

Biyoloji Alanında Özgün Bilimsel Konular 1

Editör
ALİ BİLGİLİ



BİDGE Yayınları

Biyoloji Alanında Özgün Bilimsel Konular 1

Editör: ALİ BİLGİLİ

ISBN: 978-625-372-922-6

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-12-25

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



ÖNSÖZ

Bu bölümde Doğu Karadeniz bölgesinde yayılış gösteren *Anchusa leptophylla* subsp. *leptophylla* türünün vejetatif ve generatif organlarının mikromorfolojik karakterlerine kapsamlı olarak değinildi.

Antimikrobiyal peptitler; doğada yaygın dağılıma sahip olmaları, geniş etki spektrumları, konvansiyonel antibiyotiklere kıyasla daha düşük direnç geliştirme potansiyelleri ve ek biyolojik aktiviteleri sayesinde tıp, veterinerlik, gıda, tarım ve kozmetik gibi birçok alanda büyük bir ilgi görmektedir. Bu kapsamda olmak üzere bu kitap bölümünde son yıllara ait bilimsel kaynaklar ışığında antimikrobiyal peptitlerin, biyolojik aktivitelerinden biyoteknolojik uygulamalarına kadar kullanım alanları ele alındı.

Küresel gıda güvenliğini sağlamak için abiyotik streslerin mahsuller üzerindeki zararlı etkilerini ortadan kaldırmak için uygun önlemlerin alınması zorunludur. Bu bağlamda elisitörlerin bitki stres toleransındaki rolü üzerine önemli bilgiler verildi.

Bu kitap bölümü, Enterobacteriaceae ailesi üyelerinin özellikle İyi Üretim Uygulamaları (GMP) ve İyi Hijyen Uygulamaları (GHP) ile ilişkisini ele alırken, *Escherichia coli* türünün genetik, patojenik ve ekolojik özelliklerine detaylı bir bakış sunmaktadır. Enterobacteriaceae üyelerinin, gıda güvenliği ve halk sağlığı açısından taşıdığı riskler, dirençli bakteriyel suşların yayılımı ve bunların küresel etkileri bağlamında bilimsel bilgiler değerlendirildi.

Bu kitap bölümündeki oldukça önemli anlatımlar öğretmenlere ve öğrencilere evde yapılabilecek fotosentez deneyleri konusunda rehberlik etmektedir.

Riboanahtarlar ile ilgili yapılan çalışmaların bir kısmı farklı ligandları ve mekanizmaları kullanan sınıfların ortaya çıkarılmasına odaklanmaktadır. Bu çalışmalarda özellikle biyoinformatik analizler ile farklı türlerdeki olası riboanahtar yapıları ve mekanizmaları keşfedilmeye çalışılmaktadır. Bu çalışmada riboanahtarların güncel kullanım alanlarına bilimsel kaynaklar eşliğinde değinildi.

Algler yeryüzündeki tüm sucul ortamlarda yaşayan, makro ve mikro düzeydeki fotosentetik organizmalardır. Bu bölümde biyoaktif algler, alg kaynaklı antimikrobiyal bileşikler, alg kökenli antimikrobiyal yaklaşımlar ve uygulama alanlarına değinildi.

Gen ifadesinin düzenlenmesi, hücrelerin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini belirleyen temel biyolojik süreçlerden biridir. Bu kapsamda arttırıcıların özellikleri, moleküler yapısı, epigenetik özellikleri, sınıflandırılması, seçimi, soy belirleyici transkripsiyon faktörlerinin rolü, sinyale bağlı transkripsiyon faktörlerinin rolü, arttırıcıların biyolojik ve klinik önemi son yıllara ait bilimsel veriler dikkate alınarak kapsamlı şekilde sunuldu.

Bitkiler bulundukları ortamda yaşam döngülerinin en az bir bölümünde ya abiyotik ya da biyotik stres faktörlerinin etkisinde kalırlar. Bitkileri stres faktörlerinden korumak ve tarımda verimliliği arttırmak konusunda yöntemler gösterildi.

Ayrıca başka bir kitap bölümünde ise kanser biyolojisinde iyon kanalları, fonksiyonel roller ve sağaltım potansiyeli konularına dikkat çekildi.

Prof. Dr. ALİ BİLGİLİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

RİBOANAHTARLARIN GÜNCEL KULLANIM ALANLARI . 1
EGEMEN FOTO

ARTTIRICILAR (GÜÇLENDİRİCİLER): GEN İFADESİNİN
UZAK DÜZENLEYİCİLERİ32
BERRİN ÜSTÜNDAĞ

KANSER BİYOLOJİSİNDE İYON KANALLARI:
FONKSİYONEL ROLLER VE TERAPÖTİK POTANSİYEL44
BERRİN ÜSTÜNDAĞ

ANTİMİKROBİYAL PEPTİTLER: BİYOLOJİK
AKTİVİTELERDEN BİYOTEKNOLOJİK
UYGULAMALARA 71
TUBA AVCI, EBRU UYAR

ENTEROBACTERİACEAE ÜYELERİ İÇİN İYİ ÜRETİM
UYGULAMALARI VE İYİ HİJYEN UYGULAMALARI VE
ESCHERİCHİA COLİ112
MUHSİN AYDIN, BİRGÜL YELİMLİBAĞ

BİYOAKTİF ALGLER:ANTİMİKROBİYAL
YAKLAŞIMLAR169
OSMAN UÇ

ANCHUSA LEPTOPHYLLA SUBSP. LEPTOPHYLLA
ROEM. & SCHULT. TAKSONUNUN BAZI VEJETATİF VE
GENERATİF ORGANLARININ MİKROMORFOLOJİK
ÖZELLİKLERİ194
ÖZNUR ERGEN AKÇİN, ŞÜKRAN ÖZTÜRK

ELİSİTÖRLERİN BİTKİ STRES TOLERANSINDAKİ ROLÜ 207
PINAR KARAKUŞ ORCAN, İBRAHİM SELÇUK KURU

BİTKİLERİ STRES FAKTÖRLERİNDEN KORUMAK VE
TARIMDA VERİMLİLİĞİ ARTTIRMAK233
ŞENER AKINCI

EVDE YAPILABİLECEK FOTOSENTEZ DENEYLERİ260
FATİH SEZEK, KEMAL DOYMUŞ

BÖLÜM 1

RİBOANAHTARLARIN GÜNCEL KULLANIM ALANLARI

Egemen FOTO¹

Giriş

Bakterilerin çevresel değişikliklere uyum sağlamak için çevrelerindeki kimyasal molekülleri algılamalarını sağlayan çeşitli düzenleme mekanizmaları vardır. Bakterilerdeki olağanüstü adaptasyon kapasitesi, sinyal algılama, bilgi iletimi, gen ifadesinin düzenlenmesi ve sonuçta hücresel metabolizmanın ayarlanması süreçlerinin düzenlenmesi sayesinde mümkündür. Çevresel etkilere yanıt veren bakteri sistemlerinin çoğu, sensör ve düzenleyici görevi gören proteinlerden oluşur. Bununla birlikte, yapılan çalışmalar “riboanahtar, riboswitch ya da ribosensör” adı verilen düzenleyici kodlamayan RNA yapılarının, hücresel metabolitleri algılayarak bakteriyel adaptif tepkilerde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Nudler & Mironov, 2004; Pavlova, Kaloudas, & Penchovsky, 2019).

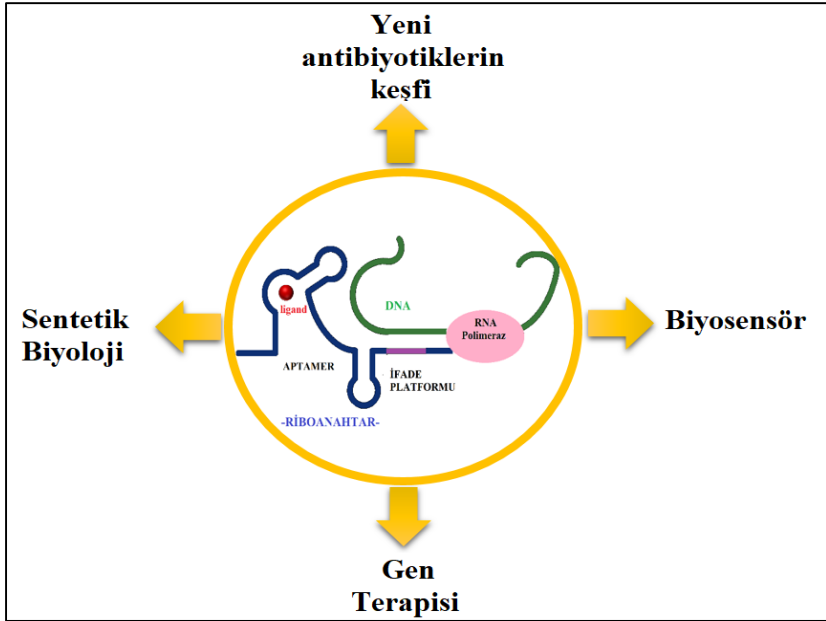
¹ Dr. Öğr. Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Biyoteknoloji Bölümü, Orcid: 0000-0002-0305-5467

Riboanahtarlar sentetik biyoloji alanı için büyük potansiyele sahip araçlardır. Şekil 1’de riboanahtarların güncel kullanım alanları görülmektedir. Modüler yapıları nedeniyle sentetik riboanahtarlar farklı türde hücreler (Ausländer ve ark., 2014; Lin & Chang, 2016) ve virüsler (Ketzer ve ark., 2014) dahil olmak üzere birçok sistemde ligand-tepkili gen düzenleyicileri olarak araştırılıp kullanılmıştır. Ancak aktivasyon için yüksek ligand konsantrasyonları gerektirdiği için gen ifadesi üzerinde spesifik olmayan etkiler gözlemlenmiştir. Bu nedenlerle tasarımlar üzerinde daha fazla iyileştirilme yapılması gerekmektedir (Jones & Ferré-D’Amaré, 2017). Bununla birlikte tasarlanan sentetik aptamer yapıları ve RNA’ların hücre dışı sistemlere entegre edilerek kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur (Yaroslav Chushak ve ark., 2021; Ogawa, Fujikawa, Onishi, & Takahashi, 2024; Tabuchi & Yokobayashi, 2021). Sentetik hücre dışı riboanahtarlarda temel olarak iki sistem ile kullanılmaktadır: *Escherichia coli* lizat bazlı sistemler ve Rekombinant elementler Kullanarak Protein Sentezi sistemleri. Lizat bazlı sistemler hücre içi ortamı iyi taklit edebilen, ucuz ve verimli sistemlerdir. Rekombinant elementlerin kullanıldığı sistemler ise daha pahalı olsa da ölçeklendirilebilir olması ve tasarım esnekliği sağlaması açısından tercih edilirler. Prokaryotik hücre dışı sentetik riboanahtarların çoğunluğu, aptamer-ligand bağlanmasına yanıt olarak ilişkili mRNA’nın ifade verimliliğini düzenleyerek çalışır. Hücre içi ortam, hücre geçirgenliği, ligandın kararlılığı veya toksisitesi gibi çeşitli biyolojik faktörler, hücre dışı riboanahtarların geliştirilmesini engelleyebilirken, hücre dışı riboanahtalar bu kısıtlamaların bazılarını aşabilir (Tabuchi & Yokobayashi, 2021).

Sentetik riboanahtarların uygulama alanlarına bakıldığında öncelikle çeşitli metabolitleri algılayabilen biyosensörlerin geliştirilmesinde kullanılabilirler. Riboanahtarların hem belirli bir metaboliti yüksek hassasiyet ve özgüllükle tespit etme hem de bu bilgiyi algılanabilir bir sinyale dönüştürme yetenekleri sayesinde,

moleküler sensörler olarak büyük bir potansiyele sahiptirler. Bu sensörler gerek hücre içi sistemlerdeki gerekse herhangi bir hücre dışı ortamdaki metabolit konsantrasyonu hakkında bilgi verebilir (Campos-Pardos ve ark., 2025; Wendell, 2015; Zhu, Wang, Zhang, Wang, & Gu, 2015). Özel bir metaboliti tanımak ve ilişkili gen ifadesini değiştirmek üzere tasarlanmış bir riboanahtarın bir gen terapisi vektörü ile hücreye aktarılması insanlarda genleri düzenlemek için bir araç haline gelebilir. Ancak burada da bazı zorluklar vardır. Bir aptamer istenen ligand bağlama özgülüğünü ve afinitesini gösterse bile, ifadenin ligand tarafından düzenlenmesi için aptamerin bir mRNA'ya kaynaştırılması gerekir (Kavita & Breaker, 2023; Suess & Weigand, 2008).

Şekil 1. Riboanahtarların güncel kullanım alanları



Hücre dışı bir ortamda biyosensör olarak kullanımın bir örneği su örneklerinde florür tespitinde kullanılan riboanahtarlardır. Bunlar su örneklerindeki bu toksik anyonu tespit etmek için hücre

bazlı biyosensörlerin bileşenleri olarak kullanılmıştır (Thavarajah ve ark., 2019). Raportör bir gen ile füzyon yapılan riboanahtarlar, biyolojik süreçleri bozan yeni bileşikler keşfetmek için de kullanılmıştır. Örneğin, raportör olarak bir β -galaktozidaz genine kaynaştırılmış bir florür riboanahtar ifade eden bir plazmit vektörü taşıyan *Escherichia coli* suşu, bakteri hücrelerinin yüksek seviyelerde toksik olan florürü almasına veya tutmasına neden olan bileşikler tanımlamak için kullanılmıştır (Nelson, Plummer, Blount, Ames, & Breaker, 2015).

Sentetik biyologların riboanahtarlar tasarlarken en sık tercih ettiği kullanım alanı biyoizleme/biyosensör ve gen terapisi çalışmaları olsa da sentetik riboanahtarın oluşturulması ve analiz edilmesi ile doğal ve sentetik riboanahtarların düzenleyici mekanizmaları ve tasarım prensipleri hakkında temel bilgiler sağlamak amacıyla da kullanılabilirler. Hücresiz riboanahtarlarla çalışmanın bir avantajı, canlı hücrelerde riboanahtarlarla çalışmaya kıyasla daha az deneysel kısıtlamanın (ligand konsantrasyonu ve ligand ekleme zamanlaması gibi) bulunmasıdır. Hücresiz riboanahtarlar ayrıca ligand toksisitesi, ligand geçirgenliği ve metabolik yük gibi diğer biyolojik kısıtlamaları da aşabildiğinden metadolojik çalışmalar için de faydalı araçlardır.

Riboanahtarların büyük çoğunlukla prokaryotik canlılarda görülüyor olması onları antibakteriyel etki çalışmaları için iyi hedefler haline getirmiştir. Konak hücreyi ölüme götürecek şekilde riboanahtar işlevini tetikleyen antibakteriyel bileşikler geliştirilme ile ilgili yoğun çabalar vardır. Bazı riboanahtarlar insan bakteriyel patojenlerinde yaygın olarak bulunur ve bu nedenle geniş spektrumlu antibiyotikler için uygun hedeflerdir; daha az yaygın olan riboanahtarlar ise seçici antibakteriyel ilaçlar için potansiyel hedeflerdir. FMN riboanahtar antibakteriyel hedef olarak en çok araştırılan adaydır. Bu ilaçlarda temel alınan mekanizma doğal liganda analog bir molekül bağlandığında temel bir genin ifadesini

baskılayan bir riboanahtar için bu analogun uygulanmasının hücre büyümesinin inhibisyonuna veya ölüme neden olabilmesidir. Bu mekanizmada aptamerler ilaç benzeri moleküller için reseptör görevi görmektedir. Riboanahtar hedefleri için tanımlanan moleküllerin çoğu, kendi ligandlarının yapısal analoglarıdır. Ancak benzer ligandlar genellikle metabolik yolun son ürünü olduğundan hücre içi enzimler tarafından da tanınabilir ve konakta istenmeyen hedef dışı durumlara yol açabilir (Blount & Breaker, 2006; Breaker, 2009; Panchal & Brenk, 2021).

Riboanahtarların Yapı Ve Fonksiyonları

Riboanahtarlar, genel olarak “hücredeki hedef ligandların konsantrasyonlarını izleyerek buna göre ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenlemek için kullanılan kodlanmayan RNA bölgeleri”dir. Metabolit bağlayıcı riboanahtarların ilk örneklerinin yirmi yıl kadar önce deneysel olarak doğrulanmasından bu yana 55'ten fazla farklı doğal riboanahtar sınıfı keşfedilmiş ve binlercesinin daha var olduğu tahmin edilmektedir. Seçici olarak algıladıkları ligandlara göre adlandırılan ve sınıflandırılan riboanahtarların birçoğu bakterilerde gözlenirken, yalnızca bir grup (Tiaminpirofosfat (TPP) riboanahtarları) ökaryotlarda tanımlanmıştır. Şimdiye kadar hiçbir hayvan grubunda ise bulunamamıştır. Riboanahtarların proteinlerin evrimsel olarak ortaya çıkışından önce antik organizmalarda muhtemelen mevcut olan RNA tabanlı sensörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Breaker, 2011; Nahvi ve ark., 2002).

