüksek metabolik aktivite ve mitokondriyal değişiklikler nedeniyle artmış üretim ve tüketim döngülerine girer. Bu durum yüksek düzeyde reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumuna neden olur (Tracootham vd., 2009). ROS'un etkisi çift yönlüdür: Düşük-orta düzeyde ROS, hücre proliferasyonunu, sinyal iletim yollarını ve gen ekspresyonunu uyarabilir; yüksek düzey ROS, DNA hasarı, protein oksidasyonu ve hücre ölümü ile

sonuçlanabilir. Tümör hücreleri bu dengesizliği yönetmek için antioksidan savunmayı kuvvetlendirir ve ROS üretimini, nötralizasyon kapasitesiyle dengeler (Sullivan vd., 2014; DeBerardinis vd., 2016). Ayrıca ROS yoluyla sinyal iletim yollarını etkileyerek hücrelerin çoğalmasını, metabolik olarak ortama uyum sağlamasını ve hücre döngüsünü düzenlemesini kolaylaştırır; böylece tümörün varlığını sürdürmesine yardımcı olur (atıf).

Endoplazmik Retikulum (ER) Stresi ve UPR (katlanmayan Protein Cevabı)

Hızlı bölünen tümör hücrelerinde protein sentezi artar. Bu durum hücrenin protein üretim ve katlama fabrikası olan ER içinde katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine neden olarak hücrede ER stresinin ortaya çıkmasına neden olur (Wang vd., 2014). Eğer bu stres kontrol altına alınmazsa, protein birikimi hem hücre işlevlerini aksatır hem de toksik etki oluşturarak hücre yaşamını tehdit eder. Hücre bu stresle baş edebilmek için katlanmamış protein yanıtı (UPR) adı verilen koruyucu sistemi devreye sokar.

Bir nevi acil durum mekanizmaları gibi çalışan bu sistemler hücreyi toparlamaya yönelik bir dizi yanıt başlatır. İlk aşamada hücre genel protein sentezini yavaşlatır, böylece ER'deki yük hafifletilmiş olur. Aynı zamanda hücre şaperon adı verilen protein katlanma yardımcılarını daha fazla üretir. Böylece katlanma hataları mümkün olduğunca giderilir. Daha sonra yanlış katlanan proteinler ER-associated degradation (ERAD) sistemi aracılığıyla yıkıma gönderilir; bu süreç proteostatik dengeyi yeniden kurmayı amaçlar (Hetz vd., 2018). UPR'nin bu ilk evresi hücre için bir tamir dönemidir. Fakat bazı tümörlerde maruz kalınan stres sadece geçici değildir.

Hipoksinin kronikleştiği, besin rekabetinin arttığı ve biyosentezin sürekli hızlandığı tümör mikro çevresinde ER stresi

kalıcı hale gelebilir. Normal şartlarda bu kadar yoğun stres, hücrenin apoptoza yönelmesiyle sonuçlanır (Hetz, 2012). Fakat kanser hücreleri bu noktada normal hücrelerden ayrılır. Tümör hücreleri UPR'nin ölüm sinyallerini baskılayarak adaptatif yanıtlar göstererek yoğun strese rağmen hayatta kalmayı başarır; hipoksi, metabolik stres, hatta kemoterapinin tetiklediği toksik koşullara dayanıklılık geliştirir (Wang vd., 2014).

Sonuçta ER stresi ve UPR, kanser hücrelerinin zorlu mikro çevresel koşullara uyum sağlamasında kritik rol oynar. Normalde hücrenin kendini korumak veya gerektiğinde ortadan kaldırmak için kullandığı bu mekanizmalar, tümör hücresi tarafından yeniden programlanarak hayatta kalma avantajına dönüşür (Hetz vd., 2015).

Epigenetik ve Transkripsiyonel Düzenleme

Epigenetik, DNA dizisini değiştirmeden gen ekspresyonunun yeniden programlanmasını sağlayan kalıtsal ya da dinamik düzenleme mekanizmalarını ifade eder. Gelişim boyunca hücre kimliği belirleyen bu mekanizmalar, yetişkin dokularda stabiliteyi ve dokuya özgü gen ifade profillerini korur. Kanser hücrelerinde ise epigenetik düzenleyicilerin bozulması, hücrelerin proliteratif avantaj kazanmasına, çevresel streslere daha kolay uyum sağlamasına ve malign fenotipin yerleşmesine katkıda bulunur (Jones vd., 2007; Esteller, 2008). Bu bozulma çoğunlukla üç ana mekanizma üzerinden gerçekleşir: DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlanmayan RNA aracılı post- transkripsiyonel kontrol.

DNA Metilasyonu

DNA metilasyonu memelilerde epigenetik kontrolün en temel bileşenidir. Sitozinin 5.karbonuna eklenen metil grubu, DNA metil transferaz (DNMT) enzim ailesi tarafından katalizlenir ve özellikle promotör bölgelerde yoğunlaşan CpG adalarında gen susturulmasının temel belirleyicilerinden biridir (Smith vd., 2013).

Kanser hücreleri hem küresel hipometilasyon hem de lokal promotör hipermetilasyonu ile karakterizedir. Küresel hipometilasyon, transpozon aktivasyonunu artırarak kromozomal instabiliteye zemin hazırlar (Erlich, 2009). Promotor hipermetilasyonu; siklin- bağımlı kinaz inhibitörü 2A (CDKN2A), meme kanseri duyarlılık geni 1 (BRCA1), DNA uyumsuzluk onarımında görevli MutL homolog 1 (MLH1) gibi tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına yol açarak DNA onarımının zayıflamasına, hücre döngüsünün kontrolsüz ilerlemesine ve tümör gelişiminin hızlanmasına neden olur (Esteller, 2007). Bu iki yönlü bozulma, kanser epigenetiğinin en karakteristik imzalarından biridir.

Histon Modifikasyonları

İkinci büyük epigenetik mekanizma ise histon proteinleri üzerindeki kimyasal modifikasyonlardır. DNA'nın nükleozomlar etrafına sarılarak paketlenmesini sağlayan histonların N-terminal kuyruklarında gerçekleşen asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon ve ubikinyasyon gibi modifikasyonlar, kromatin mimarisini doğrudan şekillendirir (Allis vd., 2016). Histon asetilasyonu, histon asetil transferaz (HAT) enzimleri tarafından gerçekleştirildiğinde kromatini gevşeterek transkripsiyonel aktivasyonu ederken, histon deasetilazların (HDAC) asetil gruplarını uzaklaştırılması baskılayıcı kromatin yapısını güçlendirir. Kanser hücrelerinde HDAC aktivitesinin artması, farklı tümör türlerinde tümör baskılayıcı genlerin geniş çaplı sessizleşmesiyle ilişkilidir (Haberland vd., 2009). Histon metilasyonu ise bağlamına göre hem aktivasyonu hem represyonu tetikleyebilir. (Margueron vd., 2011). Özellikle Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) gibi bazı histon metil transferazların aşırı ekspresyonu, hücrelerel farklılaşmayı baskılayarak kanser progresyonunu hızlandırır (Kim vd., 2016). Histon modifikasyonlarının geri dönüşümlü olması, bu enzimleri epigenetik tedavilerin temel hedeflerinden biri haline getirmiştir (Dawson vd., 2012).

Kodlanmayan RNA'lar

Epigenetik düzenlemenin üçüncü ve giderek daha fazla önem kazanan katmanı, kodlanmayan RNA'lardır. Genomun büyük bir kısmı protein kodlamasa da mikroRNA'lar (miRNA), uzun non-kodlayan RNA'lar (lncRNA) ve piRNA'lar gen ekspresyonunda kritik roller üstlenir. miRNA'lar, hedef RNA'ların yıkımını veya translasyon baskılanmasını sağlayarak post- transkripsiyonel düzeyde etkili olur. Kanserde miR-21 gibi onkomirler, proliferasyon ve metastazı desteklerken, let-7 ailesi gibi tümör baskılayıcı miRNA'lar sıklıkla downregüle olur (Friedman vd., 2009). lncRNA'lar kromatin düzenleyici komplekslerle etkileşerek epigenetik hafızanın kurulmasında rol oynar. (Gupta vd., 2010). piRNA'lar ise özellikle transpozon aktivitesini baskılayarak genom stabilitesini destekler. Bu yolaktaki bozulmalar kanser hücrelerinde artmış genetik düzensizlikle ilişkilidir (Ross vd., 2014).