Standart bir riboanahtar genellikle bir mRNA'nın 5' translayona uğramayan bölgesinde (5' UTR) bulunur. Riboanahtarlar yapısal olarak özel katlanma motifleri sergiler ve bu motif içindeki özel bir bölge (aptamer) seçici olarak ligand bağlamada kullanılır. Bilinen tüm riboanahtar aptamerleri hedef ligandlarına protein faktörlerine ihtiyaç duymadan bağlanma gerçekleştirebilir. Bağlanma sonucu oluşan alternatif katlanma motifleri de biyolojik bir sinyalin tespiti için mRNA'nın transkripsiyon, translayon veya diğer gen ifadesi süreçlerini düzenleyen genel bir konformasyonel değişime uğramasına neden olur. Dolayısıyla, riboanahtarlar hem hücresel sinyalleri algılayabildikleri hem de gen

ifadesini düzenleyebildikleri için metabolik strese doğrudan yanıt verirler (Bastet, Dubé, Massé, & Lafontaine, 2011; Salvail & Breaker, 2023).

Riboanahtarların ligandları genellikle bir biyosentetik yolun son ürünüdür. Ligand konsantrasyonu yüksek olduğunda, ligandın sentezinde görev alan genler baskılanır. Bazı durumlarda ise, riboanahtarlar, düzenlenen yol için substrat görevi gören metabolitlere yanıt verebilir. Bu durumda substrat konsantrasyonu yüksek olduğunda yolun ifadesi indüklenir. Metal iyonları gibi küçük moleküllerin de ligand olarak hizmet ettiği riboanahtarlar bulunmuştur. RNA termosensörleri olarak adlandırılan en basit riboanahtarlar, sıcaklıktaki değişikliklere yanıt olarak gen ifadesini düzenlemek için RNA ikincil yapısındaki hidrojen bağlarının sıcaklık duyarlılığını kullanır. Bahsedilen her durumda, riboanahtar'ın sinyaline duyarlılığı ve ortaya çıkan düzenleyici yanıt, düzenlenen genlerin ürünlerine yönelik hücresel gereksinimlerle sıkı bir şekilde bağlantılıdır. Riboanahtar özelliklerindeki değişimler, spesifik ligand tanınmasını, ligand bağlanma kinetiğini, ligand afinitesini ve gen ifadesinin düzenlenme düzeyini etkiler. Bu değişimler, bu elementlerin çok yönlülüğünü artırır ve gen ifadesini hassas bir şekilde ayarlamak için diğer düzenleyici sistemlerle birleştirilmelerine olanak tanır (Sherwood & Henkin, 2016).

Sentetik Riboanahtarlar

Doğal riboanahtarlar özellikle bakterilerde metabolit konsantrasyonuna yanıtla gen ekspresyonunu düzenlediği bilinmektedir. Bu özellik, onları **sentetik biyoloji** uygulamaları için çekici araçlar haline getirmiştir, çünkü yapıları modülerdir ve çeşitli ligandlara göre yeniden tasarlanabilirler. Sentetik riboanahtarların temel bileşeni olan **aptamer** yapısı seleksiyon teknikleri kullanılarak istenen küçük molekül için yüksek özgüllük ve bağlanma afinitesiyle seçilebilir. Ligand bağlandığında, aptamer bölgesi RNA'nın ikinci yapısını değiştirir; bu da yanındaki ifade platformunda konformasyonel bir değişikliklerle gen ifadesini açar veya kapatır. Sentetik riboanahtarlar, doğal sistemlerde olmayan ligandlara yanıt verecek şekilde tasarlanabildiğinden, **hücre içi sensörler, mantıksal kontrol devreleri ve koşullu gen ifadesi**

sistemleri gibi uygulamalarda kullanılabilir. Sentetik riboanahtar tasarımı sırasında dikkat edilmesi gereken önemli faktörler arasında **aptamer ve ifade platformu etkileşimi, ikincil yapı stabilitesi, ve dinamik aralık (ON/OFF oranı)** gibi parametreler yer alır. Bilgisayar destekli tasarım yaklaşımları, bu karmaşık yapıların fonksiyonel olarak istenilen davranışı göstermesi için optimize edilmesinde kritik öneme sahiptir (Domin ve ark., 2017; Wachsmuth ve ark., 2015).

Bu özellikleriyle sentetik riboanahtarlar, protein merkezli gen düzenleme sistemlerine alternatif olarak daha hızlı reaksiyon süreleri, düşük metabolik yük ve yüksek özelleştirilebilirlik gibi avantajlar sunar. Bu nedenle, biyoteknoloji ve terapötik uygulamalarda gelecek vadeden bir RNA tabanlı düzenleyici platform olarak önem kazanmaktadır (Maja & Mario, 2017)

Belirli ligandlara duyarlı regülatörler olarak sentetik riboanahtarlar tasarlamak için hesaplamalı modeller ve yüksek verimli tasarım stratejileri kullanır. Örneğin, çeşitli aptamerlere dayanan 62 farklı sentetik riboanahtar, çeşitli küçük molekülleri tanıyacak şekilde modellenmiş ve bakteriyel sistemlerde doğrulanmıştır. Bu çalışmada tasarlanan riboanahtarlar, ligand varlığında gen ifadesini 383 katına kadar arttırabilmiştir, bu da ligand kontrollü gen ifadesi için güçlü bir platform sunduğunu göstermiştir. Bu yaklaşım farklı ligandlara tepki veren çok sayıda riboanahtar tasarlayabilmesi açısından faydalıdır. Örneğin teofilin, dopamin veya tiroksin gibi ligandlar için spesifik aptamerlerin kullanıldığı aktif regülatörler başarılı şekilde geliştirilmiştir (Espah Borujeni, Mishler, Wang, Huso, & Salis, 2016)

Teofilin aptameri, riboanahtar çalışmalarında sık kullanılan bir ligand örneğidir. Theophylline-bağlayıcı riboanahtarlar, *E. coli* gibi bakteriyel sistemlerde gen ekspresyonunu ligand konsantrasyonuna göre uyarlayabilir. Son dönem çalışmalarda, bu tip riboanahtarların etkinlikleri üzerine sistematik değerlendirmeler

yapılmış ve en yüksek aktivasyon oranlarına sahip varyantlar belirlenebilmiştir. Ayrıca yeni represif riboanahtarlar geliştirilerek ligand varlığında gen baskılanması sağlanabilmiştir. Bu tür riboanahtarlar, sadece gen ifadesini değil, aynı zamanda devrelerdeki basınç-tepki ilişkilerini de hassas şekilde kontrol edebilir (Kent & Dixon, 2019).

Sentetik riboanahtarlar yalnızca translasyon seviyesinde değil, transkripsiyonun sonlanmasını kontrol ederek de gen ifadesini düzenleyebilirler. Teofilin bağlanmasına bağlı olarak transkripsiyon sonlanmasını engelleyen riboanahtarlar tasarlanmış ve *E. coli*'de ligand-bağımlı transkripsiyon kontrolü sağlanmıştır. Bu tür riboanahtarlar ligand yokluğunda sonlandırıcı katlanma yapısı oluşturarak transkripsiyonu durdururken, ligand varlığında ise sonlandırıcı yapı değiştiğinden gen ifadesi devam eder. Bu tasarımlar, sentetik biyoloji devrelerinde metabolit duyarlı transkripsiyon regülatörleri olarak kullanılabilir (Wachsmuth, Findeiß, Weissheimer, Stadler, & Mörl, 2013)

Sentetik riboanahtarlar sadece bakteriyel sistemlerle sınırlı değildir; eukaryotik sistemlerde de ribozim veya frameshifting motifleri ile birleştirilerek riboanahtar benzeri yapılar oluşturulmuştur. Örneğin, *Saccharomyces cerevisiae* gibi model organizmalarda teofilin ve antibiyotik aptamerleri RNA yapılarıyla birleştirilerek ligand-indüklü translasyonel kontrol sağlanmıştır (ge, 2021)

Yeni Antibiyotik Keşfinde Riboanahtarlar

Artan antibiyotik direnci, mevcut antibiyotiklerin etkinliğini önemli ölçüde azaltmakta ve yeni antibiyotik sınıflarına olan ihtiyacı küresel düzeyde artırmaktadır. Bu durumda, bakteriyel hücrelerin daha önce keşfedilmemiş moleküler hedefleri üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Bakteriyel mRNA'ların 5'-UTR bölgelerinde yerleşen riboanahtarlar metabolit bağlanmasına bağlı

olarak gen ekspresyonunu düzenleyebilme özellikleriyle antibiyotik hedefleri için yenilikçi ve çekici adaylar haline gelmiştir. Burada temel amaç doğal metabolitlerin bağlanmasını taklit eden veya engelleyen küçük moleküller kullanarak gen ekspresyonunu baskılamak ve böylece bakteriyel büyümeyi durdurmaaktır (Giarimoglou ve ark., 2022).

Riboanahtarların antibakteriyel ilaç geliştirme açısından önemli avantajları bulunmaktadır. Öncelikle, riboanahtarlar büyük ölçüde bakterilere özgüdür ve insan hücrelerinde nadiren bulunur. Bu durum, konak toksisitesinin düşük olması açısından önemli bir avantaj sağlar. Bununla birlikte riboanahtarlar genellikle temel metabolik yolları kontrol eden genleri düzenlediklerinden, inhibisyonları bakteriyel büyüme ve hayatta kalma üzerinde doğrudan etkilidir. Son olarak, riboanahtar aptamerleri iyi tanımlanmış üç boyutlu ligand bağlanma ceplerine sahiptir ve bu cepler küçük molekül antibiyotiklerin rasyonel tasarımına olanak tanır (Panchal & Brenk, 2021)

X-ışını kristalografisi ve NMR gibi yapısal biyoloji tekniklerinden elde edilen üç boyutlu riboanahtar yapıları kullanılarak yapı-temelli ilaç tasarımı çalışmaları yapılmaktadır. Bu sayede bağlanma özgüllüğü ve afinitesi yüksek bileşikler geliştirilebilmektedir. Yüksek verimli tarama ve hesaplamalı sanal tarama yöntemleri, geniş kimyasal kütüphanelerden riboanahtarlarla etkileşebilecek aday moleküllerin belirlenmesini mümkün kılmaktadır. Alternatif olarak, fragment tabanlı ilaç keşfi yaklaşımları ve riboanahtar dizisini hedefleyen antisens oligonükleotid stratejileri de araştırılmaktadır. Riboanahtar dizisine tamamlayıcı kısa oligonükleotidler tasarlanarak riboanahtarın doğru katlanması engellenebilir. Ancak hücre içine alım ve stabilite sorunları kullanımını kısıtlamaktadır. Fragment tabanlı ilaç keşfi yaklaşımlarında küçük ve düşük molekül ağırlıklı kimyasal fragmentler aptamere bağlanma açısından taranır. Bağlanan

fragmentler daha sonra kimyasal olarak birleştirilerek veya büyütülerek daha güçlü inhibitörler elde edilir. Ancak düşük bağlanma afinitesi ve RNA yapılarının dinamikliği tasarımda zorluklara neden olabilmektedir (kognole ,2022 wintermans 2025).

En iyi karakterize edilmiş riboanahtar türlerinden biri tiamin biyosentezi ve taşınmasını düzenleyen genlerin ekspresyonunu kontrol eden **tiamin pirofosfat (TPP) riboanahtarıdır**. Tiamin analogu olan *pyrithiamine*, bu riboanahtara bağlanarak gen ekspresyonunu baskılar ve bakteriyel büyümeyi inhibe edebilir. Direnç mutasyonlarının doğrudan riboanahtar dizilerinde gözlenmesi, bu yapıların ilaç hedefi olarak işlevsel olduğunu göstermektedir. Bir diğer önemli hedef riboflavin metabolizmasını düzenleyen ve birçok patojen bakteride korunmuş olan **FMN (flavin mononükleotid) riboanahtarıdır**. Doğal bir riboflavin analogu olan *roseoflavin* ve sentetik bir bileşik olan *ribocilin*, FMN riboanahtarına bağlanarak gen ekspresyonunu bozabildiği ve güçlü antibakteriyel aktivite gösterdiği görülmüştür. Bunun yanı sıra purin biyosentezini düzenleyen **guanin riboanahtarları** ve aminoasit-tRNA seviyelerini algılayarak gen ekspresyonunu düzenleyen **T-box riboanahtarları** hedefleyen sentetik ligandların, seçici antibakteriyel etki oluşturabileceği gösterilmiş ve yeni antibiyotik hedefleri arasında değerlendirilmiştir (Panchal & Brenk, 2021)

Tüm bu olumlu verilere karşın riboanahtarların antibiyotik hedefi olarak kullanılmasında bazı sınırlamalar da bulunmaktadır. Öncelikle küçük moleküllerin RNA yapılarına yüksek özgüllükle bağlanması tasarımsal olarak zorluklar yaratır. Ayrıca, bazı riboanahtar hedefli bileşiklerde hızlı direnç gelişimi rapor edilmiş ve klinik kullanımları için farmakokinetik özelliklerin iyileştirilmesi ve hücre içine alımın optimize edilmesi gerekmektedir. Direnç genellikle riboanahtar aptamerinde nokta mutasyonlarıyla ortaya çıkmaktadır. Direnci önleyebilmek için birden fazla riboanahtarı hedefleyen ya da bağlanma cebinin birden

fazla bölgesiyle etkileşen bileşiklerin tasarlanması yoluna gidilebilir. Gelecekte yapılacak yapısal, farmakolojik ve klinik çalışmalar, riboanahtar temelli antibiyotiklerin terapötik kullanımını mümkün kılacak şekilde ilerleme sağlayacaktır (Ellinger ve ark., 2023).

Gen Terapide Riboanahtarlar

RNA yapısal biyolojisi ve mühendisliğindeki gelişmeler, hücre ve gen terapisi için tasarlanmış RNA tabanlı moleküler aygıtların kullanımını akla getirmiştir. RNA aygıtları, mevcut yaklaşımlara göre belirgin avantajlar sunmaktadır. RNA aygıtlarındaki temel unsur olan riboanahtarlar, küçük molekül metabolitlerinin, yol ürünlerinin, yüksüz tRNA'nın ve elementel iyonların konsantrasyonlarını algılayarak gen ekspresyonunu düzenleyen mRNA içinde bulunan düzenleyici yapısal elementlerdir. İmmünojenik olmamaları ve diğer birçok avantajı nedeniyle, riboanahtarlar tıp ve sağlık alanında önemli sonuçlar doğurabilecek umut vadeden bir araç olarak kabul edilmektedir.

Canlı organizmaların en belirgin özelliklerinden biri, hücresel işlevleri yerine getirmek ve farklı çevresel koşullara uyum sağlamak için uygun gen düzenlemesine sahip olmalarıdır. Gen ifadesini düzenlemek için mevcut çeşitli düzenleyici mekanizmalar arasında, RNA tabanlı moleküller, uyumsuz düzenleme ağını bozmadan harici ligand kullanılarak kontrol edilebilen yeni bir düzenleyici sınıftır. Sentetik RNA aygıtlarının tasarımındaki son gelişmeler, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla gen ifadesinin dinamik modülasyonuna olanak sağlamıştır. Mevcut memeli RNA aygıtları, hücresel ve terapötik uygulamalar için geliştirilmiş dinamik aralık ve ligand duyarlılığı için daha da modifiye edilebilir.

Riboanahtarın çeşitli ligand duyarlılığı nedeniyle sahip olduğu işlevsel çok yönlülük, çeşitli gen terapisi uygulamaları için geçerlidir (Tablo 1). Bunlardan biri, trans olarak çalışan miRNA

tabanlı riboanahtar tarafından kontrol edilen endojen gen ekspresyonudur.