Bu üç genetik mekanizma birlikte çalışarak kanser hücrelerinin transkripsiyonel profilini yeniden programlar. Böylece hücreler hem proliferatif hem metabolik hem de çevresel streslere uyum sağlayan bir fenotipe dönüşür (Esteller, 2011, Hanahan, 2022).

Hücre Ölüm Yollarında Biyokimyasal Değişiklikler: Apoptozun Engellenmesi ve Ferroptozun Baskılanması

Kanser biyolojisinin temel paradigması, hücrelerin normalde yaşam döngüsü içinde var olan denetimli ölüm yollarından kaçabilme yetenekleridir. Sağlıklı bir hücre; DNA hasarı, oksidatif stres, hipoksi, onarılamayan protein birikimi gibi tehditler karşısında apoptoz, ferroptoz, nekroptoz, pyroptoz ve otofaji ilişkili ölüm gibi programlı süreçleri başlatarak organizmanın bütünlüğünü korur. Fakat kanser hücreleri, genomik instabilite, epigenetik değişiklikler, metabolik yeniden programlama ve mikro çevresel sinyaller aracılığıyla bu ölüm mekanizmalarını eş zamanlı ve bütünsel bir

şekilde baskılar. Böylece hem hayatta kalma avantajı kazanır hem de tedaviye dirençli daha agresif bir fenotip oluşturur (Hanahan, 2022).

Bu bölümde kanser hücrelerinin ölümden kaçış sürecinin iki kritik basamağı olan apoptozun engellenmesi ve ferroptozun baskılanması süreçleri birbiriyle ilişkili ve ortak moleküler benzerliklerle bütünlük içinde ele alınmaktadır. Çünkü kanser hücresi, yalnızca tek bir ölüm yolunu devre dışı bırakmakla yetinmez; tam tersine bir ölüm yolu baskılandığında diğerinin devreye girme riskini ortadan kaldırmak için tüm sistemi koordine biçimde yeniden düzenler (Tang vd., 2019).

Apoptozun Engellenmesi: Tümörleşmenin İlk Savunma Hattı

Apoptoz, hücrenin kendini koruma yöntemlerinden biridir; DNA'sında bir sorun fark ettiğinde kontrollü bir şekilde ölerak çevredeki dokuları ve organizmanın bütününe korumaya çalışır. Bu yüzden özellikle mitokondriyi merkez alan intrinsik apoptotik yol, kanserleşmenin daha en başında hedef alınır. Kanser hücreleri, hayatta kalmak için bu yolu susturmak zorundadır. Bunu yaparken de adeta hücrenin ölüm sigortalarını devre dışı bırakır: BCL-2 ile ilişkili X proteini (BAX) ve BCL-2 homolog antagonisti (BAK) gibi pro-apoptotik proteinlerin ifadesini azaltırken, B-hücre lenfoma 2 proteini (BCL-2), B-hücre lenfoma ekstra büyük proteini (BCL-XL) ve miyeloid hücre lösemi 1 proteini (MCL-1) gibi yaşamı destekleyen proteinlerin ifadesini olağanüstü derecede artırır (Adams vd., 2018). Böylece mitokondrinin dış zarının geçirgenliği kontrol altında tutulur; sitokrom c'nin sitoplazmaya geçmesi engellenir ve kaspaz zincirinin çalışması daha başlamadan durdurulur.

Bu sürece bir de p53 mutasyonları eklendiğinde durum daha da karmaşık bir hal alır. Normalde p53, hücrenin hasarı tespit eden ve gerektiğinde hücreyi ölüme yönlendiren bir proteindir. Ancak kanser hücrelerinde p53 ya mutanttır ya da işlevini yitirmiştir. Böyle

olunca hücre hem DNA hasarını doğru şekilde algılayamaz hem de apoptotik sinyalleri gerektiği gibi iletemez. Bunun sonucunda hemapoptoz devre dışı bırakılır hem de hücre demire bağımlı bir başka ölüm yolu olan ferroptozu karşı daha kırılğan hale gelir.

Bu durum kanser hücrelerini zor bir ikileme sürükler. Hücrenin apoptoz sürecini başlatmaması hayatta kalmak için gereklidir, fakat bu durum hücreyi diğer ölüm yollarına karşı savunmasız bırakır. İşte bu nedenle tümör hücresi, yalnızca apoptozu baskılamakla yetinmeyip ferroptozun da tetiklenmesini önleyecek yeni koruma mekanizmaları bulmak zorunda kalır (Kasthuber vd., 2017).

Ferroptozun Baskılanması: Kanserın İkinci Savunma Duvarı

Ferroptoz, hücrenin demir aracılı oksidatif strese yenik düşmesiyle ortaya çıkan, özellikle lipid peroksit birikimiyle karakterize bir ölüm biçimidir. Apoptozdan tamamen farklı bir biyokimyasal altyapıya sahiptir; hücre çekirdeği parçalanmaz, kaspazlar devreye girmez, süreç tamamen oksidatif ve lipid temelli ilerler. İşte tam da bu nedenle, apoptozdan kaçıldığı kanser hücrelerinde ferroptoz adeta devreye girmek için pusuda bekler (Dixon vd, 2012). Kanser hücresi bu tehdidi çok iyi bildiğinden, hayatta kalabilmek için ferroptozun da zayıf noktalarını güçlendirmeye başlar. Bu savunma stratejisinin merkezinde yer alan glutatyon peroksidaz 4 (GPX4) enzimi, lipid peroksitleri zararsız hale getirerek hücre zararını oksidatif çöküşten koruyan bir “tamir ustası” gibidir. Kanser hücreleri GPX4’ü mümkün olduğunca yüksek tutar; bunun için de enzimin çalışması için gereken glutatyonu (GSH) bolca üretir (Stockwell vd., 2020). Bu üretimi sürdürebilmek için de sistin taşınımını sağlayan çözünen taşıyıcı aile 7 üyesi 11/ sistin/glutamat antiport sistemi (SLC7A11/xCT) taşıyıcısını artırır. Daha fazla sistin, daha fazla indirgenmiş glutatyon (GSH); daha fazla GSH ise daha güçlü bir anti-ferroptotik kalkan anlamına gelir.

Savunmanın bir diğ er ayağı, demir metabolizmasının yeniden düzenlenmesidir. Demir serbest h lde kaldığında oksidatif reaksiyonları tetikler ve ferroptozu başlatabilir. Bu nedenle kanser hücreleri demiri “tehlikli dolaşımdan” uzaklaştırmak için onu depolayan ferritin-ağır zincirini (FTH1) artırır (Gao vd., 2016). Böylece serbest demir azalır, Fenton reaksiyonları baskılanır ve lipid peroksidasyonu zincirleme bir felakete dönüşmeden durdurulur.

Sonuç olarak hücre, apoptozu kapatarak açtığı güvenlik açığını ferroptozu da baskılayarak kapatır. Yani bir taraftan ölümün kapısını kilitlerken, diğ er taraftan başka bir pencerenin açılmasını engellemek için sürekli yeni bariyerler inşa eder. Bu ince ayarlı savunma, tümör hücresinin karmaşık ama bir o kadar da etkili hayatta kalma stratejisinin önemli bir parçasıdır (Hanahan, 2022).

Apoptoz- Ferroptoz Etkileşimi: Kanser Hücresinin Entegre Sağkalım Stratejisi

Apoptoz ve ferroptozun kanser hücresinde aynı anda baskılanması, birbirinden tamamen bağımsız yürüyen iki süreç gibi görünse de aslında paralel ilerleyen savunma hatlarıdır. Bu iki yol çoğu zaman ortak moleküler kavşaklarda keşişir ve tümör hücresi bu kavşakları ustalıkla yeniden düzenleyerek ölüm riskini minimuma indirmeye çalışır.

Bu keşişim noktalarının en bilineni p53’tür. Normalde p53 hücrenin “dengeleyici hakemi” gibidir; bağlamına göre kimi zaman apoptozu tetikler, kimi zaman ferroptozu yönlendirir. Ancak tümörlerde sık görülen mutant p53, bu denetimi tamamen bozarak iki ölüm yolunu da aynı anda susturur (Jiang vd., 2015). Böylece hücre hem mitokondriyal hem de oksidatif stres temelli tehditlere karşı daha dirençli hâle gelir.