Öte yandan, cis olarak işlev gören UTR'ye gömülü aptazimler, mRNA bozunması yoluyla gen düzenlemesi için yaygın olarak kullanılmaktadır (Yokobayashi, 2019). Bir mikroRNA hedef dizisi (miR-T) ile tamamlayıcı bir rakip iplik arasında bir gövde oluşturabilen, ligand bağlı durumdaki küçük düzenleyici ON anahtarları, terapötik ilgi duyulan bir genin uzun süreli ekspresyonunu düzenlemek için kullanılabilir (Mou ve ark., 2018)

Tablo 1. *Riboanahtarların çeşitli gen terapi yaklaşımlarında kullanılması*

Gen terapi Yaklaşımı	Önemi	Referans
Riboanahtar-kontrollü IL-12 gen terapisi (potansiyel klinik moleküler immünoterapi yaklaşımı)	*AAV vektörüyle taşınan IL-12 genini tetrasiklin-duyarlı riboanahtar ile kontrollü ifade ederek hepatoselüler kanser modelinde güvenli ve etkili tedavi göstermiştir. *İlk kez AAV-tabanlı IL-12 gen terapisinde riboanahtar kontrollü IFNγ ve STAT4 aktivasyonu gösterilmiştir. *IL-12 gibi güçlü sitokinlerin kontrollü ifadesi gen terapisi açısından kritik bir gelişmedir.	(Düchs ve ark., 2024)
Küçük molekül duyarlı riboanahtar ile AAV-aracılı ifade kontrolü	*Tetrasiklin-duyarlı K19 ribozim kullanılarak fare modellerinde ligand bağımlı tersinir gen ekspresyonu kontrolü göstermiştir. *Ligand-bağımlı ribozime (K19) ile fare modellerinde reversibl ve doz-yanıt kontrollü gen ekspresyonu gerçekleştirilmiştir. *Bu çalışma, riboanahtarın farmakokinetik-farmakodinamik ilişki analizini de içerir.	(Strobel ve ark., 2020)
Tetrasiklin indükleyici U1-tabanlı riboanahtar	*SEREX yöntemiyle geliştirilmiş riboanahtar ile mRNA polyadenilasyonunu kontrol eden ve fare modellerinde tersinir ifade	(Rovira ve ark., 2023)

(Potansiyel gen terapötik uygulamalar)	regülasyonu sağlayan sistemler tarif edildi. *Yenilikçi SEREX yöntemi ile yüksek indüksiyonlu ve doku-spesifik riboanahtarlar geliştirilmiştir. * İn vivo uygulamalarda kontrol verimliliğini önemli ölçüde artırabileceğini öngörmektedir.	
VEGF-B için optimize riboanahtar-regüle AAV vektörü oluşturulması (dinamik aralık analizi, tolerans artışı).	*Çeşitli riboanahtar kombinasyonları kullanılarak AAV vektöründe daha güçlü ve az kaçak ekspresyon sağlayan ON-switch düzenekleri optimize edilmiştir. AAV’de birden fazla riboanahtar kombinasyonu ile dinamik aralık ve kayıp ifade azaltımı üzerine mekanistik ve tasarım çalışması yapılmıştır. *Henüz klinik öncesi, ancak gen terapisi için doğrudan uygulama potansiyeli olduğu düşünülmektedir..	(Eriksson ve ark., 2022)

Farmakolojik gen düzenleme yaklaşımında, DNA bağlayıcı alan, ilaç bağlayıcı alan ve transkripsiyon aktivasyon alanının birleştirilmesiyle yapay transkripsiyon faktörlerinin (antibiyotikler, hormonlar vb. gibi farmakolojik ajanın bağlanması üzerine transgen ifadesini aktive eden) oluşturulması, indükleyici molekülün toksisitesi ve kimerik transkripsiyon faktörünün immünojenitesi nedeniyle insan gen ve hücre terapilerinde kullanımında çeşitli sınırlamalar göstermektedir. Yabancı epitoplara karşı bağışıklık tepkisi, gen terapisinin en önemli engellerinden biridir. Gen ifadesi için mevcut tüm indüklenebilir sistemler arasında en popüler olanı tetrasiklin ve rapamisin bağımlı sistemlerdir. Bununla birlikte, özellikle insan dışı primatlarda (NHP) Tet-On tetrasiklin ile düzenlenebilir sistem durumunda bunlar da uzun vadede proteine karşı bağışıklık tepkisine neden olmaktadır. Bu tepkiler daha sonra transgen düzenlemesinin ve ifadesinin tamamen kaybına yol açmaktadır. Dolayısıyla, doğal olmayan proteinleri içeren bu tür bir yaklaşımın tıp alanında sınırlı uygulama alanı bulacağı tahmin edilmektedir(Grossman, 2016; Latta-Mahieu ve ark., 2002)

Rasyonel veya yüksek verimli seçilmiş riboanahtar verimli taşınması için, çeşitli hayvan modeli tabanlı ve klinik deneme çalışmaları, in vivo transgen iletimi için adeno-ilişkili virüse (AAV) dayanmaktadır. Bununla birlikte, bu AAV aracılı gen terapisinin, vektörün paketleme kapasitesi, sağlam iletim yöntemi ve güvenli ekspresyon gibi çeşitli sınırlamaları vardır. Bu bağlamda, riboanahtar AAV aracılı gen terapileri için umut vadeden adaylar olarak ortaya çıkmıştır (Tickner & Farzan, 2021). Örneğin, anjiyogenez gen terapisi için, AAV aracılığıyla RNA aygıtı entegrasyonu ve gen transferi, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir gen olan VEGF-B geni için 6 ila 10 kat geri dönüşümlü indüksiyon göstermiştir (Tickner & Farzan, 2021). Bu çalışmada, gen ekspresyonunu düzenlemedeki performansları açısından daha önce bildirilen çeşitli riboanahtarlar karşılaştırılmıştır. Ayrıca, riboanahtarın gen kasetindeki konumunun ve WPRE ile uyumluluğunun önemini ilk kez ortaya koymuşlardır. AAV aracılı terapileri içeren terapötik yaklaşımların geliştirilmesiyle birlikte, bağışıklık yanıtı sorunu da gündeme gelmiş ve bu nedenle, AAV aracılı tolerans ile bağışıklığın aktivasyonu arasında bir denge oluşturmak için vektörde daha fazla modifikasyon yapılmıştır. Görünüşe göre, AAV ile ilişkili bağışıklık tepkisinin fare modeline kıyasla bazı primatlarda daha belirgin olduğu da gözlemlenmiştir (Gao ve ark., 2009). Farelerde AAV viral vektör aracılı transgenik ekspresyonun klinik uygulanabilirliğinin ilk kanıtı, tetrasiklin bağımlı ribozim K19 ile 15 kat indüksiyon ve geri dönüşümlülük ve yeniden indüklenebilirlik ile gösterilmiştir. Guanine duyarlı aptazimli başka bir vektör olan veziküler stomatit virüsü (VSV) vektörünün, guanin varlığında transgen ekspresyonunu 26,8 kata kadar baskıladığı gösterilmiştir. Bu geri dönüşümlü baskılama, aşı ve gen terapisinde uygulama için etkili VSV vektörlerinin daha da geliştirilmesi için çok önemlidir. Ek olarak, anemi için gen terapisinde geri dönüşümlü ON-anahtar yaklaşımının bir uygulaması, indükleyici oligonükleotid ile eritropoietin seviyesinin

düzenlenmesiyle gösterilmiştir. Bu riboanahtar, aktiviteyi 223 kat artırdığı görülmüştür (Takahashi & Yokobayashi, 2019; Zhong ve ark., 2020). RNA tabanlı düzenleyici sistemlerin uygulamaları, in vivo ilaç girdisine yanıt olarak birincil insan T hücresi çoğalmasına kadar daha da genişletilmiştir. Astellas Pharma tarafından geliştirilen ve RNA dizilerine bağlanan iki ilaç adayı ASP2905 ve ASP7967, AC17-4, bir raporlayıcı genin indüksiyonunda 10-300 katlık bir değişiklik göstermiştir. ASP2905'in nörolojik hastalıkların tedavisi için geliştirildiği ve bir anahtar elemanını modüle etmedeki rolünün diğer birçok hastalık durumuna da uygulanabileceği dikkate değerdir (Fukunaga ve ark., 2023)

Son on yılda, kanseri tedavi etmek için immünoterapötik yaklaşımlar büyük ölçüde gelişmiş ve birçoğu başarılı klinik denemelerin ardından uygulamaya da geçirilmiştir. Kanser immünoterapötikleri adı altında toplanan çeşitli tedavi yöntemleri gerçekten de önemli ölçüde ilgi ve başarı elde etmiştir, Model organizmalar üzerinde yapılan başarılı laboratuvar deneylerinin bile, çeşitli immünolojik yan etkiler (IRAE'ler) nedeniyle hastalarda sorunsuz bir şekilde iyi sonuç vermediği göz önüne alındığında, kanser immünoterapi yolunda kilit rol oynayan genlere riboanahtar aygıtlarının entegre edilmesinin iyi bir seçenek olacağı düşünülmektedir.

Bu tip yaklaşımlardan biri, kritik genlerin yetersiz/aşırı ekspresyonunu önlemek ve dolayısıyla T hücre azalmasını engellemek için kontrol noktası inhibitörü veya aktivatörüne ait genlerin ekspresyonunu düzenlemektir. Tablo 2'de de gösterildiği üzere alternatif gen terapisi yaklaşımlarına kıyasla, gen kontrol elemanı olarak RNA aygıtlarının kullanılmasının çeşitli avantajları vardır. Bu bağlamda, genlere riboanahtar eklenmesinin immünojenitesi minimum düzeydedir. Riboanahtar tarafından kontrol edilen gen ifadesi, doğuştan gelen konak düzenleyici ağları bozmadan ve protein yardımcı faktörlerinin katılımı olmadan küçük

moleküllü ilaçlar kullanılarak tersine çevrilebilmekte ve dışarıdan ayarlanabilmektedir (Dwivedi & Wang, 2024).

RNA aygıtlarının gen ekspresyonunu düzenlemek amacıyla uygulanması alanında, hassas hücre ve gen terapisi uygulamalarına yönelik önemli miktarda araştırma yapılmıştır. Bununla birlikte, kusursuz bir sistem hala geliştirme aşamasındadır. Hastalık yönetimi için RNA aygıtlarının kullanımının doğrulanması için ön koşul, model organizmalarda sistematik in vivo çalışmalar ve insan klinik denemeleridir; bu nedenle bu alandaki araştırmalar keşif aşamasındadır.

Tablo 2. Çeşitli gen terapisi yaklaşımlarının karşılaştırılması

Alternatif Gen Terapisi Yaklaşım Perspektifi	Sınırlamalar	RNA aygıtları kullanılarak iyileştirme
Viral vektör aracılı tedavi	Düşük paketleme verimliliği ve immünotoksisite	Modüler ve taşınabilir, Minimum İmmünojenite
Viral olmayan vektörler	LNP'ler nedeniyle CNS'yi hedeflemede daha az verimli	Hızlı regülatör cevap verir.
Gen tabancası	Sadece yüzeysel dokulara uygulanabilir ve penetrasyonu zordur	Dolaşımdaki hücrelerde de tasarlanabilir.
Mezenkimal kök hücreler	Vücut dışına genişletilemez	Genetik olarak tasarlanmış hücreler laboratuvarında çoğaltılabilir.
RNA ve küçük molekül bazlı terapi	Sağlam dağıtım yöntemleri gereklidir, immünojenik ve kararsızdır, genin sürekli aşağı/yukarı düzenlenmesine neden olur	Geri dönüşümlü ve yeniden indüklenebilir, Küçük genetik iz bırakabilir.
CRISPR gen terapisi	Hedef dışı etkiler, PAM gereksinimi, DNA hasarı toksisitesi ve immünotoksisite	Hedeflenen bir genin, konakçı organizmanın doğal düzenleyici ağlarını bozmadan kontrollü bir şekilde ifade edilmesini sağlar.

Kaynak: Dwivedi & Wang, 2024)

Hücre ve gen terapisi için mevcut yaklaşımlar, yüksek verimli yaklaşım yoluyla in vivo taramanın, kütüphanenin AAV, Lenti vb. taşıyıcı vektörlere paketlenmesi gibi ek adımlar gerektirmesi nedeniyle birçok zorlu sorunla karşı karşıyadır; bu da ek bir zorluk yaratır. En popüler olarak test edilen AAV'nin primatlarda bağışıklık yanıtı oluşturduğu bildirilmiştir (Gao, 2009) ve lentiviral yaklaşım, daha büyük insertler taşıyabilmesine rağmen, yüksek rekombinasyon oranlarıyla ilgili bir soruna sahiptir. Bu zorluklara rağmen, hepatoselüler karsinomu %86 oranında inhibe etmek için trans-splicing riboziminin kullanıldığı bir yaklaşım bildirilmiştir (Strobel ve ark.). Bu yaklaşımda, seçilen ribozim ile verimli bir şekilde parçalanan miR-122'nin kontrolü altında ribozimin AAV aracılı transferi yardımıyla insan telomeraz ters transkriptazı (hTERT) hedeflenir. Başka bir çalışmada, NH-H460 insan hücrelerinde apoptoz indüksiyonu yoluyla küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin aptamer aracılı hedeflemesi test edilmiştir. Bu RNA aptamerlerinin, bu hücrelerin canlılığını doz bağımlı bir şekilde inhibe ettiği ve IC₅₀ değerlerinin nanomol aralığında (100 nM) olduğu gösterilmiştir (Han ve ark., 2021).

Etkin bir RNA aygıtının temel yönlerinden biri, aptamer domainindeki konformasyonel değişikliklerin sinyallerini bir iletişim modülü aracılığıyla ifade platformuna (aptazim durumunda ribozime) iletmektir (Xiang ve ark., 2019). Etkin bir iletişim modülü için temel gereksinim düşük sinyal zayıflamasıdır. Bunu başarmak için, etkin bir iletişim modülünün yapısal temelini anlaşılmaması gerekmektedir. Bu nedenle, memeli hücrelerinde ve hayvanlarda tamamen işlevsel olan bir aptamer, etkin bir iletişim modülü ve bir ifade platformundan (aptazim durumunda ribozime) oluşan eksiksiz RNA aygıtlarının üç boyutlu yapılarının belirlenmesi son derece arzu edilir. Şimdiye kadar, böyle bir yapı hiç belirlenememiştir. Ayrıca, iletişim modülünün rastgele dizilerini içeren kütüphaneler kullanılarak yüksek verimli yaklaşımlar uyarlanabilir ve işlevsel

aygıtlar, özellikle memeli hücrelerinde, uygun tarama prosedürleri ile seçilebilir.

Yeni bir uygulama perspektifi, T hücresi fonksiyonları için önemli olan genleri ligandlar kullanarak AÇIP (ON) KAPATMAK (OFF) amacıyla RNA aygıtlarını birincil insan T hücrelerine entegre etmektir. Bu strateji, immünoterapi ve enfeksiyon kontrolü için çeşitli terapötik T hücrelerinin geliştirilmesine yol açabileceğini öngörmektedir. Örneğin, yukarıda belirtilen tüm parametreleri karşılayan fonksiyonel bir moleküler anahtar, bir kontrol noktası inhibitör geninin 3' veya 5' UTR'sine entegre edilebilir ve ligandın varlığında gen kapatılabilir ve geri dönüşümlü ve yeniden uyarılabilir bir şekilde düzenlenebilir, CART hücrelerindeki son gelişmeler bu sistemin, mühendislik ürünü T hücre popülasyonunun klonal genişlemesi yoluyla gen terapisi için uygulanabilir olduğunu ve kontrol noktası inhibitörlerine bağlanan ligandları ifade eden hedef hücreleri öldürmek için bağışıklık yanıtını iyileştirmek amacıyla hastalara yeniden enjekte edilebileceğini daha da desteklemektedir. Bu talepler karşılandığında, RNA aygıtlarının uygulamaları çeşitli tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine doğru yönelimi önemli ölçüde artıracaktır. Bu nedenle, fonksiyonel moleküler aygıtların tasarlanması ve sağlık açısından faydalı olması için in vivo taramaları için disiplinlerarası yaklaşımların geliştirilmesiyle, gen terapisi için moleküler araçlar olarak RNA aygıtlarının geleceği oldukça umut vericidir (Hiltensperger & Krackhardt, 2023)

Riboanahtar Temelli Biyosensörler

Son yıllarda, bilgisayar ve biyoinformatik teknolojisindeki ilerlemeyle birlikte, yapı tahmini, algoritma simülasyonu ve yüksek verimli tarama gibi teknikler, riboanahtarların ideal taranması ve oluşturulması için giderek daha fazla uygulanmaktadır. Bilgisayar destekli rasyonel tasarım, riboanahtar taraması ve yapay riboanahtar

tasarımında önemli bir katkı sunacağına şüphe yoktur (Wu ve ark., 2023)

Riboanahtar biyosensörlerinin yapımında sinyal çıkış elemanlarının seçimi çok önemlidir ve bu seçim, sonraki uygulamaları önemli ölçüde etkiler. Floresan protein ve varyantları, LacZ geni ve ışığa yayayn nükleik asit aptamerleri gibi birçok riboanahtar biyosensör çıkış elemanı araştırmalarda sıklıkla kullanılmakta ve halen geliştirilmektedir. Sinyal çıkış elemanı seçimini etkileyen çeşitli faktörler arasında benzersiz deneysel koşullar, uygulama aralığı, hassasiyet ve riboanahtar düzenleme mekanizması yer almaktadır.

Mühendislik ve tasarım açısından riboanahtar tabanlı biyosensörler iki ana formda geliştirilir: (i) hücre içi (whole-cell) platformlar/hedef ligand varlığında bir rapotör (ör. GFP, renk değişimi) üreten canlı hücre sistemleri; ve (ii) hücre dışı (cell-free) sistemler/düşük maliyetli, taşınabilir ve güvenli ayrık reaksiyonlarda çalışabilen, genellikle hızla okunabilen çıkış sağlayan platformlar. Hücre-dışı yaklaşımlar, özellikle medikal tanı ve sahada çevresel tespit uygulamalarında öne çıkmaktadır (Chen, Chen, Su, Guo, & Liu, 2023).

Riboanahtar biyosensör tasarımında güncel stratejiler şunlardır: doğal riboanahtarların yeniden amaçlanması, SELEX ile seçilen aptamerlerin riboanahtara dönüştürülmesi, rapotör modüllerinin (fluorojenik RNA aptamerleri veya protein rapotörleri) eklenmesi, hesaplamalı/otomatik tarama yaklaşımlarıyla hızlandırılmış optimizasyondur.

Bu yaklaşımlar hedef seçiciliğini ve sinyal/gürültü oranını artırmaya yöneliktir; son yıllarda yapı-hareket (yapısal dinamikler) ve zincir değişimi mantığı tasarım verimliliğini iyileştirmiştir. Bu tip yenilikçi yaklaşımlar sayesinde riboanahtarların; (i) metabolit izleme ve genom ölçekli analiz çalışmalarında, (ii) hücresiz sistemlerde

protein belirteçlerinin tespitinde, (iii) ağır metal ve Çevresel analiz çalışmalarında, (iv) endüstriyel metabolit üretiminde ve (v) gıda güvenliği ile ilgili alanlarda yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir.

2024 yılında yayımlanan bir çalışmada, *Escherichia coli*'deki tiamin pirofosfat (TPP) metabolizmasını izlemek için floresan rapotör kontrollü TPP riboanahtarı kullanılmıştır. Bu sistem, hücre içi metabolit dinamiğini gerçek zamanlı takip ederek metabolik yolları analiz etmede güçlü bir araç olduğunu göstermiştir (Michaud, Garneau, Côté, & Lafontaine, 2024). Ayrıca, 2023'te Nature Communications'da yayımlanan çalışmada, protein bağlayan RNA aptamerden riboanahtar sensörleri üretmek için otomatik bir tasarım platformu geliştirilmiştir. Bu yaklaşım, insan serum aralığında C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-32 γ (IL-32 γ) gibi klinik öneme sahip protein belirteçlerini hücre dışı reaksiyonlarda tespit edebilmiştir. Böylece riboanahtarların sadece küçük molekülleri değil proteinleri de algılayabileceği gösterilmiştir. Riboanahtar tabanlı yapay sensörler, ağır metal iyonlarının tespiti için de geliştirilmiştir. Bu sistemler yüksek özgüllük ve modifiye edilebilirlikleri sayesinde çevresel örneklerde de hızlı ve düşük maliyetli tespit imkânı sağlamaktadır (Xia ve ark., 2025). Endüstriyel biyoteknolojide riboanahtar tabanlı RNA-protein hibrit sensörler, adenosilkobalamin üretimini izlemek ve yüksek verimli üretici suşları seçmek için de kullanılmaktadır. Bu sistem, riboanahtarın spesifik ligand bağlanması üzerinden yüksek girdiliçıklı tarama sağladığı bilinmektedir (Yang ve ark., 2024). Ayrıca, riboanahtar tabanlı biyosensörler aktif olarak gıda numunelerinde antibiyotikler (ör. tetracycline, ciprofloxacın), florür ve diğer kontaminantlar gibi çeşitli moleküllerin tespitinde kullanılmıştır. Bu gelişmeler, programlanabilir biyosensörlerin gerçek dünya numunelerinde uygulanabilirliğini artırmaktadır (Dong ve ark., 2023).

Tablo 3. Güncel Riboanahtar Tabanlı Biyosensör Çalışma örnekleri

Sensör Tipi	Sistem	Hedef Molekül	Referans
Doğal riboanahtar	Hücre içi	Küçük molekül ligandlar	(Bushhouse, Fu, & Lucks, 2024)
SAM-VI riboanahtarı	Hücre içi	SAM (S-adenozil metiyonin)	(Xue, Sun, Xia, Liu, & Dai, 2025)
Floresan riboanahtar	Hücre içi	Tiamin pirofosfat (TPP)	(Michaud ve ark., 2024)
Hibrit RNA-protein sensör	Hücre içi	Adenosilkobalamin	(Yang ve ark., 2024)
Mikrobiyal biyosensör	Hücre içi	TNT	(Essington ve ark., 2024)
Sentetik riboanahtar	Hücre dışı (cell-free)	CRP, IL-32 γ (protein biyobelirteçler)	(Vezeau, Gadila, & Salis, 2023)
Riboanahtar biosensör	Hücre dışı	Tetrasiklin antibiyotikleri	(Dong ve ark., 2023)
Riboanahtar-benzeri aptamer	Hücre içi	Çeşitli küçük moleküller	(Mohsen, Midy, Balaji, & Breaker, 2023)
Modüler riboanahtar	Hücre içi / dışı	Metabolitler (genel)	(Wu ve ark., 2023)
Riboanahtar + toehold switch	Hücre dışı	Küçük moleküller	(Hwang, Kim, Jang, Kim, & Jung, 2021)
Sentetik riboanahtar	Hücre dışı	Model ligandlar	(Y. Chushak ve ark., 2021)
RNA-tabanlı sensörler	Hücre dışı	Çeşitli moleküler hedefler	(Green ve ark., 2017)

Sonuç olarak, güçlü seçicilik ve özgülüklerinden dolayı riboanahtar tabanlı biyosensörler Tablo 3 'de özetlendiği gibi hem temel araştırmada (metabolit izleme, hücre içi görüntüleme) hem de uygulamalı alanlarda (çevresel izleme, gıda güvenliği, düşük maliyetli tanı kitleri) güçlü bir potansiyele sahiptir. Özellikle hücre dışı portatif kitler ve POC cihazlar, tıp ve çevre uygulamalarında yaygınlaşma potansiyelinde olduğu öngörülmektedir. Buna karşın; karmaşık numune matrislerinde sinyal/gürültü ayrımı yapmasında zorluk yaşanabileceği öngörülmektedir. Bu nedenle dinamik aralığın genişletilmesi ve kantitatif doğruluk hala geliştirilmesi gereken alanlardır. Dolayısıyla, saha uygulamalarını yaygınlaştırmak için

hücre-dışı formatların ve otomatik tasarım platformlarının daha da olgunlaştırılması gerekmektedir (Chen ve ark., 2023; Wu ve ark., 2023).

Sonuç

Riboanahtarlar ile ilgili yapılan çalışmaların bir kısmı farklı ligandları ve mekanizmaları kullanan sınıfların ortaya çıkarılmasına odaklanmaktadır. Bu çalışmalarda özellikle biyoinformatik analizler ile farklı türlerdeki olası riboanahtar yapıları ve mekanizmaları keşfedilmeye çalışılmaktadır (Beyene, Ling, Ristevski, & Chen, 2020; Weinberg, Nelson, Lünse, Sherlock, & Breaker, 2017). Diğer yandan bazı çalışmalarda sentetik ya da hücre-siz riboanahtarların genetik mühendisliği kullanılarak tasarlanmasına yöneliktir. Bu çalışmalarda geliştirilen RNA molekülleri biyosensör olarak çeşitli moleküllerin hassas bir şekilde tayini için kullanılabilecektir. Ayrıca bu tip riboanahtarlar, özellikle biyoyakıtlar ve kimyasalların üretimi için tasarlanan sentetik hücrelerde metabolik kontrol için kullanılabilecek anahtarlar olabilecekleri düşünülmektedir (Findeiß, Etzel, Will, Mörl, & Stadler, 2017; Groher & Suess, 2014). Ayrıca patojenik bakterilerde bulunan birçok riboanahtar, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi için stratejik hedefler olarak da önerilse de uygulanabilirliği henüz kanıtlanmamıştır (Giarimoglou ve ark., 2022). Diğer biyoteknoloji uygulamaları arasında aptamerlerin terapötik ajanlara veya ilaç dağıtım sistemlerine veya indüklenebilir kendi kendini kesen RNAlar (aptazimler) oluşturmak üzere ribozimlere konjugasyonu yer almaktadır (He ve ark., 2023; Kelvin & Suess, 2023).

Kaynakça

Ausländer, S., Stücheli, P., Rehm, C., Ausländer, D., Hartig, J. S., & Fussenegger, M. (2014). A general design strategy for protein-responsive riboswitches in mammalian cells. *Nature methods*, 11(11), 1154-1160.

Bastet, L., Dubé, A., Massé, E., & Lafontaine, D. A. (2011). New insights into riboswitch regulation mechanisms. *Molecular microbiology*, 80(5), 1148-1154.

Beyene, S. S., Ling, T., Ristevski, B., & Chen, M. (2020). A novel riboswitch classification based on imbalanced sequences achieved by machine learning. *PLoS computational biology*, 16(7), e1007760.

Blount, K. F., & Breaker, R. R. (2006). Riboswitches as antibacterial drug targets. *Nature biotechnology*, 24(12), 1558-1564.

Breaker, R. R. (2009). Riboswitches: from ancient gene-control systems to modern drug targets. In (Vol. 4, pp. 771-773): Taylor & Francis.

Breaker, R. R. (2011). Prospects for riboswitch discovery and analysis. *Molecular Cell*, 43(6), 867-879.

Bushhouse, D. Z., Fu, J., & Lucks, J. B. (2024). RNA folding kinetics control riboswitch sensitivity in vivo. *bioRxiv*. doi:10.1101/2024.03.29.587317

Campos-Pardos, E., Sanz-Asensio, L., Pérez-Jiménez, S., Yruela, I., Contreras-Moreira, B., Toledo-Arana, A., & Gonzalo-Asensio, J. (2025). Evolutionary Trajectories of Methionine Metabolism in Mycobacterium and Its Application to Engineer a Vitamin B12 Whole-Cell Ribosensor. *Microbial Biotechnology*, 18(6), e70176.

Chen, S., Chen, X., Su, H., Guo, M., & Liu, H. (2023). Advances in Synthetic-Biology-Based Whole-Cell Biosensors: Principles,

Genetic Modules, and Applications in Food Safety. *Int J Mol Sci*, 24(9). doi:10.3390/ijms24097989

Chushak, Y., Harbaugh, S., Zimlich, K., Alfred, B., Chávez, J., & Kelley-Loughnane, N. (2021). Characterization of synthetic riboswitch in cell-free protein expression systems. *RNA biology*, 18(11), 1727-1738.

Chushak, Y., Harbaugh, S., Zimlich, K., Alfred, B., Chávez, J., & Kelley-Loughnane, N. (2021). Characterization of synthetic riboswitch in cell-free protein expression systems. *RNA Biol*, 18(11), 1727-1738. doi:10.1080/15476286.2020.1868149

Domin, G., Findeiß, S., Wachsmuth, M., Will, S., Stadler, P. F., & Mörl, M. (2017). Applicability of a computational design approach for synthetic riboswitches. *Nucleic acids research*, 45(7), 4108-4119.

Dong, X., Cheng, Q., Qi, S., Qin, M., Ding, N., Sun, Y., Xia, Y., Zhang, Y., & Wang, Z. (2023). Broad-Spectrum Detection of Tetracyclines by Riboswitch-Based Cell-Free Expression Biosensing. *J Agric Food Chem*, 71(25), 9886-9895. doi:10.1021/acs.jafc.3c02137

Düchs, M. J., Kratzer, R. F., Vieyra-Garcia, P., Strobel, B., Schönberger, T., Groß, P., Aljayyousi, G., Gupta, A., Lang, I., & Klein, H. (2024). Riboswitch-controlled IL-12 gene therapy reduces hepatocellular cancer in mice. *Frontiers in Immunology*, 15, 1360063.

Dwivedi, V., & Wang, Y.-X. (2024). RNA devices for therapeutic applications: progress, challenges and future perspective. *Health and Metabolism*, 7-7.

Ellinger, E., Chauvier, A., Romero, R. A., Liu, Y., Ray, S., & Walter, N. G. (2023). Riboswitches as therapeutic targets: promise of a new

era of antibiotics. *Expert Opin Ther Targets*, 27(6), 433-445. doi:10.1080/14728222.2023.2230363

Eriksson, R. A., Nieminen, T., Galibert, L., Peltola, S. K., Tikkanen, P., Käyhty, P., Leinonen, H. M., Oruetxebarria, I., Lepola, S., & Valkama, A. J. (2022). Optimized riboswitch-regulated AAV vector for VEGF-B gene therapy. *Frontiers in Medicine*, 9, 1052318.

Espah Borujeni, A., Mishler, D. M., Wang, J., Huso, W., & Salis, H. M. (2016). Automated physics-based design of synthetic riboswitches from diverse RNA aptamers. *Nucleic acids research*, 44(1), 1-13.

Essington, E. A., Vezeau, G. E., Cetnar, D. P., Grandinette, E., Bell, T. H., & Salis, H. M. (2024). An autonomous microbial sensor enables long-term detection of TNT explosive in natural soil. *Nat Commun*, 15(1), 10471. doi:10.1038/s41467-024-54866-y

Findeiß, S., Etzel, M., Will, S., Mörl, M., & Stadler, P. F. (2017). Design of artificial riboswitches as biosensors. *Sensors*, 17(9), 1990.

Fukunaga, K., Dhamodharan, V., Miyahira, N., Nomura, Y., Mustafina, K., Oosumi, Y., Takayama, K., Kanai, A., & Yokobayashi, Y. (2023). Small-molecule aptamer for regulating RNA functions in mammalian cells and animals. *Journal of the American Chemical Society*, 145(14), 7820-7828.

Gao, G., Wang, Q., Calcedo, R., Mays, L., Bell, P., Wang, L., Vandenberghe, L. H., Grant, R., Sanmiguel, J., & Furth, E. E. (2009). Adeno-associated virus-mediated gene transfer to nonhuman primate liver can elicit destructive transgene-specific T cell responses. *Human gene therapy*, 20(9), 930-942.

Giarimoglou, N., Kouvella, A., Maniatis, A., Papakyriakou, A., Zhang, J., Stamatopoulou, V., & Stathopoulos, C. (2022). A

Riboswitch-Driven Era of New Antibacterials. *Antibiotics*, 11, 1243. In.

Green, A. A., Kim, J., Ma, D., Silver, P. A., Collins, J. J., & Yin, P. (2017). Complex cellular logic computation using ribocomputing devices. *Nature*, 548(7665), 117-121. doi:10.1038/nature23271

Groher, F., & Suess, B. (2014). Synthetic riboswitches—a tool comes of age. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*, 1839(10), 964-973.

Grossman, T. H. (2016). Tetracycline antibiotics and resistance. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(4), a025387.

Han, S. R., Lee, C. H., Im, J. Y., Kim, J. H., Kim, J. H., Kim, S. J., Cho, Y. W., Kim, E., Kim, Y., & Ryu, J.-H. (2021). Targeted suicide gene therapy for liver cancer based on ribozyme-mediated RNA replacement through post-transcriptional regulation. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 23, 154-168.

He, J., Duan, Q., Ran, C., Fu, T., Liu, Y., & Tan, W. (2023). Recent progress of aptamer–drug conjugates in cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 13(4), 1358-1370.

Hiltensperger, M., & Krackhardt, A. M. (2023). Current and future concepts for the generation and application of genetically engineered CAR-T and TCR-T cells. *Frontiers in Immunology*, 14, 1121030.

Hwang, Y., Kim, S. G., Jang, S., Kim, J., & Jung, G. Y. (2021). Signal amplification and optimization of riboswitch-based hybrid inputs by modular and titratable toehold switches. *J Biol Eng*, 15(1), 11. doi:10.1186/s13036-021-00261-w

Jones, C. P., & Ferré-D'Amaré, A. R. (2017). Long-range interactions in riboswitch control of gene expression. *Annual review of biophysics*, 46(1), 455-481.

Kavita, K., & Breaker, R. R. (2023). Discovering riboswitches: the past and the future. *Trends in biochemical sciences*, 48(2), 119-141.

Kelvin, D., & Suess, B. (2023). Tapping the potential of synthetic riboswitches: reviewing the versatility of the tetracycline aptamer. *RNA biology*, 20(1), 457-468.

Kent, R., & Dixon, N. (2019). Systematic Evaluation of Genetic and Environmental Factors Affecting Performance of Translational Riboswitches. *ACS Synth Biol*, 8(4), 884-901. doi:10.1021/acssynbio.9b00017

Ketzer, P., Kaufmann, J. K., Engelhardt, S., Bossow, S., Von Kalle, C., Hartig, J. S., Ungerechts, G., & Nettelbeck, D. M. (2014). Artificial riboswitches for gene expression and replication control of DNA and RNA viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(5), E554-E562.

Latta-Mahieu, M., Rolland, M., Caillet, C., Wang, M., Kennel, P., Mahfouz, I., Loquet, I., Dedieu, J.-F., Mahfoudi, A., & Trannoy, E. (2002). Gene transfer of a chimeric trans-activator is immunogenic and results in short-lived transgene expression. *Human gene therapy*, 13(13), 1611-1620.

Lin, Y.-H., & Chang, K.-Y. (2016). Rational design of a synthetic mammalian riboswitch as a ligand-responsive-1 ribosomal frame-shifting stimulator. *Nucleic acids research*, 44(18), 9005-9015.