Benzer bir rol, BCL-2 ailesinin kontrolündeki proteinlerde de görülür. Bu grup yalnızca mitokondriyal zarın bütünlüğünü

korumakla kalmaz; hücrenin ER-stresi, redoks dengesi ve lipid metabolizmasını da etkileyerek ferroptoz ihtimalini azaltır. Yani BCL-2 ailesi, çoğu zaman yalnızca apoptozun değil, aynı zamanda ferroptozun da perde arkasındaki sessiz düzenleyicisidir (Chipuk vd., 2010).

Kanser hücresinin adaptasyonunun bir diğer yüzü ise metabolik yeniden yapılanmadır. Hücre, NADPH üretimini artırarak oksidatif yükü hafifletir. Ayrıca lipid bileşimini yeniden şekillendirerek hem mitokondriyi hem plazma membranını oksidatif stresin yıkıcı etkilerine karşı güçlendirir. Bu durum, apoptoz ve ferroptozun aslında aynı biyokimyasal eksen boyunca dengelenen iki farklı uç olduğunu gösterir (Hanahan, 2022; Dixon vd., 2014).

Tüm bu bulgular, kanser hücresinin hayatta kalma stratejisinin yalnızca bir ölüm programını kapatmaktan ibaret olmadığını ortaya koyuyor. Asıl başarı, ölüm yolları arasında kurulan karşılıklı telafi mekanizmalarını kusursuz şekilde koordine edebilmesidir. İşte bu yüzden tedavide yalnızca apoptozu uyarmak çoğu zaman yeterli olmaz; hücre ferroptozu daha da güçlü biçimde baskılayarak cevap verir. Tam tersine ferroptozu tetikleyen tedavilerde de hücre bu kez anti-apoptotik hatlarını güçlendirir.

Bu nedenle güncel kanser tedavileri giderek daha fazla ikili veya çoklu hedefleme stratejilerine, yani hem apoptotik hem ferroptotik sinyalleri eşzamanlı devreye sokan yaklaşımlara yönelmektedir. Böylece hücrenin kurduğu bu karmaşık savunma ağının bir noktasını değil, bütününe etkisiz hâle getirmek amaçlanmaktadır (Stockwell, 2022).

Terapötik Perspektifler

Kanser, moleküler ve hücresel düzeydeki karmaşık biyokimyasal değişikliklerle karakterize edilen çok yönlü bir hastalıktır. Son yıllarda yapılan temel araştırmalar, kanser

hücrelerinin yalnızca genetik mutasyonlarla değil, aynı zamanda metabolik, sinyal ve epigenetik yollardaki yeniden programlanmalarla da süratle değiştiğini göstermiştir. Tedavi paradigması da bu değişimlere paralel olarak dönüşmüş ve yalnızca hücrenin çoğalma mekanizmasını hedeflemek yerine, onu ayakta tutan temel biyokimyasal süreçlere odaklanan stratejiler ön plana çıkmıştır.

Kanser hücrelerinin normal hücrelerden belirgin şekilde farklı olan metabolizması terapötik hedefler sağlar. Tümörler, artan enerji ihtiyacını ve biyosentetik yükü karşılamak için glikoz ve amino asit metabolizmasını yeniden programlar. (Jacquet vd., 2022; Vander vd., 2009). Ayrıca glutamin bağımlılığı geliştirerek bu amino asidi hem TCA döngüsüne karbon kaynağı olarak hem de nükleotid, amino asit ve lipid sentezi için azot kaynağı olarak kullanır (Jin vd., 2022; Dasgupta vd., 2022). Buna ek olarak lipid metabolizmasının yeniden düzenlenmesi, membran biyogenezi, enerji depolama ve sinyal yollarını güçlendirerek tümör büyümesini ve tedavi direncini destekler (Hoy, 2021; Hoy, Nagarajan & Butler, 2021). Tüm bu değişimler kanser hücrelerine belirgin bir metabolik esneklik kazandırır ve bu esneklik tedaviye yanıtın en önemli belirleyicilerinden biri hâline gelir. Bu nedenle metabolik hedefli tedaviler, modern kanser tedavisi içerisinde giderek daha stratejik bir alan olarak öne çıkmaktadır. Glikolizin kritik basamaklarını katalize eden laktat dehidrojenaz (LDH) gibi enzimlerin inhibisyonu, tümör hücresinin glikolize bağımlı enerji metabolizmasını ve biyosentez döngüsünü bozabilir. Benzer şekilde kanser hücrelerinin büyüme için zorunlu hâle getirdiği glutamin metabolizmasının (örneğin glutaminaz inhibisyonu yoluyla) ya da yağ asidi oksidasyonunun hedeflenmesi de güçlü terapötik seçenekler sunmaktadır (Jin vd., 2022; Dasgupta vd., 2022; Hoy, 2021). Bu yaklaşım yalnızca tümörün artmış metabolik gereksinimlerini kesintiye uğratmakla kalmaz; aynı zamanda özellikle kemoterapiye direnç geliştirmiş

tümörlerde metabolik zayıf noktaların açığa çıkmasına olanak tanır. Dolayısıyla metabolizmayı hedefleyen müdahaleler, kanser biyolojisinin kırılğan noktalarını tedavi avantajına dönüştürebilen yenilikçi stratejiler arasında yer almaktadır (Pavlova vd., 2016; Heiden vd.,2017).

Kanser hücresinin proliferasyonunda, hücre içi sinyal ağlarının rolü de kritiktir. Özellikle PI3K/AKT/mTOR ve RAS/RAF/MEK/ERK gibi sinyal yolları, hücre büyüme ve hayatta kalma mekanizmalarını düzenler. Bu yollardaki aşırı aktivasyon, birçok tümör tipinde görülen yaygın bir olaydır. Bu sebeple bu bileşenleri hedef alan küçük moleküller veya monoklonal antikolar, kanser tedavisinde geniş çapta kullanılmaktadır (Manning vd., 2017; Samatar vd., 2014). Ancak bu yolların birbirine bağlı yapısı nedeniyle monoterapiler sıklıkla dirençle karşılaşabilir. Bu nedenle kombinasyon tedavileri bu konuda daha umut vaat etmektedir (Al-Lazikani vd., 2012).⁵

Kanser hücresinde epigenetik düzenlemeler de giderek daha fazla tedavi odağı haline gelmiştir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları gibi epigenetik mekanizmalar tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına veya onkogenlerin aktif kalmasına yol açabilir. Bu nedenle DNMT inhibitörleri, HDAC inhibitörleri ve bromodomain (BET) inhibitörleri gibi ajanlar, epigenetik “okuma” mekanizmalarını yeniden düzenleyerek hücrelerin özelleşmiş profilini yeniden şekillendirebilir (Baylin vd., 2016; Dawson, 2012).

Epigenetik tedaviler, özellikle immünoterapi ile kombinasyonlarda bağışıklık yanıtını güçlendiren sinerjiler yaratarak tümör mikro çevresini daha duyarlı hâle getirebilir. Son yıllarda klinik araştırmalar, bu temel terapötik yaklaşımların farklı kombinasyonlarının etkinliğini değerlendirmektedir. Örneğin metabolik hedefli tedaviler ile sinyal yolak inhibitörlerinin

kombinasyonu hem enerji üretimini hem de proliferatif sinyalleri aynı anda baskılayarak hücre adaptasyonunu zorlaştırabilir. Benzer şekilde epigenetik düzenleyiciler ile immünoterapi ajanlarının bir arada kullanılması, tümör bağışıklık yanıtını artırabilir ve bağışıklık kaçış mekanizmalarını zayıflatabilir. Bu kombinasyon stratejileri, özellikle heterojen ve dirençli tümörlerde tedavi başarısını artırma potansiyeline sahiptir (Qian vd., 2021). Bu çok katmanlı yaklaşım, kanser tedavisinde yalnızca hücresel hedeflere odaklanmanın ötesine geçmiştir. Artık metabolik gereksinimlerin, sinyal ağlarının ve epigenetik düzenlemelerin bütünsel bir şekilde ele alınması gerektiği kabul edilmektedir. Böylece kişiselleştirilmiş, daha etkili ve daha sürdürülebilir tedavi stratejileri geliştirilebilir ve hastaların yaşam kalitesi ve sağkalım oranları artırılabilir.