Maja, E., & Mario, M. r. (2017). Synthetic Riboswitches: From Plug and Pray toward Plug and Play.

Michaud, A., Garneau, D., Côté, J. P., & Lafontaine, D. A. (2024). Fluorescent riboswitch-controlled biosensors for the genome scale analysis of metabolic pathways. *Sci Rep*, 14(1), 12555. doi:10.1038/s41598-024-61980-w

Mohsen, M. G., Midy, M. K., Balaji, A., & Breaker, R. R. (2023). Exploiting natural riboswitches for aptamer engineering and validation. *Nucleic Acids Res*, *51*(2), 966-981. doi:10.1093/nar/gkac1218

Mou, H., Zhong, G., Gardner, M. R., Wang, H., Wang, Y.-W., Cheng, D., & Farzan, M. (2018). Conditional regulation of gene expression by ligand-induced occlusion of a microRNA target sequence. *Molecular Therapy*, *26*(5), 1277-1286.

Nahvi, A., Sudarsan, N., Ebert, M. S., Zou, X., Brown, K. L., & Breaker, R. R. (2002). Genetic control by a metabolite binding mRNA. *Chemistry & biology*, *9*(9), 1043-1049.

Nelson, J. W., Plummer, M. S., Blount, K. F., Ames, T. D., & Breaker, R. R. (2015). Small molecule fluoride toxicity agonists. *Chemistry & biology*, *22*(4), 527-534.

Nudler, E., & Mironov, A. S. (2004). The riboswitch control of bacterial metabolism. *Trends in biochemical sciences*, *29*(1), 11-17.

Ogawa, A., Fujikawa, M., Onishi, K., & Takahashi, H. (2024). Cell-free biosensors based on modular eukaryotic riboswitches that function in one pot at ambient temperature. *ACS synthetic biology*, *13*(7), 2238-2245.

Panchal, V., & Brenk, R. (2021). Riboswitches as drug targets for antibiotics. *Antibiotics*, *10*(1), 45.

Pavlova, N., Kaloudas, D., & Penchovsky, R. (2019). Riboswitch distribution, structure, and function in bacteria. *Gene*, *708*, 38-48.

Rovira, E., Moreno, B., Razquin, N., Blázquez, L., Hernández-Alcoceba, R., Fortes, P., & Pastor, F. (2023). Engineering U1-Based Tetracycline-Inducible Riboswitches to Control Gene Expression in Mammals. *ACS nano*, *17*(23), 23331-23346.

Salvail, H., & Breaker, R. R. (2023). Riboswitches. *Current Biology*, 33(9), R343-R348.

Sherwood, A. V., & Henkin, T. M. (2016). Riboswitch-mediated gene regulation: novel RNA architectures dictate gene expression responses. *Annual review of microbiology*, 70(1), 361-374.

Strobel, B., Düchs, M. J., Blazevic, D., Rechtsteiner, P., Braun, C., Baum-Kroker, K. S., Schmid, B., Ciossek, T., Gottschling, D., & Hartig, J. r. S. (2020). A small-molecule-responsive riboswitch enables conditional induction of viral vector-mediated gene expression in mice. *ACS synthetic biology*, 9(6), 1292-1305.

Suess, B., & Weigand, J. E. (2008). Engineered riboswitches: overview, problems and trends. *RNA biology*, 5(1), 24-29.

Tabuchi, T., & Yokobayashi, Y. (2021). Cell-free riboswitches. *RSC chemical biology*, 2(5), 1430-1440.

Takahashi, K., & Yokobayashi, Y. (2019). Reversible gene regulation in mammalian cells using riboswitch-engineered vesicular stomatitis virus vector. *ACS synthetic biology*, 8(9), 1976-1982.

Thavarajah, W., Silverman, A. D., Verosloff, M. S., Kelley-Loughnane, N., Jewett, M. C., & Lucks, J. B. (2019). Point-of-use detection of environmental fluoride via a cell-free riboswitch-based biosensor. *ACS synthetic biology*, 9(1), 10-18.

Tickner, Z. J., & Farzan, M. (2021). Riboswitches for controlled expression of therapeutic transgenes delivered by adeno-associated viral vectors. *Pharmaceuticals*, 14(06), 554.

Vezeau, G. E., Gadila, L. R., & Salis, H. M. (2023). Automated design of protein-binding riboswitches for sensing human biomarkers in a cell-free expression system. *Nat Commun*, 14(1), 2416. doi:10.1038/s41467-023-38098-0

Wachsmuth, M., Domin, G., Lorenz, R., Serfling, R., Findeiß, S., Stadler, P. F., & Mörl, M. (2015). Design criteria for synthetic riboswitches acting on transcription. *RNA biology*, 12(2), 221-231.

Wachsmuth, M., Findeiß, S., Weissheimer, N., Stadler, P. F., & Mörl, M. (2013). De novo design of a synthetic riboswitch that regulates transcription termination. *Nucleic acids research*, 41(4), 2541-2551.

Weinberg, Z., Nelson, J. W., Lünse, C. E., Sherlock, M. E., & Breaker, R. R. (2017). Bioinformatic analysis of riboswitch structures uncovers variant classes with altered ligand specificity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(11), E2077-E2085.

Wendell, D. (2015). UNS: A Synthetic Bacterial Riboswitch Sensor for Microcystin Detection and Remediation. *NSF Award Number 1509022. Directorate for Engineering*, 15(1509022), 9022.

Wu, Y., Zhu, L., Li, S., Chu, H., Wang, X., & Xu, W. (2023). High content design of riboswitch biosensors: All-around rational module-by-module design. *Biosens Bioelectron*, 220, 114887. doi:10.1016/j.bios.2022.114887

Xia, S., Du, Z., Su, H., Hu, L., Zheng, J., Wang, R., Guo, M., Zhu, L., Xu, W., & Ren, F. (2025). Artificial Riboswitch: Another Engine for a Whole-Cell Sensing System to Develop Biosensors for Heavy Metal Detection. *J Agric Food Chem*, 73(20), 12105-12119. doi:10.1021/acs.jafc.5c00734

Xiang, J. S., Kaplan, M., Dykstra, P., Hinks, M., McKeague, M., & Smolke, C. D. (2019). Massively parallel RNA device engineering in mammalian cells with RNA-Seq. *Nature communications*, 10(1), 4327.

Xue, Y., Sun, Y., Xia, Y., Liu, X., & Dai, H. (2025). Observation of SAM-VI Riboswitch Dynamics Using Single-Molecule FRET. *Biomolecules*, 15(6). doi:10.3390/biom15060841

Yang, X., Wang, H., Ding, D., Fang, H., Dong, H., & Zhang, D. (2024). A hybrid RNA-protein biosensor for high-throughput screening of adenosylcobalamin biosynthesis. *Synth Syst Biotechnol*, 9(3), 513-521. doi:10.1016/j.synbio.2024.04.008

Yokobayashi, Y. (2019). Aptamer-based and aptazyme-based riboswitches in mammalian cells. *Current opinion in chemical biology*, 52, 72-78.

Zhong, G., Wang, H., He, W., Li, Y., Mou, H., Tickner, Z. J., Tran, M. H., Ou, T., Yin, Y., & Diao, H. (2020). A reversible RNA on-switch that controls gene expression of AAV-delivered therapeutics in vivo. *Nature biotechnology*, 38(2), 169-175.

Zhu, X., Wang, X., Zhang, C., Wang, X., & Gu, Q. (2015). A riboswitch sensor to determine vitamin B12 in fermented foods. *Food chemistry*, 175, 523-528.

BÖLÜM 2

ARTTIRICILAR (GÜÇLENDİRİCİLER): GEN İFADESİNİN UZAK DÜZENLEYİCİLERİ

1. BERRİN ÜSTÜNDAĞ¹

Giriş

Gen ifadesinin düzenlenmesi, hücrelerin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini belirleyen temel biyolojik süreçlerden biridir. Hücre tipine özel hücre içi ve hücre dışı transkripsiyonel cevapları mümkün kılan ve aracılık eden moleküler mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Erken deneyler, gen promotörlerinden uzak sekansların, hücre tipine spesifik transkripsiyonu düzenlemek için sıklıkla gerekli olduğunu göstermiştir (Friedman & ark., 2024). Uzun yıllar boyunca gen düzenlenmesinin büyük ölçüde promotör bölgeleri ve bu bölgelere bağlanan transkripsiyon faktörleri aracılığıyla gerçekleştiği kabul ediliyordu. Son yıllarda yapılan çalışmalar, ökaryotik genomlarda gen promotörlerinden oldukça uzak konumlarda bulunan DNA dizilerinin, transkripsiyonun hem düzeyini hem de hücre tipine özgüllüğünü belirlemede kritik rol oynadığını ortaya çıkartmıştır. Bu

¹ Öğretim Görevlisi Doktor, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi, berrinustundag@yyu.edu.tr 0000-0001-5211-7874

düzenleyici DNA elemanlarına ‘arttırıcılar (güçlendiriciler, enhancers)’adı verilmiştir (Román-Figueroa & ark., 2022).

Arttırıcılar kavramının ilk olarak ortaya çıkışı viral genomlar üzerinde yapılan deneyler sonucunda gerçekleşmiştir. Gen regülasyonuna dair klasik yaklaşımların sorgulanmasına yol açan SV40 virüsünde promotörden uzak dizilerin gen ifadesini artırabildiğinin gösterilmesi ile bu genetik elemanlar sahaya girmiştir. Bu bulgular, ökaryotik genlerin yalnızca promotör bölgeleriyle değil, aynı zamanda genomun farklı bölgelerine dağılmış düzenleyici elemanlar aracılığıyla kontrol edildiğini göstermiştir (Santiago-Algarra & ark., 2021). Böylece gen ifadesinin uzun menzilli ve çok katmanlı bir süreç olduğu anlaşılmıştır. Arttırıcılar; yüzlerce bazdan megabaza kadar olan mesafelerde gen promotörlerinden ve transkripsiyon başlangıç alanlarından (TSS'ler) bazal transkripsiyon seviyelerini arttırma potansiyeline sahip DNA sekansları olarak tanımlanmıştır.

Arttırıcıların Tanımı ve Temel Özellikleri

Hedef genin transkripsiyonel aktivitesini arttıran cis-etkili DNA dizileri olarak tanımlanan arttırıcıların ayırt edici özelliklerinden biri, promotöre göre konum ve yön bağımsızlığı göstermesidir. Bir arttırıcı, genin 5’ veya 3’ tarafında, intronlar içinde ya da genler arası bölgelerde bulunabilmektedir ve dizinin ters yönde yer alması bile, çoğu durumda işlevini etkilememektedir. Her hücre tipinde farklı transkripsiyon faktörlerinin ifade edilmesi ve bu faktörlerin sadece belirli enhancer dizilerine bağlanabilmesi nedeniyle arttırıcılar hücre tipine özel çalışmaktadır (Heinz & ark., 2015). Bu özellik, aynı genomun farklı hücre tiplerinde farklı gen ifade profilleri oluşturmasını mümkün hale getirmektedir.

Moleküler yapısı

DNA Elementleri Ansiklopedisi (ENCODE) konsorsiyumu tarafından pek çok farklı hücre çizgisinde, primer hücrelerde ve dokularda arttırıcılarla ilişkilendirilen epigenetik özelliklerin eklenmesi ile insan genomunda yüzbinlerce arttırıcı olduğuna dair kanıt sağlamıştır. Bu sayılar mRNA'ları veya uzun intergenik kodlamayan RNA'ları (lincRNA'lar) kodlayan genlerin sayısını büyük ölçüde aşmaktadır (Mattick, 2023).

Bu durum, arttırıcıların doğru alt tiplerinin, her hücre tipindeki potansiyel geliştiricilerin büyük repertuarından nasıl seçildiği sorusunu gündeme getirmiştir. Bir arttırıcı dizisi, genellikle birden fazla transkripsiyon faktörü bağlanma bölgesi içermektedir ve bu bağlanma bölgeleri kısa DNA motiflerinden oluşmaktadır. Bu yapıları sayesinde arttırıcılar transkripsiyon faktörlerini eş zamanlı veya ardışık olarak bağlayabilmektedirler. Böylece gen ifadesinin kombinasyonel olarak kontrolü sağlanmaktadır (Agelopoulos & ark., 2021). Başka bir deyişle, genin ne zaman, nerede ve ne kadar ifade edileceği; enhancer'a bağlanan faktörlerin türüne ve sayısına bağlı olarak gerçekleşmektedir. Arttırıcıların promotörlerden uzak konumlarda bulunmasına rağmen etkili olabilmesi, kromatinin üç boyutlu organizasyonu sayesinde. Bilindiği gibi DNA, çekirdek içinde lineer bir yapı sergilemez; aksine döngüler oluşturarak farklı bölgelerin fiziksel olarak yaklaşmasını sağlar (Marie, 2017). Bu duruma kromatin döngülenmesi denir ve enhancer ile promotörün etkileşime girmesine olanak tanır.

Epigenetik özellikleri

Genel olarak arttırıcıların aktivitesi, epigenetik işaretlerle yakından ilişkili görünmektedir. Aktif enhancer bölgeleri genellikle H3K4me1 ve H3K27ac histon modifikasyonları ile karakterizedir ve bu işaretler, kromatinin açık bir konformasyonda olduğunu ve

transkripsiyon faktörlerine erişilebilir olduğunu göstermektedir. Arttırıcılardan bazıları “poised (hazır)” durumda bulunur; yani aktif değildirler ancak uygun sinyaller alındığında hızla aktive olurlar (Heinz & ark., 2015). Bu özellikleri dolayısıyla özellikle gelişimsel süreçlerde ve hücre farklılaşmasında büyük önem arz etmektedirler.

Transkripsiyonel arttırıcılar olarak işlev gören genomik bölgeler, sekans spesifik transkripsiyon faktörleri için yakın mesafeli tanıma motifleri ile zenginleştirilmektedir. Arttırıcı aktivasyonu, transkripsiyon faktörlerinin ve lokal nükleozom yeniden yapılanmasının bağlanması ile başlar. Embriyonik kök hücrelerin (ESC'ler) ve indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin farklılaşması sırasında yeniden modelleme yapan nükleozomun genom çapında araştırmaları, yeniden yapılanmanın çoğunun tek bir nükleozomu etkilediğini ve nükleozom işgalindeki değişikliklerin pluripotensite ve farklılaşma ile ilişkili arttırıcılarda daha sık olduğunu göstermektedir (Du & ark., 2017).

Arttırıcıların sınıflandırılması

Arttırıcılar; genel olarak inaktif, astarlanmış, dengelenmiş veya aktif olarak sınıflandırılmaktadır. Transkripsiyon faktörü bağlanması, bazı durumlarda histon asetiltransferaz (HAT) p300 gibi yardımcı regülatörlerin alımı, ardından RNA polimeraz II'nin (Pol II) alımı ve arttırıcı RNA'ların (eRNA) transkripsiyonu ile kolaylaştırılmaktadır. Yardımcı regülatör alımı ve transkripsiyonuna, arttırıcı ile ilişkili nükleozomlardaki histon kuyruklarının kovalent modifikasyonu eşlik etmektedir (metilasyon ve asetilasyon). Potansiyel arttırıcıların belirlenmesi için önemli bir görüş ise, spesifik histon metilasyon imzalarının arttırıcı benzeri bölgelere işaret ettiği anlayışıdır. Spesifik olarak, astarlanmış arttırıcı-benzeri bölgeler, H3K4me1 ve H3K4me2 (histon H3 lizin 4 dimetilasyon) ile işaretlenir. Ayrıca, H3K27me3 tarafından ilave olarak işaretlenen

arttırıcıların, baskıcı bir işaret olarak algılandığı kabul edilmektedir (Davenport & ark., 2021).

Klasik enhancer'ların yanı sıra, son yıllarda süper-enhancerlar olarak tanımlanan yeni bir sınıf ortaya çıkmıştır. Süper arttırıcılar, diğer birçok genomik lokusa göre mediator kompleksinin bağlanması gibi alışılmadık derecede yüksek arttırıcı bağlantılı işaretlere sahip, genomik lokuslar olarak (onlarca kilobaz uzunluktaki) olarak tanımlanmıştır. Süper-enhancerlar, çok sayıda enhancer bölgesinin kümelenmesiyle oluşmaktadır ve genellikle hücre kimliğini belirleyen anahtar genleri kontrol etmek gibi oldukça kritik rollere sahiptirler. Embriyonik kök hücrelerde pluripotensi genleri veya belirli kanser türlerinde onkogenler sıklıkla süper-enhancer kontrolü altındadır (Jia & ark., 2019). Bu özellikleri, arttırıcıların kanser hastalığında ne kadar kilit bir rol oynayabileceğine dair geniş çaplı çalışmalara gereksinim doğurmaktadır. Arttırıcıların tanımlanması ve işlevlerinin incelenmesi için çeşitli deneysel yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan biri reporter gen analizleridir. Bu analiz enhancer aktivitesini doğrudan ölçen klasik bir yaklaşımdır. Bunun yanı sıra ChIP-seq, ATAC-seq ve CRISPR/Cas9 tabanlı genom düzenleme teknikleri, enhancer'ların genom çapında haritalanmasına ve fonksiyonel analizine olanak sağlayan diğer deneysel yöntemlerdir (Pomella & Rota, 2020).