Sonuç

Kanser, hücrenin biyokimyasal süreçlerinin çok aşamalı ve karmaşık bir şekilde bozulması sonucunda ortaya çıkan dinamik bir süreçtir. Normal hücrelerin malign fenotipe dönüşümünde, onkogen aktivasyonu, tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, hücre döngüsü kontrolünün kaybı, apoptozdan kaçış, çeşitli sinyal yollarının ve metabolizmanın yeniden programlanması gibi temel biyokimyasal değişiklikler önemli etkenlerdir. Kanser sürecinde meydana gelen biyokimyasal değişikliklerin anlaşılması, hastalığın moleküler mekanizmalarının aydınlatılmasını sağlamanın yanı sıra hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarının ilerlemesi açısından da kritiktir.

Kaynakça

Adams, J. M., & Cory, S. (2018). The BCL-2 arbiters of apoptosis and their growing role as cancer targets. *Cell death and differentiation*, 25(1), 27–36. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.161>

Adams, J. M., & Cory, S. (2018). The BCL-2 arbiters of apoptosis and their growing role as cancer targets. *Cell death and differentiation*, 25(1), 27–36. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.161>

Al-Lazikani, B., Banerji, U., & Workman, P. (2012). Combinatorial drug therapy for cancer in the post-genomic era. *Nature biotechnology*, 30(7), 679–692. <https://doi.org/10.1038/nbt.2284>

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2022). *Molecular Biology of the Cell* (7th ed.). Garland Science.

Allis, C., Jenuwein, T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet* 17, 487–500 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.59>

Baylin, S. B., & Jones, P. A. (2016). Epigenetic Determinants of Cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 8(9), a019505. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019505>

Chevet, E., Hetz, C., & Samali, A. (2015). Endoplasmic reticulum stress-activated cell reprogramming in oncogenesis. *Cancer discovery*, 5(6), 586–597. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-1490>

Chipuk, J. E., Moldoveanu, T., Llambi, F., Parsons, M. J., & Green, D. R. (2010). The BCL-2 family reunion. *Molecular cell*, 37(3), 299–310. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.01.025>

Cooper, G. M., & Hausman, R. E. (2019). *The cell: A molecular approach* (8th ed.). Sinauer Associates.

Dasgupta, A., Mukherjee, A., & Maitra, A. (2022). Advancing cancer treatment by targeting glutamine metabolism—A roadmap. *Cancers*, 14(3), 553.

Dawson, M. A., & Kouzarides, T. (2012). Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell*, 150(1), 12–27. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.06.013>¹

DeBerardinis, R. J., & Chandel, N. S. (2016). Fundamentals of cancer metabolism. *Science Advances*, 2(5), e1600200.

DeBerardinis, R. J., Mancuso, A., Daikhin, E., Nissim, I., Yudkoff, M., Wehrli, S., & Thompson, C. B. (2007). Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(49), 19345–19350. <https://doi.org/10.1073/pnas.0709747104>

Dixon, S. J., Lemberg, K. M., Lamprecht, M. R., Skouta, R., Zaitsev, E. M., Gleason, C. E., Patel, D. N., Bauer, A. J., Cantley, A. M., Yang, W. S., Morrison, B., 3rd, & Stockwell, B. R. (2012). Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 149(5), 1060–1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>

Dixon, S., Stockwell, B. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. *Nat Chem Biol* 10, 9–17 (2014). <https://doi.org/10.1038/nchembio.1416>

Ehrlich M. (2009). DNA hypomethylation in cancer cells. *Epigenomics*, 1(2), 239–259. <https://doi.org/10.2217/epi.09.33>

Esteller M. (2007). Epigenetic gene silencing in cancer: the DNA hypermethylome. *Human molecular genetics*, 16 Spec No 1, R50–R59. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm018>

Esteller M. (2008). Epigenetics in cancer. *The New England journal of medicine*, 358(11), 1148–1159. <https://doi.org/10.1056/NEJMra072067>

Esteller M. (2011). Non-coding RNAs in human disease. *Nature reviews. Genetics*, 12(12), 861–874. <https://doi.org/10.1038/nrg3074>

Friedman, R. C., Farh, K. K., Burge, C. B., & Bartel, D. P. (2009). Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome research*, 19(1), 92–105. <https://doi.org/10.1101/gr.082701.108>

Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., Alnemri, E. S., Altucci, L., Amelio, I., Andrews, D. W., Annicchiarico-Petruzzelli, M., Antonov, A. V., Arama, E., Baehrecke, E. H., Barlev, N. A., Bazan, N. G., Bernassola, F., Bertrand, M. J. M., Bianchi, K., Blagosklonny, M. V., ... Kroemer, G. (2018). Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell death and differentiation*, 25(3), 486–541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>²

Gao, M., Monian, P., Pan, Q., Zhang, W., Xiang, J., & Jiang, X. (2016). Ferroptosis is an autophagic cell death process. *Cell research*, 26(9), 1021–1032. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.95>³

Gupta, R., Shah, N., Wang, K. *et al.* Long non-coding RNA *HOTAIR* reprograms chromatin state to promote cancer

metastasis. *Nature* 464, 1071–1076 (2010).
<https://doi.org/10.1038/nature08975>

Haberland, M., Montgomery, R. L., & Olson, E. N. (2009). The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy. *Nature reviews. Genetics*, 10(1), 32–42. <https://doi.org/10.1038/nrg2485>

Hanahan, D. (2022). *Hallmarks of cancer: New dimensions. Cancer Discovery*, 12(1), 31–46.

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

Harrison, D. A. (2012) The JAK/STAT pathway. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(3), a011205.

Hetz, C. (2012) The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol* 13, 89–102. <https://doi.org/10.1038/nrm3270>

Hetz, C., & Papa, F. R. (2018). The Unfolded Protein Response and Cell Fate Control. *Molecular cell*, 69(2), 169–181. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.06.017>

Hoy, A.J., Nagarajan, S.R. & Butler, L.M. Tumour fatty acid metabolism in the context of therapy resistance and obesity. *Nat Rev Cancer* 21, 753–766 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00388-4>

Jacquet, P., & Stéphanou, A. (2022). Searching for the metabolic signature of cancer: A review from Warburg's time to now. *Biomolecules*, 12(10), 1412. <https://doi.org/10.3390/biom12101412>

Jiang, L., Kon, N., Li, T., Wang, S. J., Su, T., Hibshoosh, H., Baer, R., & Gu, W. (2015). Ferroptosis as a p53-mediated activity

during tumour suppression. *Nature*, 520(7545), 57–62.
<https://doi.org/10.1038/nature14344>

Jin, J., Byun, JK., Choi, YK. *et al.* Targeting glutamine metabolism as a therapeutic strategy for cancer. *Exp Mol Med* **55**, 706–715 (2023). <https://doi.org/10.1038/s12276-023-00971-9>

Johnson, D. E., O’Keefe, R. A., & Grandis, J. R. (2018). Targeting the JAK/STAT signaling pathway in solid tumors. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 144(2), 141–152.

Jones, P. A., & Baylin, S. B. (2007). The epigenomics of cancer. *Cell*, 128(4), 683–692.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.01.029>

Kasthuber, E. R., & Lowe, S. W. (2017). Putting p53 in Context. *Cell*, 170(6), 1062–1078.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.028>

Keith, B., & Simon, M. C. (2007). Hypoxia-inducible factors, stem cells, and cancer. *Cell*, 129(3), 465–472.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.04.019>

Kim, K. H., & Roberts, C. W. (2016). Targeting EZH2 in cancer. *Nature medicine*, 22(2), 128–134.
<https://doi.org/10.1038/nm.4036>

Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2021). Robbins and Cotran pathologic basis of disease (10th ed.)

Lapante, M., & Sabatini, D. M. (2012). mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, 149(2), 274–293.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.017>

Margueron, R., & Reinberg, D. (2011). The Polycomb complex PRC2 and its mark in life. *Nature*, 469(7330), 343–349.

Nagarajan, S.R., Butler, L.M. & Hoy, A.J. (2021). The diversity and breadth of cancer cell fatty acid metabolism. *Cancer Metab* 9, 2. <https://doi.org/10.1186/s40170-020-00237-2>

Patra, K. C., Hay, N. (2014). The pentose phosphate pathway and cancer. *Trends in Biochemical Sciences*, 39(8), 347–354.

Pavlova, N. N., & Thompson, C. B. (2016). The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell metabolism*, 23(1), 27–47. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.006>

Peng, Y., Wang, Y., Zhou, C., Mei, W., & Zeng, C. (2022). PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: are we making headway?. *Frontiers in oncology*, 12, 819128.

Prior, I. A., Hood, F. E., & Hartley, J. L. (2020). The Frequency of Ras Mutations in Cancer. *Cancer research*, 80(14), 2969–2974. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-3682>

Qian, L., Zhang, F., Yin, M., & Lei, Q. (2022). Cancer metabolism and dietary interventions. *Cancer biology & medicine*, 19(2), 163–174. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2021.0461>

Ribatti, D. (2017). A revisited concept: Contact inhibition of growth. From cell biology to malignancy. *Experimental Cell Research*, 359(1), 17–19. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.06.012>

Ross, R. J., Weiner, M. M., & Lin, H. (2014). PIWI proteins and PIWI-interacting RNAs in the soma. *Nature*, 505(7483), 353–359.

Samatar, A., Poulidakos, P. Targeting RAS–ERK signalling in cancer: promises and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 13, 928–942 (2014). <https://doi.org/10.1038/nrd4281>

Saxton, R. A., & Sabatini, D. M. (2017). mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*, 168(6), 960–976. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.004>

Semenza G. L. (2012). Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*, 148(3), 399–408. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>

Semenza, G. L. (2003). Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 3(10), 721–732.

Smith, Z., Meissner, A. DNA methylation: roles in mammalian development. *Nat Rev Genet*, 14, 204–220 (2013). <https://doi.org/10.1038/nrg3354>

Stockwell B. R. (2022). Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications. *Cell*, 185(14), 2401–2421. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.003>

Stockwell, B. R., Jiang, X., & Gu, W. (2020). Emerging Mechanisms and Disease Relevance of Ferroptosis. *Trends in cell biology*, 30(6), 478–490. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.02.009>

Sullivan, L. B., & Chandel, N. S. (2014). Mitochondrial reactive oxygen species and cancer. *Cancer & Metabolism*, 2(1), 17. <https://doi.org/10.1186/2049-3002-2-17>

Tang, D., Kang, R., Berghe, T. V., Vandenabeele, P., & Kroemer, G. (2019). The molecular machinery of regulated cell death. *Cell research*, 29(5), 347–364. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0164-5>

Trachootham, D., Alexandre, J. & Huang, P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach?. *Nat Rev Drug Discov* 8, 579–591 (2009). <https://doi.org/10.1038/nrd2803>

Vander Heiden, M. G., & DeBerardinis, R. J. (2017). Understanding the Intersections between Metabolism and Cancer Biology. *Cell*, 168(4), 657–669.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.039>

Vander Heiden, M. G., Cantley, L. C. & Thompson, C. B. (2009). Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 324, 1029–1033.

Wang, M., & Kaufman, R. J. (2014). The impact of the endoplasmic reticulum protein-folding environment on cancer development. *Nature Reviews Cancer*, 14(9), 581-597..
<https://doi.org/10.1038/nrc3800>

Warburg O. (1956). On the origin of cancer cells. *Science (New York, N.Y.)*, 123(3191), 309–314.
<https://doi.org/10.1126/science.123.3191.309>

Warnakulasuriya S. (2001). Histological grading of oral epithelial dysplasia: revisited. *The Journal of pathology*, 194(3), 294–297.
[https://doi.org/10.1002/1096-9896\(200107\)194:3<294::AID-PATH911>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1096-9896(200107)194:3<294::AID-PATH911>3.0.CO;2-Q)

Wise, D. R., DeBerardinis, R. J., Mancuso, A., Sayed, N., Zhang, X. Y., Pfeiffer, H. K., Nissim, I., Daikhin, E., Yudkoff, M., McMahon, S. B., & Thompson, C. B. (2008). Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(48), 18782–18787. <https://doi.org/10.1073/pnas.0810199105>

World Health Organization Classification of Tumours Editorial Board. (2017). *WHO classification of tumours* (4th ed.). International Agency for Research on Cancer.

World Health Organization Classification of Tumours Editorial Board. (2022). *WHO classification of tumours* (5th ed.). International Agency for Research on Cancer.

Yamaoka, K., Saharinen, P., Pesu, M., Holt III, V. E., Silvennoinen, O., & O'Shea, J. J. (2004). The janus kinases (jaks). *Genome biology*, 5(12), 253.

Ying, H., Kimmelman, A. C., Lyssiotis, C. A., Hua, S., Chu, G. C., Fletcher-Sananikone, E., ... & DePinho, R. A. (2012). Oncogenic Kras maintains pancreatic tumors through regulation of anabolic glucose metabolism. *Cell*, 149(3), 656-670.

Yu, H., Pardoll, D., & Jove, R. (2009). STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nature reviews cancer*, 9(11), 798-809. <https://doi.org/10.1038/nrc2734>

DOĞAL BİYOAKTİF BİLEŞİKLER VE BİYOKİMYASAL TEKSTİL UYGULAMALARI

GÜRSEL KORKMAZ¹

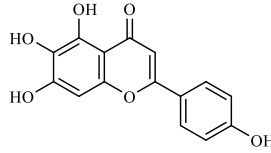
Giriş

Biyoaktif moleküller sentez yolu ile ya da doğal kaynaklardan izole edilebilmektedir. Sentetik biyoaktif maddeler antibakteriyel, antikanser, antiinflamatuvar gibi farklı özellikler sergileyebilmektedir. Bu yapılarda önemli olan bir diğer husus ise bileşiklerin toksik olup olmadıklarıdır. Bununla birlikte, doğal biyoaktif bileşiklere olan ilgi biyobozunurluk, düşük maliyet ve düşük toksisite gibi özellikleri sebebi ile artmaktadır (Do et al., 2025; Rahaman, 2026). Örnek olarak biyoatıklardan elde edilen doğal kitosan polimerinin bakterilere karşı sergilemiş oldukları biyokimyasal reaksiyonlar, koruyucu biyoaktif tekstillerin elde edilmesinde rol oynamaktadır (Dejene, 2025). Güncel literatürde biyoaktif bileşik entegre edilen tekstil yüzeyleri üzerine yoğun çalışmalar bulunmaktadır.

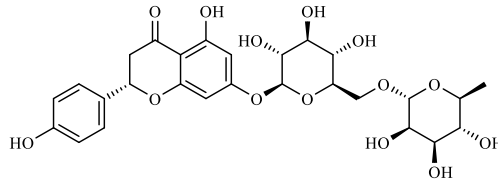
¹ Dr. Öğr. Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas Teknik Bilimler Meslek Yüksek Okulu, Tekstil Teknolojisi Programı, ORCID: 0000-0003-4855-2907

2020 yılında yapılan bir çalışmada yeşil apre uygulaması amacı ile mordan olarak metal tuzları yerine kitosan ekstraktı kullanılmıştır. Pamuk üzerine emdirme yöntemi ile yapılan kitosan kaplaması yapıldıktan sonra yapısında Scutellarein, Narirutin ve Hesperidin komponentleri bulunan *Citrus sinensis* kabuğunun sulu ekstraktı ile boyama yapılmıştır (Şekil 1). Bu sayede *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* bakteriyel suşlarına karşı aktivite sergileyen biyoaktif tekstiller elde edilmiştir (Shahid-ul-Islam & Butola, 2020). 2024 yılında yapılan bir diğer çalışma biyoaktif fitokimyasal bileşenler açısından zengin olabilecek yan ürünler üzerine odaklanmıştır. *C. Oblonga* yaprağı, mazı ve muz kabuklarının ekstraktları ile yün ipliklerinin boyanması ile orta düzeyde ultraviyole (UV) koruyucu malzeme geliştirmiştir (Baseri, 2024).