Arttırıcı seçimi

Birçok kanıt dizisi, arttırıcı seçiminin başlangıçta, FOXA1 (HNF3 α olarak da bilinir) ile örneklendirilen, sıkıştırılmış kromatin bağlamında tanıma motiflerine bağlanabilen “öncü” faktörler tarafından yönlendirildiğini göstermektedir. Kromatinin konformasyonunu açarak ve geliştirici seçim işlemini başlatarak, bu öncü faktörler soy- spesifik transkripsiyon programlarını uyarmak

için anahtar hücre soyunu belirleyen transkripsiyon faktörleri (LDTF'ler) olarak işlev görebilir. Bununla birlikte, nc faktörler olarak işlev yapanlar da dahil olmak üzere sekansa özgü transkripsiyon faktörlerinin çoğu, oldukça kısa DNA sekanslarını (yaklaşık 6-12 bp (baz çifti) uzunluğunda) tanır ve tipik DNA tanıma motifleri, farklı seviyelerde dejenerasyon sergiler (Xie & ark., 2025). Bu, sekansa spesifik transkripsiyon faktörlerinin çoğunun, memeli genomunda milyonlarca potansiyel bağlanma bölgesine sahip olduğu anlamına gelir.

Soy-belirleyici transkripsiyon faktörlerinin rolü (LTDF'ler)

Makrofaj ve B hücrelerinin gelişimi için gerekli olan bir LDTF olan ETS alanı transkripsiyon faktörü PU.1 (ayrıca SPI1 olarak da bilinir) tarafından bir örnek bu durumu açıklar. PU.1, her hücre tipinde ‘‘farklı gen ekspresyon programlarının’’ oluşturulmasını etkiler. PU.1 bağlama bölgelerinin büyük çoğunluğu, promotrlerden > 500 bp'de bulunur ve makrofajlarda ve B hücrelerinde çoğunlukla farklı genomik yerleşimlerde bulunur. LDTF motif kompozisyonunun, transkripsiyonel olarak aktif olmayan ve aktif genomik kompartmanların oluşumuna katkıda bulunan faktörlerden biri olabileceğini düşünülmektedir (Mann-Nttel & ark., 2021). Fonksiyon deneylerinin sonuçları etkili DNA bağlanması için PU.1'in diğer LDTF'lerle karşılıklı bağımlılığını ortaya koymuştur ve bu onların işbirlikçi etkileşimlerinin DNA'ya bağlanmak için nkleozomlarla rekabet etmek için gerekli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, çoğu hücre yüzlerce transkripsiyon faktörünü ifade ederken, hücre tipi spesifik düzenleyici elementlerin büyük bir bölümünün seçimi, birbirleriyle ve diğer faktörlerle etkileşime giren oldukça basit LDTF kombinasyonları ile indüklenebilir (Heinz & ark., 2015).

Toplu olarak, bu bulgular, bağlayıcı motiflerin lokal organizasyonuna ve eksprese edilen transkripsiyon faktörlerinin kombinasyonlarına dayanarak hücre tipi spesifik arttırıcı elementlerin seçimini öngörmeye yönelik hesaplama çabalarını kolaylaştırabilir.

Sinyale bağlı transkripsiyon faktörlerinin rolü

LDTF bağlanması bazı geliştiricilerin aktivasyonu için yeterli olsada, diğer arttırıcıların tamamen aktive olması için ilave sinyaller gerekecektir. Hücre içi ve hücre dışı sinyallere verilen hücrel tepkilerin çoğu geniş ölçüde ifade edilen sinyal bağımlı transkripsiyon faktörlerinin (SDTF'ler) işlevine bağlıdır. SDTF'lerinörnekl eri, nükleer reseptör ve NF-κB familyası üyeleridir. Bu faktörler sıklıkla “farklı hücre tiplerinde ortak gen setlerini” aktive eder, ancak gen ekspresyonunu hücre tipine spesifik bir şekilde düzenleyebilir. SDTF'lerin hücre tipine spesifik bağlanmasını açıklamak için iki tip mekanizma önerilmiştir. Birinci mekanizmada, bu tür SDTF bağlanması önceden seçilmiş arttırıcıların özelliklerini gösteren genomik yerlerde meydana gelir. Bu durumlarda, SDTF'ler ve LDTF'ler arasında hiyerarşik bir ilişki vardır. İkincisi, ek işbirlikçi transkripsiyon faktörleri (CTFs) ile etkileşimler yoluyla ilk geliştirici seçiminden sorumlu öncü faktörler olarak görev yapar (Weidemüller & ark., 2021).

Arttırıcıların Biyolojik ve Klinik Önemi

Gen ifadesinin hem nicel hem de nitel kontrolünde merkezi rol oynayan ve kısaca düzenleyici DNA elemanları olarak tanımlanan arttırıcılar ile ilgili son yıllarda genom çapında yapılan çalışmalar, protein kodlayıcı dizilerin ötesinde, non-kodlayıcı genomun biyolojik işlevler açısından son derece zengin olduğunu

ortaya koymaktadır. Bu bağlamda arttırıcılar, organizma gelişimi, hücresel farklılaşma ve hastalık patogenezinin anlaşılmasında kritik öneme sahiptir. Son derece hassas ve zamana bağlı olarak düzenlenmesi gereken embriyonik gelişim süreçlerindeki gen ifadesinde kritik yerlerde ortaya çıkmaktadır. Örneğin; Morfogen gradyanlarına yanıt veren gen ağlarını düzenlerler ve aynı genin farklı gelişim evrelerinde ve farklı dokularda farklı düzeylerde ifade edilmesini sağlarlar. Gelişimsel biyolojide yapılan araştırmalar birçok anahtar gelişim geninin (örneğin HOX genleri) çok sayıda dokuya özgü arttırıcı tarafından kontrol edildiğini ortaya çıkarmıştır. Bu durum, tek bir genin farklı biyolojik bağlamlarda farklı işlevler üstlenebilmesini mümkün kılmaktadır (Maurya, 2021).

Arttırıcılar, embriyonik gelişimden hücre farklılaşmasına, bağışıklık yanıtlarından sinir sistemi fonksiyonlarına kadar birçok biyolojik süreçte merkezi rol oynamaktadırlar. Günümüzde birçok genetik hastalığın, gen kodlayıcı bölgelerden ziyade arttırıcı dizilerdeki mutasyonlardan kaynaklandığı ortaya çıkmıştır ve bu durum, arttırıcıların klinik genetik ve kişiselleştirilmiş tıp açısından önemini giderek arttırmaktadır. Örneğin; Kanseri biyolojisinde arttırıcıların önemi araştırmalarda son derece önem kazanmıştır. Güncel literatür, birçok kanser türünde gen ifadesindeki anormalliklerin gen mutasyonlarından ziyade, arttırıcı aktivitesindeki değişimlerden kaynaklandığını göstermektedir. Kanserle ilişkilendirilen başlıca arttırıcı temelli mekanizmalara örnek olarak; onkogenleri kontrol eden süper-enhancerların oluşumu, arttırıcı bölgelerinde epigenetik yeniden düzenlenme, kromozomal yeniden düzenlenmeler sonucu enhancer-onkogen etkileşimi (enhancer hijacking) verilebilir (Sur & Taipale, 2016). Bu mekanizmalar, normalde düşük düzeyde ifade edilen genlerin aşırı aktive olmasına ve tümör gelişimine katkı sağlamasına neden olmaktadır.

Sonuç

Arttırıcılar genomun yalnızca destekleyici unsurları değil, gen ifadesinin mekânsal, zamansal ve hücre tipine özgü düzenlenmesini yöneten temel düzenleyici merkezler olarak ön plana çıkmışlardır. Tek hücre genomik teknolojiler ve üç boyutlu genom haritalama yaklaşımları sayesinde arttırıcı–gen ilişkileri daha ayrıntılı biçimde çözümlenmektedir. Bu gelişmeler, hastalıkların moleküler temellerinin daha doğru anlaşılmasına ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Ve bu yapıların işlevsel ve patolojik bağlamlarda anlaşılması hem biyolojik sistemlerin karmaşıklığını çözmede hem de hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik yeni yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlayan vurucu bir öneme sahiptir. Günümüzde enhancer’lar: tanısal biyobelirteç olarak, hastalık alt tiplerinin sınıflandırılmasında, tedaviye yanıtın öngörülmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Bundan başka epigenetik ilaçların (örneğin histon deasetilaz inhibitörleri), arttırıcı aktivitesini dolaylı olarak etkileyerek terapötik etki gösterdiği ortaya konmuştur. Bu ve bunun gibi sayısız örnekle, gelecekte enhancer’lara özgü hedefleme stratejilerinin gen terapisi alanında oldukça önemli bir yer edinmesi beklenmektedir.

Kaynakça

Agelopoulos, M., Foutadakis, S., & Thanos, D. (2021). The Causes and Consequences of Spatial Organization of the Genome in Regulation of Gene Expression [Review of *The Causes and Consequences of Spatial Organization of the Genome in Regulation of Gene Expression*]. *Frontiers in Immunology*, 12. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.682397>

Davenport, K. M., Massa, A. T., Bhattarai, S., McKay, S., Mousel, M. R., Herndon, M. K., White, S. N., Cockett, N. E., Smith, T. P. L., & Murdoch, B. M. (2021). Characterizing Genetic Regulatory Elements in Ovine Tissues. *Frontiers in Genetics*, 12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.628849>

Du, Y., Liu, Z., Cao, X., Chen, X., Chen, Z., Zhang, X., Zhang, X., & Jiang, C. (2017). Nucleosome eviction along with H3K9ac deposition enhances Sox2 binding during human neuroectodermal commitment. *Cell Death and Differentiation*, 24(6), 1121. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.62>

Friedman, M. J., Wagner, T., Lee, H., Rosenfeld, M. G., & Oh, S. (2024). Enhancer–promoter specificity in gene transcription: molecular mechanisms and disease associations [Review of *Enhancer–promoter specificity in gene transcription: molecular mechanisms and disease associations*]. *Experimental & Molecular Medicine*, 56(4), 772. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01233-y>

Heinz, S., Romanoski, C. E., Benner, C., & Glass, C. K. (2015). The selection and function of cell type-specific enhancers [Review of *The selection and function of cell type-specific enhancers*]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 16(3), 144. Nature Portfolio. <https://doi.org/10.1038/nrm3949>

Jia, Y., Chng, W. J., & Zhou, J. (2019). Super-enhancers: critical roles and therapeutic targets in hematologic malignancies [Review of *Super-enhancers: critical roles and therapeutic targets in hematologic malignancies*]. *Journal of Hematology & Oncology*, 12(1), 77. BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0757-y>

Mann-Nüttel, R., Ali, S., Petzsch, P., Köhrer, K., Alferink, J., & Scheu, S. (2021). The transcription factor reservoir and chromatin landscape in activated plasmacytoid dendritic cells. *BMC Genomic Data*, 22(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s12863-021-00991-2>

Marie, C. (2017). The role of Chd7 & Chd8 chromatin remodelers in oligodendrogenesis and (re)myelination. *HAL (Le Centre Pour La Communication Scientifique Directe)*. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01737394>

Mattick, J. S. (2023). Enhancers are genes that express organizational RNAs. *Frontiers in RNA Research*, 1. <https://doi.org/10.3389/frnar.2023.1194526>

Maurya, S. S. (2021). Role of Enhancers in Development and Diseases [Review of *Role of Enhancers in Development and Diseases*]. *Epigenomes*, 5(4), 21. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/epigenomes5040021>

Pomella, S., & Rota, R. (2020). The CRISP(Y) Future of Pediatric Soft Tissue Sarcomas [Review of *The CRISP(Y) Future of Pediatric Soft Tissue Sarcomas*]. *Frontiers in Chemistry*, 8. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00178>

Román-Figueroa, A., Tenorio-Hernández, L., & Furlan-Magaril, M. (2022). Distal and proximal control of rhythmic gene transcription. *Frontiers in Systems Biology*, 2. <https://doi.org/10.3389/fsysb.2022.1026424>

Santiago-Algarra, D., Souaid, C., Singh, H. N., Dao, L. T. M., Hussain, S., Medina-Rivera, A., Ramirez-Navarro, L., Castro-Mondragón, J. A., Sadouni, N., Charbonnier, G., & Spicuglia, S. (2021). Epromoters function as a hub to recruit key transcription factors required for the inflammatory response. *Nature Communications*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26861-0>

Sur, I., & Taipale, J. (2016). The role of enhancers in cancer [Review of *The role of enhancers in cancer*]. *Nature Reviews. Cancer*, 16(8), 483. Nature Portfolio. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.62>

Weidemüller, P., Kholmatov, M., Petsalaki, E., & Zaugg, J. B. (2021). Transcription factors: Bridge between cell signaling and gene regulation [Review of *Transcription factors: Bridge between cell signaling and gene regulation*]. *PROTEOMICS*, 21. Wiley. <https://doi.org/10.1002/pmic.202000034>

Xie, Z., Sokolov, I. L., Osmala, M., Xue, Y., Bower, G., Pett, J. P., Chen, Y., Wang, K., Cavga, A. D., Попов, A. H., Teichmann, S. A., Morgunova, E., Kvon, E. Z., Yin, Y., & Taipale, J. (2025). DNA-guided transcription factor interactions extend human gene regulatory code. *Nature*, 641(8065), 1329. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08844-z>

BÖLÜM 3

KANSER BİYOLOJİSİNDE İYON KANALLARI: FONKSİYONEL ROLLER VE TERAPÖTİK POTANSİYEL

1. BERRİN ÜSTÜNDAĞ¹

Giriş

İyon kanalları, belirli iyonların pasif olarak hücre içine ve dışına pasif geçişini sağlayan entegral membran proteinleridir. Neredeyse bütün plazma zarları ve pek çok hücre içi organelin zarında bulunmakta olup çok fazla çeşitliliğe sahiptirler. Hücrelerin faaliyetleri, hücre dışı ve hücre içi farklı konsantrasyonlarda bulunan birçok farklı çeşit iyonların, hücre içinden dışarıya veya dışından içeriye geçişi ile gerçekleşmektedir. Bu iyonlar hücre zarından geliş güzel geçmemekte, hücre üzerinde bulunan, hücre dışından, hücre içine doğru bir tünel gibi yerleştirilmiş, iyon kanalları aracılığı ile gerçekleşmektedir. İyon kanalları izin verdiği iyon isimlerine göre isimlendirilir ve şu şekilde sınıflandırılır Erdoğan & Erbaş, 2018);

1. Voltaja duyarlı,

¹ Öğretim Görevlisi Doktor, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi, berrinustundag@yyu.edu.tr 0000-0001-5211-7874

2. Ligand kapılı,
 3. Mekanik reseptörlü,
 4. Sızıntı kanalları (pasif)
 5. Özel kanallar
-

İyon Kanalları Biyolojisi ve Fonksiyonu

İyon kanalları belirli iyonların hücre içerisine veya dışına pasif geçişini sağlamaktadır. "Pasif" terimi, iyonların sadece elektrokimyasal gradyanları yönünde kanal boyunca hareket ettiklerini ifade eder. Bu iyon kanalları dışında hiçbir şekilde pasif yapı yoktur, çünkü spesifik uyarılara cevap olarak kapılarını açıp kapatılabilirler, belirli iyonların geçişine seçici olarak izin verebilir, çeşitli düzenleyici sinyalleri algılayabilir ve çevrenin fiziksel ve kimyasal özelliklerine tepki gösterebilirler. Neredeyse tüm hücrelerde yüksek oranda eksprese edilen önemli bir ‘membran protein ailesi’ olan iyon kanalları, sadece hücre uyarılabilirliğini, kas kasılmasını ve salgı salgılanmasını düzenlemez (Imbrici & ark., 2016).

Plazma zarı ve hücre içi organel zarlarındaki çeşitli iyon kanallarının aktivitesi ayrıca hücre çoğalması, göç, apoptoz ve farklılaşma gibi hücre fonksiyonları düzenler. Ayrıca iyon kanalları madde transportu, volüm kontrolü, enzim aktivitesi, sekresyon, gen ekspresyonu ve intersellüler iletişimde de rol oynarlar (Leanza & ark., 2013).

Kanserden etkilenen genler arasında iyon kanallarını kodlayan genler de mevcuttur. İyon kanalları, çeşitli insan kanserlerinde eksprese edilen ve kanser hücresi davranışının farklı yönlerini düzenleyen yeni bir membran protein sınıfı olarak ortaya çıkmaktadır.