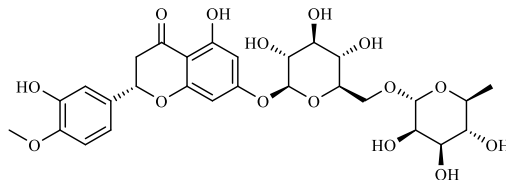
Şekil 1. *Citrus sinensis* kabuğunda bulunan bazı komponentler



Scutellarein



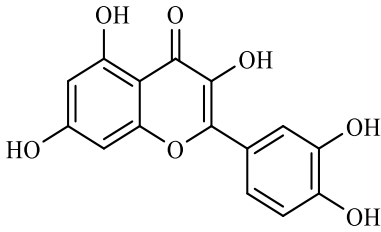
Narirutin



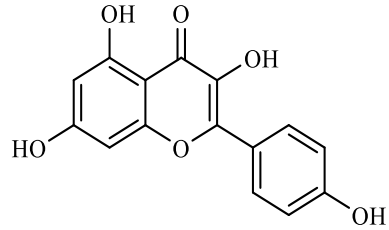
Hesperidin

Zhou ve arkadaşları (2023) yapısında quersetin, kaempferol gibi biyoaktif komponentler (Şekil 2) içeren *Sapium sebiferum* L. bitkisinin yapraklarından ekstraksiyon yapmıştır. Elde edilen ekstraktlar ile yün kumaşları boyayarak ile antioksidan, antibakteriyel ve UV koruma özellikleri sergileyen biyoaktif tekstil yüzeyleri elde edilmiştir (Q. Zhou et al., 2020).

Şekil 2. Quersetin ve kaempferolün kimyasal yapıları



Quersetin

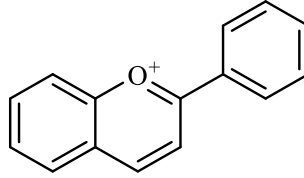


Kaempferol

2024 yılında yapılan bir diğer çalışmada yeşil ceviz kabukları ekstraktları hazırlanarak farklı hammaddelere sahip kumaşların uygun ortamlarda boyamaları yapılmıştır. Yün ve pamuk kumaşların güçlü antioksidan özellik sergilemesi ve özellikle pamuk kumaşın sergilediği antibakteriyel aktivite, bu biyoaktif malzemeleri yara örtüsü uygulamaları ve cilt dostu giyim ürünleri için önemli kılmaktadır (Ivanovska et al., 2024). 2025 yılında yapılan bir çalışmada ise bir diğer atık malzeme olan ve yapısında antosiyanin (Şekil 3) bulunan teak ağacı yapraklarından pigmentler ekstrakte edilmiştir. Bu ekstraktlar ile boyanan ipek liflerinin sınırlı düzeyde antibakteriyel aktivite sergilediği görülmüştür. İlerleyen çalışmalar ile antibakteriyel aktivitenin artırılması, sürdürülebilir biyoaktif tekstil yüzeylerinin elde edilmesi açısından önem arz etmektedir (Rungruangkitkrai et al., 2025). Çevre dostu biyoaktif yüzeyler geliştirmek adına yapılan bir diğer çalışma da *Diospyros Mollis Griff* ekstraktları ile boyanmış ipek ile UV koruma ve antibakteriyel

aktivite sergileyen biyoaktif tekstil yüzeyleri elde edilmiştir (Le et al., 2025).

Şekil 3. Antosiyaninin kimyasal yapısı



Biyoaktif bileşiklerin tekstil malzemelerine kazandırılmasıyla yalnızca koruyucu değil, aynı zamanda insan sağlığını destekleyici fonksiyonel özellikler de elde edilebilmektedir. Bartolini ve arkadaşlarının (2024) çalışmasında, soğan kabuklarından elde edilen çözeltiler kullanılarak selülozik tekstil malzemeleri boyanmıştır. Elde edilen kumaşların UV koruma özelliği göstermesinin yanı sıra antioksidan ve antiinflamatuvar etki sergilemesi, bu tür biyoaktif tekstillerin cildin dermatolojik rahatsızlıklara karşı desteklenmesinde potansiyel bir kullanım alanına sahip olabileceğini ortaya koymaktadır (Bartolini et al., 2024).

Biyoaktif bileşikler sergiledikleri biyokimyasal reaksiyonlar ile antiinflamatuvar, antiinseksit, antibakteriyel, antikanser ve antioksidan gibi önemli biyolojik aktiviteler sergileyebilmektedir. Bu bileşiklerle donatılan tekstil malzemelerinde biyoaktif yüzeyler elde edilebilmektedir (Korkmaz, 2019). Bu bölümde biyokimyasal tekstil uygulamaları açısından literatürde yer alan güncel antibakteriyel ve antioksidan tekstil çalışmaları incelenecektir.

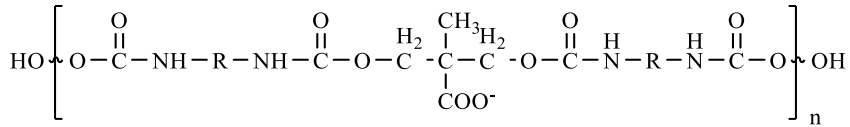
Antibakteriyel Tekstiller

Antibakteriyel bileşiklerin tekstil yüzeylerine çeşitli yöntemlerle entegre edilmesi ile tekstil malzemeleri

fonksiyonelleştirilebilmektedir. Antibakteriyel tekstiller insan sirkülasyonunun fazla olduğu hastaneler, oteller ve toplu taşımalar gibi ortamlarda halk sağlığı açısından önemli rol oynamaktadır. Ayrıca yara örtüsü olarak kullanımları ile yara iyileşme sürecinde enfeksiyon riskini düşürmektedir. Antibakteriyel tekstiller patojenlere karşı etkili olurken cilt mikrobiyatası üzerinde baskın olmaması istenmektedir (Suellen Ferro de Oliveira & Kekhasharú Tavaría, 2023).

Arsad ve arkadaşları (2018) suda dispers olabilen kitosan esaslı poliüretan yapılar sentezlemiştir (Şekil 4). Bu yapılar emdirme yöntemi ile pamuk/polyester karışımli kumaşlara aktarılarak çevre dostu antibakteriyel tekstiller elde edilmiştir (Arshad et al., 2018).

Şekil 4. Arsad ve arkadaşları tarafından sentezlenen disperse olabilir poliüretan



Kitosan üzerine yapılan bir başka araştırmada keten üzerinde kitosan-gümüş nano parçacıklarının sentezi üzerine odaklanılmıştır. Nanoparçacık sentezinde indirgen olarak ananas tacı ekstraktından faydalanılmıştır. Sentez sonrası keten kumaşların antibakteriyel ve antioksidan aktivite sergilediği görülmüştür. Çalışmada kitosan gümüş iyonlarının stabilizasyonu sağlamış ve ayrıca antibakteriyel aktiviteyi artırmıştır (Shahid-ul-Islam et al., 2019).

Dou ve arkadaşlarının yaptığı 2021 yılında yaptığı çalışmada sodyum bikarbonat ile söğüt liflerinin kabuğundan ayrılması sağlanmıştır. Bu liflerin lyocell lifleri ile harmanlanması ile elde edilen ipliklerin *S. aureus*' a karşı güçlü antibakteriyel aktivite sergilediği görülmüştür. Söğüt liflerinin yapısında bulunan biyoaktif

moleküllerin antibakteriyel etki sağlaması ile dışardan bir başka antibakteriyel molekül kullanılmasına gerek kalmamıştır (Dou et al., 2021).

2022 yılında yapılan bir diğer çalışmada pamuk kumaşlar bir biyoatık olan yağ palmyesi kazan külü TiO_2 ve kitosan ile hazırlanan nanokompozit ile kaplanmıştır. Elde edilen kumaşlar sergiledikleri antibakteriyel aktivitenin yanı sıra kahve lekelerine karşı kendi kendini temizleme özelliği de göstermiştir. Bu uygulama ile çevre dostu, sürdürülebilir bir antibakteriyel tekstil yüzeyi elde edilmiştir (Bukit et al., 2022).

Bir başka çevre dostu yaklaşımda pirinç kabuğu külünden elde edilen SiO_2 ve deniz atıklarından elde edilen kitosanın sol jel yöntemi ile bir araya getirilmesi ile nanokompozitler üretilmiştir. Bu nanokompozitler ile kaplanmış pamuk kumaşlar *S. aureus* bakteri suşuna karşı antibakteriyel aktivite sergilemiş ve aynı zamanda su itici özellik kazanmıştır (Ratnawulan et al., 2024).

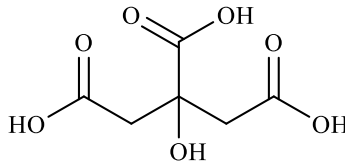
Vajpayee ve arkadaşları 2025 yılında muz bazlı sürdürülebilir selüloz polimerine farklı kombinasyonlar ile plazma ve enzim işlemleri uygulamıştır. Önce plazma sonrasında enzim işlemi uygulanan malzemenin hidrofilitésinin önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Bu malzemenin tulsı ve yeşil çay ekstraktları ile kaplanması ile *S. aureus* ve *E. coli*' ye karşı antibakteriyel aktivite sağlanmıştır (Vajpayee et al., 2025).

2025 yılında yapılan bir diğer çalışmada *Premna serratifolia* yapraklarının sulu ortamda ekstraktları hazırlanmıştır. Bu ekstraktlar ile ipek kumaş üzerinde *in situ* gümüş nanopartikülleri sentezlenmiştir. Bu çevre dostu yaklaşım ile *S. aureus* ve *E. coli*' ye karşı güçlü aktivite sergileyen antibakteriyel tekstiller elde edilmiştir (Nguyen et al., 2025). Gümüş nanopartiküllerinin yeşil sentezi üzerine odaklanan bir diğer çalışmada kekik yapraklarından elde edilen ekstraktlar kullanılmıştır. Nanopartiküllerin *S. aureus* ve *E.*

coli' ye karşı sergiledikleri güçlü aktivite, antibakteriyel tekstil üretimi için umut vericidir (Alamdari et al., 2025).

Güncel bir diğer çalışmada pamuk kumaşlar kitosan oligosakkarit, çinko iyonu ve sitrik asit (Şekil 5) ile esterleşme ve koordinasyon reaksiyonları ile modifiye edilmiştir. Kumaşların %100'e yakın antibakteriyel ve antiviral aktivite sergiledikleri gözlenmiştir (Wu et al., 2025).

Şekil 5. Sitrik Asit'in kimyasal yapısı



Antioksidan Tekstiller

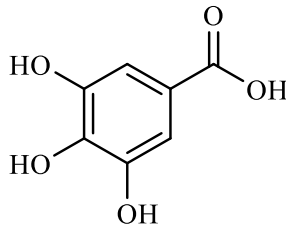
Serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri hücre zedelenmesinden nekroza kadar çeşitli zararlara yol açabilen oksidatif strese yol açabilmektedir. Antioksidan bileşikler oksidatif strese karşı vücudumuzu koruyucu yönde etki yapmaktadır. Bu bileşiklerin tekstil yüzeylerine entegre edilmesi ile cilt üzerinde serbest radikallerin baskılanması hedeflenmektedir. Soya izoflavonları, zeytinyağı fenoleri ve çay polifenollerini gibi doğal kaynaklardan elde edilen antioksidanların tekstil uygulamalarında kullanıldıkları görülmektedir (Alonso et al., 2013)

Kumar ve arkadaşları 2023 yılında yaptıkları bir çalışmada biyoaktif bileşik olarak günlük yağı kullanarak kitosan ve borik asit bazlı mikrokapsüller geliştirmiştir. Mikrokapsüller pamuk kumaşlara emdirme yöntemi ile bağlanmıştır. Elde edilen kumaşların yaklaşık %66 antioksidan aktivite sergilediği görülmüştür. Kumaşlar aynı zamanda %100 sivrisinek kovucu özellik ve güçlü antibakteriyel aktivite sergilemiştir (Kumar et al., 2023).

Bir diğ er çalışmada faz geçişine uğratılmış lizozim ve tannik asit içeren bir kompleks üretilmiş ve pamuk, y n, polyester ve viskon bazlı kumaşlar emdirme yöntemi etkili bir şekilde kaplanmıştır. Yapılan kaplama ile uzun kullanımlı antioksidan, antibakteriyel ve UV koruma özelliğine sahip kumaşlar elde edilmiştir (Zhang et al., 2023).

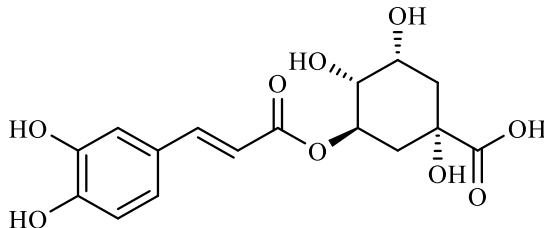
Bir diğ er çalışmada antioksidan özelliği bilinen gallik asit (şekil 6)  ekirdek malzemesi seçilmiş ve poli-  -kaprolakton içerisinde mikroküreler sentezlemiştir. Bu mikrokürelerin poliamid malzemeye bağlanması ile antioksidan aktivite sergileyen yüzeyler elde edilmiştir (Alonso et al., 2016).

şekil 6. Gallik asidin kimyasal yapısı



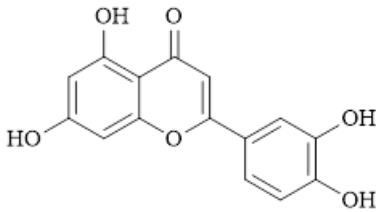
Zhou ve Thang (2018) yapısında klorojenik asit (şekil 7) bulunduran hanımeli ekstraktında gümüş nanopartiküller sentezlenmiştir. Nano partiküller ile kaplanan ipek kumaşlar belirli düzeyde antioksidan aktivite sergilerken *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı g    antibakteriyel aktivite sergilemiştir (Y. Zhou & Tang, 2018).

şekil 7. Klorojenik asitin kimyasal yapısı

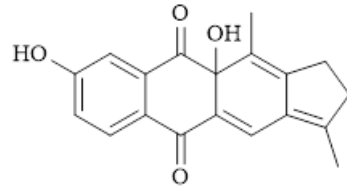


Yeşil bir proseste biyomordan olarak *Terminalia chebula* ve doğal boya olarak *Kigelia africana* kullanılarak yün kumaş boyaması yapılmıştır. Bu doğal boya yapısında luteolin ve kigelinone bileşenlerini bulundurmaktadır (Şekil 8). Elde edilen kumaşlar çok güçlü antioksidan ve antibakteriyel aktivite sergilemiştir. Bu proses ile UV koruma özelliğinin de kazandırılması ile sürdürülebilir, multifonksiyonel biyoaktif yüzeyler oluşturulmuştur. (Singh & Sheikh, 2020).

Şekil 8. Luteolin ve kigelinonun kimyasal yapısı



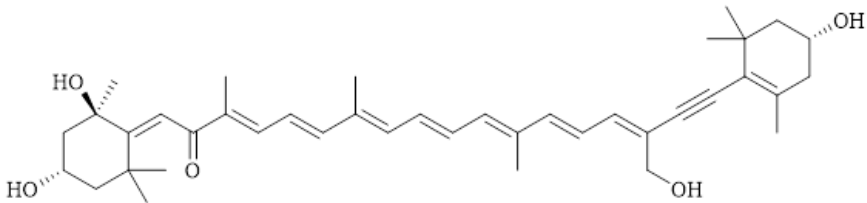
Luteolin



Kigelinon

Biyoatıkların değerlendirilmesi ile yapılan bir diğer çalışmada domates kabuklarından ekstraktlar elde edilmiştir. Çeşitli çözücüler ile yapılan araştırmalarda hegzan/aseton karışımının karotenoid (Şekil 9) verimini artırdığı gözlenmiştir. Elde edilen ekstraktlar ile yün, ipek ve poliamid kumaşların boyanması ile belirli düzeyde antioksidan aktivite sağlanmıştır (Baaka et al., 2017).

Şekil 9. Karotenoid kimyasal yapısı



Sonuç

Biyoaktif bileşiklerin sentezi ve izolasyonu, kanser, Alzheimer ve bakteriyel enfeksiyonlar gibi birçok hastalığa yönelik umut verici tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Bu bileşiklerin tekstil malzemelerine entegre edilmeleri ile biyoaktif özellik gösteren tekstil malzemeleri geliştirilebilmektedir. Antibakteriyel tekstiller, antibiyotik dirençli genlerin yayılmasının azaltılmasına katkı sağlayabilecek uygulamalar arasında yer almaktadır. İnsan yoğunluğunun fazla olduğu yerlerde ve hasta bakım ortamlarında antibakteriyel kumaşlar kullanılması temas yolu ile bakteriyel enfeksiyon yayılımını düşürebilecek bir potansiyel ortaya koymaktadır. Birçok önemli hastalığa sebep olabilen oksidatif stres durumu antioksidan bileşiklerin biyokimyasal reaksiyonları ile önlenebilmektedir. Bu bileşiklerin entegre edilmesi ile hazırlanan antioksidan tekstiller cilt üzerinde oksidatif stres oluşumunun önlenmesini destekleyebilmektedir. Biyoaktif tekstil malzemeleri, sağlığın korunmasına katkı sağlayan, günlük yaşamı kolaylaştıran ve yaşam kalitesini artırma potansiyeline sahip fonksiyonel malzemeler olarak dikkat çekmektedir.