İyon Kanallarının Çeşitli Hastalıklarla İlişkisi

İyon kanallarının farklı rol ve görevlerinin keşfedilmesi ile birlikte birçok hastalığın teşhis ve tedavisinde de iyon kanallarının önemi gün yüzüne çıkmıştır. İlk kez 1990'lı yılların başında kalıtsal insan iskelet kası kasılma bozuklukları, miyotoni konjenita ve hiperkalsemik periyodik paralizi ile iskelet kası voltaj kapılı sodyum kanalını (VGSC) kodlayan genler arasında gerçekleşen mutasyonlar arasında ilişki olduğu görülmüştür. Bir süre sonrada, VGSC gen mutasyonlarının kalıtsal kalp ritmi rahatsızlıklarına, kalıtsal epilepsi sendromlarına neden olduğu görülmüştür. Daha sonra bu konu üzerinde yapılan çalışmalar hız kazanmıştır (Ademuwagun & ark., 2021).

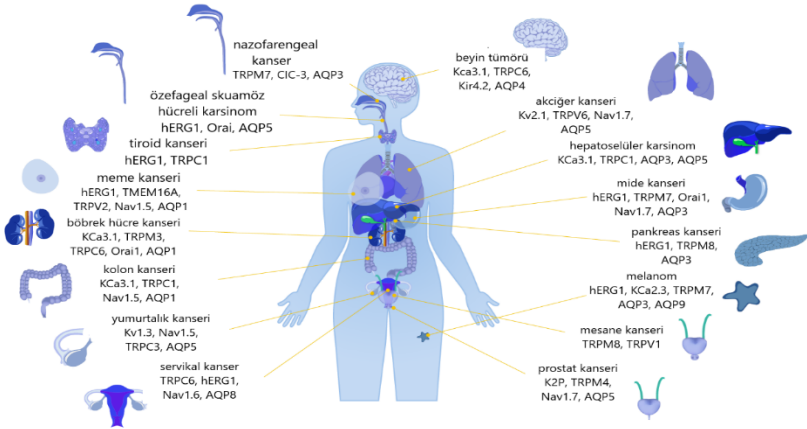
Günümüzde, ise yalnızca sodyum iyon kanallarının değil diğer iyon kanallarının artık birçok hastalık ile bağlantılı olduğu ve insan vücudunun hemen hemen tüm organlarının ve sistemlerinin hastalıklarını kapsadığı yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir (Şekil 1.). Migren, depresyon, şizofreni, diyabet, astım ve çağımızın hastalığı olan kanser gibi birçok hastalık ile iyon kanallarının doğrudan ilişkisi olduğu bilinmektedir.



Şekil 1 İyon kanalı hastalıkları

İyon Kanallarının Kanserle İlişkisi

Kanser, dünya çapında ölümlerin yaklaşık %13'ünden sorumludur. Belirli genotipler tarafından tanımlanan 100'den fazla farklı kanser türü vardır. Yapılan çalışmalar birçok iyon kanalının farklı kanser türlerinde rol aldığını göstermiştir (Şekil 2).



Copyright Sophion Bioscience

Şekil 2 Çeşitli kanser türlerinde rol alan iyon kanalları

İyon kanallarının kanserdeki rolünü, tanımlanan kanser özelliklerine dâhil olmaları bağlamında değerlendirmek mümkündür. Tanımlanan kanser özellikler (Hanahan & Weinberg, 2000);

1. Büyüme sinyallerinde kendine yeterlilik,
2. Antigrowth sinyallerine duyarsızlık,
3. Pogramlanmış hücre ölümünden kaçma (apoptoz),
4. Sınırsız çoğalma potansiyeli,
5. Sürekli anjiyogenez ve
6. Doku istilası ve metastazıdır.

Daha önce de belirtildiği gibi, spesifik iyon kanallarının tanımlanan kanser özelliklerine katkısı, kanser türüne göre değişmektedir. Bu nedenle iyon kanallarının kanser teşhisi için hedef olarak önemini belirlemek ve tedavi etmek için ekspresyon, fonksiyon ve düzenlemeleri her kanser türü için ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

İyon kanallarının kuramsal olarak varlıkları ilk kez 1952 yılında Alan Hodgkin ve Andrew Huxley tarafından sinir iletimi çalışmalarıyla gösterilmiş, deneysel olarak varlıklarının gösterimi ise 1970'li yıllarda Erwin Neher ve Bert Sakmann tarafından yapılmıştır. İnsan genomunda sinir ve kas gibi uyarılabilir hücrelerde 400'ün üzerinde iyon kanal türü belirlenmiştir. Bunların yaklaşık 170 tanesi K⁺ kanallarını, 38 kadarı Ca²⁺ kanallarını, 29 kadarı Na⁺ kanallarını 58 kadarı Cl kanallarını kodlamaktadır. Geriye kalan genler de inositol trifosfat (IP3) reseptörlerini, geçici reseptör potansiyeli kanallarını (TRP) ve diğer kanalları kodlamaktadır. Kanseri hücrelerinin özelliklerinden olan sürekli anjiyogenez, doku istilası ve metastaz kritik olarak Ca²⁺'yi (*evrensel sinyalleşme iyonunu*) taşıyan iyon kanallarına bağlıdır. Bu nedenle, kanser ilerlemesi sırasında farklı *kanalların ifadesinde* genetik olarak belirlenmiş değişiklikler, en azından kısmen, malign büyümeyi tanımlayan patofizyolojik özelliklerin birinden veya daha fazlasından sorumlu olabilir (Sundaresan & ark., 2019).

Kanser Patofizyolojisinde Rol Alan Ana Membran Kanal Aileleri

K⁺ kanalları en çok çeşitliliğe sahip olan iyon kanalları olmasının yanı sıra, zar potansiyelinin kontrolü, aksiyon potansiyeli düzenlenmesi, nörotransmitter salınımı, insülin salınımı, hücre farklılaşması, aktivasyon, proliferasyon, hücre döngüsü ve apoptozis gibi pek çok fizyolojik işlevde önemli bir yere sahiptir. K⁺ kanalları pek çok kanser türünde bulunurlar. K⁺ kanallarının pek çoğu proliferatif durumla çok fazla ilişkiliyken, sadece voltaja bağlı K⁺ kanal türü olan (Kv) Kv10.1 ve K2p9.1 (KCNK9) gibi birkaç türü net bir şekilde onkogenik bir etkiye sahiptir. Sadece bu kanallar sağlıklı hayvanlarda eksprese edildiklerinde onkogenik fenotip oluştururlar (Bachmann & ark., 2020).

Voltaja duyarlı Na^+ (VGNa) kanalları sinir ve kas gibi uyarılabilir dokularda aksiyon potansiyelinin oluşumu ve sürdürülmesinde önemlidir. Ancak bu kanalların görevleri tam olarak aydınlatılamasa da T-lenfositleri gibi uyarılabilir olmayan dokularda da eksprese edilmektedirler. Moleküler biyoloji ve farmakoloji çalışmaları ile eksprese olan asıl izoformun Nav1.7 olduğunu bulunmuştur. Yapılan çalışmalarla kanser hücrelerinde bulunan bu VGNa kanallarının galvanotaksi (hücrelerin elektriksel bir alana yanıt olarak belirli doğrultuda hareket etmesi), motilite ve invaziv potansiyellerine katkıda bulundukları gösterilmiştir (Liu, 2020).

Voltaj kapılı Ca^{+2} kanalları (VGCa) Ca^{+2} homeostazında, kasılma, sekresyon ve gen düzenlenmesinde, önemli bir role sahiptirler. Düz kas gibi bazı dokularda hücre proliferasyonuna katkıda bulunurlar ve hücre döngüsünde ekspresyonları değişmektedir. G1 evresinde az oranda eksprese olurken, S ve M evresinde ekspresyonları artar. Tümör hücrelerinde Cav3 kanalının proliferasyondaki rolünün keşfi ile tümör proliferasyonunu inhibe edecek farmakolojik ajanlar ve antikorlar üzerine çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (Rao & ark., 2015).

Diğer voltaj kapılı kanallar ile karşılaştırıldığında voltaj kapılı Cl kanalları ile yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. MDA-MB-231, MDA-MB-435 ve MCF-7 meme kanseri hücre hatlarında yapılan bir çalışmada Ca^{+2} 'la aktive olan Cl kanal türü olan CLCA2'nin meme kanserinde tümör baskılayıcı gibi hareket ettiği sonucuna varılmıştır. Bu kanalların neden tümör baskılayıcı olduğunu anlamaya yönelik pek çok çalışma yapılsa da bu konu netlik kazanmamıştır (Dowd & ark., 2017).

Her şeyden önce, insan kanserlerinde ifadeleri genellikle büyük ölçüde değişmektedir. İkincisi, kanal disfonksiyonunun, kanser ilerlemesi üzerinde etki yaratan hücre fonksiyonu ve sinyalleşme üzerinde güçlü bir etkisi olabilir. Üçüncüsü, iyon

kanalları farmasötik olarak izlenebilir bir moleküler sınıftır. En büyük avantaj, transmembran protein yapısında olduklarından hücre dışı ortamdan da bu yapılara ulaşmak mümkündür.

Kanser İşaretlerinde İyon Kanalları- Büyüme sinyallerinde kendine yeterlilik

Normal hücrelerin durgun halden aktif proliferatif duruma geçmesi mitojenik büyüme sinyalleri gerektirir. Bununla birlikte, tümör hücresi çoğalması sadece dış büyüme sinyallerine bağlı değildir, çünkü bu hücreler önemli bir büyüme özerkliği kazanır.

Üç faktör, tümör hücrelerinin otonomik büyümesine geçişin altında yatan etkenlerdir (Feitelson & ark., 2015):

1) Bir otokrin veya parakrin şekilde etki edebilen içsel mitojenlerin üretilmesi ve salınması kabiliyetine sahip, heterojen bir neoplastik hücre popülasyonu tarafından elde edilmesi;

2) Büyüme sinyallerini kabul eden ve bunları aşağı akış hedeflerine ileten hücre yüzeyi reseptörlerinin ve iyon kanallarının ekspresyonunun ve / veya özelliklerinin değiştirilmesi;

3) Nihayetinde gen ekspresyonunu hedef alan hücre içi yolların serbestleştirilmesi.

Her ne kadar tümör hücreleri çok sayıda mitojen salgılayabilse de, tümörler içindeki ek güçlü bir içsel büyüme faktörü kaynağı, nöroendokrin (NE), farklılaşmış hücreler tarafından temsil edilir. NE hücreleri birçok dokunun normal bileşenleridir; ancak, bu popülasyonun habis öncü hücrelerden anormal şekilde genişlemesi, kanser ilerlemesinin ortak bir özelliğidir. Çeşitli boyutlara göre, genellikle daha kötü bir prognoz gösteren NE farklılaşması, en yaygın karsinomlar dahil olmak üzere birçok insan neoplazmasında ortaya çıkar: kolorektal, akciğer, meme ve prostat. Kötü huylu NE hücrelerinin birincil işlevi, yakın hücrelerin

endokrin/ parakrin şeklinde gelişmesini düzenleyen spesifik peptitlerin ve amin ürünlerinin üretilmesidir (Kawasaki & ark., 2022).

Kanser hücrelerinde büyüme faktörü olarak işlev görebilen tümörlerde bulunan nöropeptitler: paratiroid-hormonla ilişkili peptitler, bombesin ile ilişkili peptitler, vazoaktif intestinal peptitler (VIP'ler), nörotensin, somatostatin, nöropeptid Y, serotonin ve kalsitonindir.

Örneğin, LNCaP (androjene bağımlı prostat kanseri hücre hattı) epitel hücrelerinin NE farklılaşması, T tipi gerilime bağlı Ca^{2+} kanallarının Cav3.2 alt tipinin artan ifadesiyle ilişkilidir ve buradaki dinlenme zarı potansiyelinde sürekli Ca^{2+} + akışını sağlayan belirli bir “pencere akımı” (kanalların aktiveleştirildiği ancak inaktive edilmediği, membran potansiyelleri aralığında akan gerilim kapılı iyon kanallarından geçen akım) vardır (Carbone & ark., 2014).

Hücre proliferasyonuna bağlı tümör büyümesi iki faktör tarafından belirlenir: 1) tümör hücreleri tarafından mitojenik faktörlerin artmış salgılanması ve 2) tümör hücrelerinin etkilerine karşı artan duyarlılığı. Apikal salgı fenotipinin ve NE fenotipinin malign farklılaşması TRPM8 soğuk reseptör / kanal ve Cav3 tipi VGCC'lerin aşırı ekspresyonu nedeniyle upregüle edilmiş Ca^{2+} + girişi (ICa) ile desteklenir, sırasıyla, otokrin ve parakrin bir şekilde etki eden mitojenik faktörlerin daha iyi salgılanmasından kısmen sorumludur. ACh ile aktive edilmiş iç akımda aktif IACH, Ca^{+2} 'ye geçirgen nAChR taşıyan bazı kanserlerde bu sürece katkıda bulunabilir. Öncelikle TRPC3, TRPC6 ve TRPV6 TRP üyeleri ile ve aynı zamanda Cav2.3 ve Cav1 tipi VGCC'ler vasıtasıyla Ca^{+2} akışı, proliferatif transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu için gerekli bazal ve mitojenle uyarılmış periyodik Ca^{+2} sinyallerinin üretilmesine katılır. TASK-3, K + kanalının aşırı ifadesi ve KCa, KATP, Kv ve GIRK K + kanal ailelerinin üyeleri ve ayrıca ClC-3 klorür kanalının kontrolünü mümkün kılan gelişmiş potasyum (IK)

ve klorür (ICI) akıları, hücre döngüsü boyunca ilerlemeyi kolaylaştırmak için gerekli zar potansiyeli ve hücre hacmine olanak verir (Huang & Jan, 2014).

Antigrowth sinyallerine duyarsızlık

Doku homeostazı, çoklu mitojenlerin ve hücre dışı büyüme önleyici sinyallerin birleşik hareketi ile desteklenir ve bu proliferatif aktivite, proliferasyonun durması, apoptoz veya farklılaşma nedeniyle sınırlanır. Bu inhibitör sinyallerin en iyi tanımlanmış olanları, sitokin tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a) ve salgılanan peptit dönüştürücü büyüme faktörü-beta'dır (TGF-b). Her ikisi de, sonunda gen ekspresyonuna yol açan bir dizi hücre içi sinyal yolunu aktive etmek için kendi yüzey reseptörleri yoluyla etki eder. TNF-a ve TGF-b etkisinin önemli fonksiyonel sonuçları arasında proliferasyon durması ve apoptoz vardır ve bu onları büyük tümör baskılayıcıları olarak konumlandırır. Bununla birlikte, insan kanserlerinde sinyalleme aktiviteleri sıklıkla modifiye edilmekte, bunları kanserin erken evrelerinde tümör baskılayıcılardan geç evrelerde tümör promotörlerine kaydırmaktadır. Antigrowth etkileri ayrıca hücre dışı ATP ve diğer bazı nükleotitlerin artan seviyeleri ile de ilişkilidir, metabotropik Ca^{2+} mobilize eden purinerjik P2Y reseptör alt tipleri vasıtasıyla hareket ederek, prostat, özofageal, kolon, yumurtalık endometriyal ve mesane kanserleri dahil olmak üzere bir dizi yaygın insan malignitesinde büyümeyi durdurma ve apoptozisi indükleyebilir (Wei & ark., 2011).

Bu ve diğer şekillerde: geçilen blok oklar, ilgili olumlu etkinin kuvvetli bir şekilde engellendiğini belirtir. Kanser hücrelerinin apoptozisini veya farklılaşmasını uyaran ön büyüme sinyallerine karşı duyarsızlığı, membran kanalının bir ekspresyon paterni ile belirlenir. Bu, sitozolik Ca^{2+} 'nın ($[Ca^{2+}]_i$) (varsayılan depo bağımlı TRP kanalı aile üyelerinin yetersiz baskılanması

nedeniyle ICa'nın downregülasyonu:TRPC1/TRPC4 ve P2X reseptörleri, P2X5/11) sürekli artmasını önler ve güçlendirilmiş membran potansiyeli ve hücre hacmi kontrolü sağlar .

Kötü huylu hücrelerin gösterdiği antigrowth sinyallerine duyarsızlık, büyük ölçüde Ca^{2+} geçirgen iyon kanallarının değiştirilmiş ifadesini içeren sapkın Ca^{2+} homeostazından kaynaklanmaktadır.

İndirgenmiş TNF-a ile tetiklenen apoptoz seviyelerinin C8 fare fibroblastlarında onkojenik TASK 3- K^{+} kanalının heterolog aşırı ekspresyonuna eşlik ettiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, daha yüksek seviyelerde K^{+} kanal ekspresyonu ve bununla ilişkili K^{+} akışının artmasının apoptozu desteklediği daha sık görülmektedir (bir sonraki bölüme bakınız). Bu nedenle, TASK-3'ün değiştirilmiş V_m yoluyla Ca^{2+} + homeostazı üzerindeki dolaylı etkilerinin veya TASK 3 ile TNF-a-aracılı sinyalleşme arasındaki spesifik eşleşmenin bu bulguları açıklaması mümkündür.