Kaynakça

Alonso, C., Martí, M., Barba, C., Lis, M., Rubio, L., & Coderch, L. (2016). Skin penetration and antioxidant effect of cosmeto-textiles with gallic acid. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 156, 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.01.014>

Alonso, C., Martí, M., Martínez, V., Rubio, L., Parra, J. L., & Coderch, L. (2013). Antioxidant cosmeto-textiles: Skin assessment. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 84(1), 192–199. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.12.004>

Arshad, N., Zia, K. M., Jabeen, F., Anjum, M. N., Akram, N., & Zuber, M. (2018). Synthesis, characterization of novel chitosan based water dispersible polyurethanes and their potential deployment as antibacterial textile finish. *International Journal of Biological Macromolecules*, 111, 485–492. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.01.032>

Baaka, N., El Ksibi, I., & Mhenni, M. F. (2017). Optimisation of the recovery of carotenoids from tomato processing wastes: application on textile dyeing and assessment of its antioxidant activity. *Natural Product Research*, 31(2), 196–203. <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1226828>

Bartolini, D., Pallottelli, L., Sgarretta, D., Varfaj, I., Macchiarulo, A., Galli, F., Romani, A., Sardella, R., & Clementi, C. (2024). Natural cellulosic biofunctional textiles from onion (*Allium cepa* L.) skin extracts: A sustainable strategy for skin protection. *Industrial Crops and Products*, 212. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2024.118295>

Baseri, S. (2024). Environmentally sound recycling of agricultural waste: A sustainable approach to develop bio-functional

art textile. *Journal of Environmental Management*, 366. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2024.121758>

Bukit, B. F., Frida, E., Humaidi, S., & Sinuhaji, P. (2022). Selfcleaning and antibacterial activities of textiles using nanocomposite oil palm boiler ash (OPBA), TiO₂ and chitosan as coating. *South African Journal of Chemical Engineering*, 41, 105–110. <https://doi.org/10.1016/j.sajce.2022.05.007>

Dejene, B. K. (2025). Natural nanofibers for textile applications: A review on electrospinning of cellulose, chitin, and silk for sustainable functional materials. In *International Journal of Biological Macromolecules* (Vol. 321). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.146597>

Do, K. L., Mushtaq, A., Wahab, A., Ahsan, T., Liu, X., & Su, M. (2025). Natural materials encapsulated polysaccharide-based bioactive films for regenerative healing of chronic wounds: Role of antioxidant, antimicrobial, and anti-inflammatory properties. In *International Journal of Biological Macromolecules* (Vol. 333). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.148723>

Dou, J., Rissanen, M., Ilina, P., Mäkkylä, H., Tammela, P., Haslinger, S., & Vuorinen, T. (2021). Separation of fiber bundles from willow bark using sodium bicarbonate and their novel use in yarns for superior UV protection and antibacterial performance. *Industrial Crops and Products*, 164. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113387>

Ivanovska, A., Savić Gajić, I., Mravik, Ž., Reljić, M., Ilić-Tomić, T., Savić, I., Luxbacher, T., & Lađarević, J. (2024). Transforming discarded walnut green husk into a resource of valuable compounds for colored bioactive textiles with a focus on circular economy concept. *Dyes and Pigments*, 231. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2024.112406>

Korkmaz, G. (2019). Investigation of Antibacterial Activities of Chalcone Derivatives on Knitted Fabric Structures with Different Raw Materials. Institute of Science, Bursa, Turkey.

Kumar, A., Singh, A., & Sheikh, J. (2023). Boric acid crosslinked chitosan microcapsules loaded with frankincense oil for the development of mosquito-repellent, antibacterial, antioxidant, and flame-retardant cotton. *International Journal of Biological Macromolecules*, 248. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125874>

Le, D. T. K., Le, T. M., & Bui, H. M. (2025). Natural dyes from Diospyros Mollis: A sustainable alternative for the textile industry. *Sustainable Chemistry One World*, 5. <https://doi.org/10.1016/j.scowo.2025.100049>

Nguyen, T. A. M., Phan, H. V. T., Thao, V. T. M., Nguyen, M. K., Dang, T. T., Do, N. T., Dang, L. T. C., Huynh, T. M. S., Dao, M. T., Nguyen, V. K., & Hoang, L. T. T. T. (2025). Green in situ fabrication of silver nanoparticles coated silk using aqueous leaf extract of Premna serratifolia (L.) for antibacterial textiles. *Surfaces and Interfaces*, 72. <https://doi.org/10.1016/j.surfin.2025.106976>

Rahaman, M. T. (2026). Sustainable functionalization of biodegradable antimicrobial materials for healthcare textiles: A comprehensive review. In *Hybrid Advances* (Vol. 12). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.hybadv.2025.100580>

Ratnawulan, Rahmadhani, D., Zulkifli, Yuliani, K. D., Frida, E., & Taufiq, A. (2024). Hydrophobic and antibacterial properties of textiles using nanocomposite chitosan and SiO₂ from rice husk ash as-coating. *South African Journal of Chemical Engineering*, 48, 366–374. <https://doi.org/10.1016/j.sajce.2024.03.010>

Rungruangkitkrai, N., Mongkholrattanasit, R., Ounu, P., Chartvivatpornchai, N., Boonyarit, J., Laohaphatanaleart, K., &

Chollakup, R. (2025). Enhancing sustainable silk Textiles: Optimization of teak leaf extract dyeing and antibacterial efficacy. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*, 10. <https://doi.org/10.1016/j.crgsc.2025.100457>

Shahid-ul-Islam, & Butola, B. S. (2020). A synergistic combination of shrimp shell derived chitosan polysaccharide with Citrus sinensis peel extract for the development of colourful and bioactive cellulosic textile. *International Journal of Biological Macromolecules*, 158, 94–103. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.04.209>

Shahid-ul-Islam, Butola, B. S., & Verma, D. (2019). Facile synthesis of chitosan-silver nanoparticles onto linen for antibacterial activity and free-radical scavenging textiles. *International Journal of Biological Macromolecules*, 133, 1134–1141. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.04.186>

Singh, A., & Sheikh, J. (2020). Cleaner functional dyeing of wool using Kigelia Africana natural dye and Terminalia chebula bio-mordant. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 17. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2020.100286>

Suellen Ferro de Oliveira, C., & Kekhasharú Tavaría, F. (2023). The impact of bioactive textiles on human skin microbiota. In *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (Vol. 188, pp. 66–77). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.05.004>

Vajpayee, M., Singh, M., Soni, K., & Ledwani, L. (2025). Study of synergistic effect of pre-enzyme treatment and dielectric barrier discharge plasma for surface modification of cellulosic textile polymer. *International Journal of Biological Macromolecules*, 307. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.141879>

Wu, Y., Lan, J., Xu, L., Xu, J., Wang, J., Ma, X., & Cao, S. (2025). Citric acid mediated chitosan oligosaccharide-Zn (II) co-modified cotton textiles with prominent antibacterial and antiviral performance. *Industrial Crops and Products*, 225. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2025.120550>

Zhang, N., Wang, W., Zhou, M., Yu, Y., Wang, P., & Wang, Q. (2023). A controllable, universal, and natural supramolecular assembly coating strategy for multifunctionality textiles of antibacterial properties, UV resistance, antioxidant, and secondary reactivity. *Industrial Crops and Products*, 198. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2023.116637>

Zhou, Q., Rather, L. J., Ali, A., Wang, W., Zhang, Y., Rizwanul Haque, Q. M., & Li, Q. (2020). Environmental friendly bioactive finishing of wool textiles using the tannin-rich extracts of Chinese tallow (*Sapium sebiferum* L.) waste/fallen leaves. *Dyes and Pigments*, 176. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108230>

Zhou, Y., & Tang, R. C. (2018). Facile and eco-friendly fabrication of AgNPs coated silk for antibacterial and antioxidant textiles using honeysuckle extract. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 178, 463–471. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.12.003>

BİYOKİMYADA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