Bu tür bir bağlantı, özellikle büyük iletken Ca^{2+} bağımlı K^{+} kanalı (BKCa) ve bir başka önemli büyüme inhibe edici sinyal olan p53 tümör baskılayıcı transkripsiyon faktörü için önerilebilir bu gen çeşitli kanserojenler tarafından aktive edildiğinde, birçok antikanser proteininin transkripsiyonunu aktive eder ve büyüme durması ve / veya apoptozise yol açar (Bildik & BAYAR, 2018).

İnsan HeLa servikal ve A2780 yumurtalık kanseri hücre hatlarında BKCa kanallarının farmakolojik blokajının, p53'ün artan ekspresyonu ile birlikte G1 fazında apoptozu ve hücre döngüsü durmasını indüklediği rapor edilmiştir ve antitümör etkilerini önlemek amacıyla p53'ü negatif kontrol altında tutmak için BKCa kanal aktivitesinin gerekli olduğu ileri sürülmektedir.

Programlanmış hücre ölümünden (apoptoz) kaçma

Apoptoz normal doku homeostazının bir parçasıdır ve apoptotik fonksiyonlardaki anormallikler birçok hastalığın patogenezinin altında yer almaktadır. Genel olarak, aşırı apoptozis doku dejenerasyonuna yol açarken, eksiklik kansere yol açabilir. Apoptozun başlatılmasından hücresel kalıntıların nihai fagositozuna kadar olan moleküler makine, birçok moleküler oyuncu ve sinyal yollarını içeren karmaşık bir yoldur. Bununla birlikte bu yol, fizyolojik veya patolojik bir sürecin bir parçası olup olmadığına bakılmaksızın, her zaman Ca^{2+} akışını içerir ve üç ana Ca^{2+} bağımlı apoptotik mekanizmanın işe alınmasıyla sürer: mitokondriyal, sitoplazmik ve ER aracılı mekanizma (Pinton & ark., 2008).

Apoptozdan etkili bir şekilde kaçınmak için, kanser hücrelerinin, örneğin Ca^{2+} geçirgen kanalların ifadesini ve bunların aktivasyonuna yol açan sinyal yollarını downregüle ederek Ca^{2+} akışını büyük ölçüde azaltan veya hatta engelleyen mekanizmaları kullanması gerekir. Örneğin; iyonotropik purinerjik $P2X_7$ reseptörleri, rahim ağzı kanseri hücrelerinin apoptozisden kaçmasında önemli bir rol oynar. Normal servikal epitel hücrelerinde, $P2X_7$ reseptörlerinin aktivasyonu, Ca^{2+} bağımlı mitokondriyal yol yoluyla apoptozu indükler. Bununla birlikte, rahim ağzı kanseri hücrelerinde, $P2X_7$ ekspresyonunun kısa bir $P2X_7$ -ek varyantının baskın negatif etkisi ile birlikte azalması, fonksiyonel $P2X_7$ reseptörünün önemli ölçüde downregülasyonu ile sonuçlanır, böylece apoptozu tetiklemek için gereken Ca^{2+} akışını önler (Yang & ark., 2016).

Ca^{2+} homeostazındaki değişikliklere ek olarak apoptoz, hücre volümü azalmasına, hücre büzülmesine, DNA bozulmasına ve sonunda fagositoza yol açan bir dizi değişiklik ile karakterize edilir. Apoptozu tetikleyen çeşitli dış ve iç uyaranların, artan K^+ akışı nedeniyle hücre içi K^+ kaybını içerdiği ve erken apoptotik hücre hacminin azalması (AVD) için ve ayrıca yüksek K^+ seviyelerinde endojen ölüm-yürütücü kaspazlar ve DNA-bozucu endonükleazlar

tarafından inhibisyonun serbest bırakılması için gereklidir. Na- K-ATPaz'ın transmembran K⁺ gradyanını sürdürme kapasitesini geçersiz kılan bir dereceye kadar akışı, ayrıca V_m'nin bozulmasına da neden olur. Bu nedenle, apoptozdan kaçınmak için kötü huylu hücrelerin PM K⁺ kanallarını downregüle ederek hücre içi K⁺ kaybını önlemesi gerekir.

Örneğin; SGC7901 gastrik kanser hücrelerinde Kv.5 kanallarının farmakolojik blokajının ayrıca apoptoza neden olan kemoterapötik ilaçlara (adriamisin, sisplatin, vincristine ve 5-florourasil) karşı direnci arttırdığı gösterilmiştir. Ek olarak, TASK-3 kanalının düşük aktivitesi, glioma hücrelerinin sağkalımının artmasıyla ilişkilidir. Bununla birlikte, K⁺ kanallarının etkilerini değerlendirirken, hücre volümü ve ilgili Ca²⁺ akışının kontrolünde meydana gelen apoptozun Ca²⁺ bağımlılığı üzerindeki dolaylı etkilerini göz önünde bulundurmak önemlidir. Örneğin, bu mekanizma, K⁺ kanal blokleri 4-AP tarafından indüklenen HepG2 insan hepatoblastom hücrelerinin apoptozunda yer almaktadır (Erdoğan & Erbaş, 2018).

Sınırsız çoğalma potansiyeli

Normal hücreler, proliferatif büyümelerini 60-70 bölünmeyle sınırlayan kendine özgü bir programa sahiptir. Hücre ikiye katlama sayısı, telomer adı verilen kromozomların uç kısımlarına kaydedilir. Telomerler, kromozomun uçlarını koruyan 6 bp'lik kısa sekanslı birkaç bin telomerik tekrardan oluşur. Her hücre bölünmesi sırasında, telomer 50-100 bp kısalır ve sonuçta telomer kaybı kromozomal DNA'yı korumasız bırakır ve bu da kromozomal füzyon, yeniden düzenleme ve sonuçta hücre ölümüne neden olur. Bu nedenle, telomer kısalması, hücre bölünmesini bloke eden çoğaltıcı yaşlanmaya neden olur (Holohan & ark., 2014).

Telomerik DNA'nın sentezini ve genişlemesini katalize eden ve tümör hücresi ölümsüzlüğünü sağlayan telomeraz aktivitesinden dolayı kanser hücrelerinin replikasyonu sırasında kromozomal telomer kısalmasının önlenmesi. Cav kanalları veya TRP üyeleri aracılığıyla Ca^{2+} girişi (ICa²⁺) telomeraz aktivasyonunu teşvik eder.

Telomer kısalmasını önleyerek kötü huylu hücreler hücre bölünmesi kontrol noktalarını atlayabilir ve ölümsüzleştirilebilir. Kanser hücrelerinin %85-90'ında telomer stabilizasyonu veya uzaması telomeraz ile desteklenir. Telomeraz; telomerik DNA'nın sentezini ve genişlemesini katalize eden multimerik bir ribonükleoproteindir. Ek bir mekanizma, telomerlerin (ALT) yolunun alternatif uzunluğunun aktivasyonu nedeniyle telomer-telomer rekombinasyonuna dayanır (Yadav & Wakil, 2020).

Her iki mekanizma da normal hücrelerde sınırsız çoğalmayı engelleyerek, güçlü bir şekilde bastırılır veya işlevsizdir, oysa çoğu tümör telomeraz aktivitesinin upregülasyonu ile karakterize edilir.

Telomeraz aktivitesi Ca^{2+} homeostazı ile modüle edilebilir. Örneğin, rekombinant fungal immünomodülatör proteinin (reFIP-gts), ER stresi ve hücre içi Ca^{2+} salımını içeren A549 insan akciğer adenokarsinom hücrelerinde bir anti-telomeraz etkisi gösterdiği gösterilmiştir. Buda telomerazın katalitik bileşeninin, insan telomeraz ters transkriptazının (hTERT) nükleer translokasyonunu önler. Salınan Ca^{2+} 'nın telomeraz aktivitesini inhibe etmesi muhtemel olsa da, Ca^{2+} akımı ters etkiye neden olabilir.

Telomeraz pozitif SW626 yumurtalık karsinom hücrelerinin yüksek hücre dışı Ca^{2+} seviyeleri ile inkübasyonunun telomeraz aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir ve bu etkinin, L tipi voltajla çalışan Ca^{2+} kanallarının bloke edici bir ajanı olan verapamil tarafından inhibe edildiği rapor edilmiştir. Bu nedenle, telomeraz düzenleme mekanizmalarının hala yeterince anlaşılmadığı halde, mevcut veriler Ca^{2+} sinyalleme sisteminin uzamsal ve zamansal

parametrelerinin telomeraz aktivitesi üzerindeki nihai etkinin ve ardından kanser hücresinin replikatif potansiyelinin belirlenmesinde önemli olabileceğini göstermektedir. Bu süreçlerde belirli Ca^{2+} kanallarının potansiyel önemini belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Liu & ark., 2025).

Sürekli anjiyogenez

Oksijen ve besinlerin varlığı, hücre fonksiyonunun sürdürülmesi, büyümesi ve hayatta kalması için çok önemlidir. Bu nedenle, neoplastik kitlenin ilerlemesi için, anjiyogenez olarak bilinen bir işlemin mevcut damar sisteminin endotelinden yeni kan damarlarının büyümesini uyarması için kendine özgü bir yetenek geliştirmesi gerekir.

Normal vaskülarizasyon hiyerarşik olarak toplanmış ve etkili kan damarları ve kılcal damarlar ağlarını içermesine rağmen, tümörlerin vaskülarizasyonu büyük ölçüde kaotik, sızıntılı ve verimsiz olabilir. Anjiyogenez için proliferasyonu ve motilitesi farklı hücre dışı sinyallerle kontrol edilen aktive edilmiş vasküler endotel hücreleri (EC'ler) gereklidir. Tümör hücreleri, in vitro ve in vivo olarak EC'ler üzerinde mitojenik veya pro-anjiyogenik etkileri olan bir dizi büyüme faktörü salgırlar. Bunlar arasında vazoaaktif peptitler, VIP, endotelin-1, anjiyotensin II, nöropeptid Y ve kalsitonin ve ayrıca en güçlü EC mitojenleri olan proteinlerin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ailesi bulunur. VEGF proteinleri vasküler sistemdeki iki spesifik reseptör tirozin kinazı (RTKs) üzerinde etki eder; VEGF-R1 ve VEGF-R2, su ve büyük moleküler ağırlıklı proteinlerin damar geçirgenliğinin yanı sıra yeni damar büyümesini teşvik etmek için. Vazospesifik fonksiyonları olan RTK'lara bağlanan diğer güçlü mitojenler fibroblast büyüme faktörleri (FGF'ler) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörüdür (PDGF). VEGF, FGF ve PDGF, EC'ler ve tümör hücreleri dahil

olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından serbest bırakılır (Erdoğan & Erbaş, 2018).

Ca^{2+} geçirgen kanallar ve Ca^{2+} bağımlı sinyal, anjiyogenez için çok önemlidir. Antineoplastik aktiviteye sahip oral olarak aktif bir ajan olan Karboksamidotriazol (CAI), Ca^{2+} kanal aracılı sinyal iletiminin bozulması yoluyla etkiyen ve böylece VEGF sinyalleme sinin, endotel proliferasyonunun ve anjiyogenezin inhibisyonuna neden olan, voltajla çalışan Ca^{2+} kanallarının bir inhibitörüdür. Bu bileşici kullanarak Ca^{2+} girişinin başlangıcı için önemli olduğu ve FGF2'nin insan umbilikal ven EC'lerinin (HUVEC'ler) çoğalmasını ve istila edilmesini uyardığı gösterilmiştir. CAI tedavisinin, B16F1 murin melanom hücrelerinin hepatik metastazlarındaki nispi vasküler hacmi azalttığı, metastazı çevreleyen normal karaciğer dokusunun vasküler hacmini etkilemeden mikrodamarların yoğunluğunu ve boyutunu azalttığı rapor edilmiştir.

Anjiyogenik faktörlerin tümör hücreleri tarafından artmış salgılanması, kılcal kan damarlarının oluşumu için çok önemli olan EC çoğalmasını, göçünü ve geçirgenlik değişimini artırır. Depo bağımlı TRP üyeleri, TRPC1 ve TRPC4 aracılığıyla artan Ca^{2+} akışı, tercihen, DAG girişli TRP üyeleri, TRPC3 ve TRPC6 yoluyla, göç ve geçirgenlik değişimine ve redoks durumuna duyarlı TRPM2, TRPM6 ve TRPM7'ye göre EC'lerin daha yüksek çoğalma ve göç oranlarına katkıda bulunur. Depo bağımlı TRP'ler yoluyla Ca^{2+} akışı ayrıca anjiyogenik faktörlerin daha iyi salgılanmasına yardımcı olur. Ca^{2+} bağımlı K^{+} kanallarının artan ifadesi (KCa1.1 ve KCa3.1) membran hiperpolarizasyonunu kolaylaştırır, böylece Ca^{2+} akışını pozitif geri besleme tarzında teşvik eder. Onkogenik Kv10.1 ve Kv11.1, transkripsiyonel VEGF üretiminin tümör hücreleri tarafından düzenlenmesinde rol oynar (Eichhorn & Dobrev, 2007).

Ca^{2+} ile aktifleştirilen K^{+} (KCa) kanallarının Ca^{2+} girişi için elektrokimyasal itici güç ve ardından vasodilatasyon faktörlerinin ve

gen ekspresyonunun Ca^{2+} bağımlı sentezini sağlayan endotel hiperpolarizasyonuna aracılık ettiği düşünülmektedir. Kolonik adenokarsinomlu hastalardan insan mezenterik arterlerinin çalışmaları, ortalama EC KCa membran akım yoğunluğunu değiştirmeden orta iletkenliği (IKCa yada KCa3.1) ve büyük iletken KCa kanallarını (BKCa, KCa1.1) ifade eden EC sayısının arttığını ortaya koymuştur. Kanser hastalarında arttırılmış KCa kanalı ekspresyonu, kontrollere kıyasla bradikinin kaynaklı endotelial hiperpolarizasyonun 2.7 kat arttırılmasıyla sonuçlanmıştır. KCa kanallarının artmış ekspresyonunun ve fonksiyonunun, kanser hastalarında endoteliumun değişmiş bir fonksiyonel durumunu gösterebileceği ve tümör anjiyogenezinde rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca, normal beyin dokusu ile karşılaştırıldığında metastatik beyin tümör dokusunda ve tümör kılcal endotelinde KCa kanallarının daha yüksek ekspresyonu tespit edilmiştir. Yapılan araştırmalara göre KCa kanalı agonistleri ve bradikinin seçici olarak beyin tümörlerinde kan-tümör bariyerinin (BTB) geçirgenliğini arttırmıştır. BKCa kanallarının farmakolojik blokajının, FGF2'nin, HUVEC'lerin FGF2'ye bağlı proliferasyonunu inhibe ettiği, FGF2'nin, BKCa kanalı aktivitesini, FGF ile uyarılan anjiyogeneizde BKCa kanallarının aktivasyonunu anlamlı şekilde kuvvetlendirdiği gösterilmiştir (Bentzen & ark., 2014).

Doku istilası ve metastaz

Göç, hareketlilik ve istila potansiyeli yüksek olmaları nedeniyle tümör hücreleri kan veya lenfatik damarlara nüfuz edebilir, intravasküler sistemde dolaşabilir ve daha sonra metastaz adı verilen süreçte çoğalabilir. Metastatik fenotipin temelini oluşturan hücre göçü, hücrelerin ön kenarındaki tekrarlayan invadopodia / lamellipodia genişlemesini, adezyon bölgelerinin

oluşumunu, hücre gövdesinin büzülmesini ve izleyen adezyon alanlarının salınmasını içeren döngüsel bir işlemdir. Ekspresyonu kanserde değiştirilen bir dizi PM iyon kanalı, tümör metastazlarının oluşumu ve hastalığın ilerlemesi için çok önemli olan gelişmiş hücre göçü, hareketliliği ve istilasına neden olmuştur Erdoğan & Erbaş, 2018).

Gelişmiş metastazın, membran kanallarının ve uyarılabilir zarların karakteristiği olan akımların görünümü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu, öncelikle metastatik meme biyopsilerinde, prostat ve servikal karsinomlarda ve ayrıca yüksek derecede metastatik kanser türevli hücre hatlarında gelişmiş ekspresyonu saptanan voltaj kapılı sodyum kanallarını (VGSC'ler) içermektedir. İlginç bir şekilde, spesifik bir VGSC proteini fazlalığı yerine Na^+ akımının varlığı metastaz için çok önemlidir, çünkü yüksek metastatik meme kanseri hücrelerinde Nav1.5 kanalının 1000 kat fazla eksprese olduğu bulunmuştur. VGSC'lerin farmakolojik blokajı genellikle yüksek metastatik hücre hatlarının göçünün azalmasına neden olurken, agonistler tarafından kanal açılmasının kolaylaştırılması hücre çoğalmasını veya canlılığını bozmadan göçü arttırmaktadır. Yapısal ve işlevsel çalışmalar, yüksek oranda metastatik kanserlerin, çoğunlukla insan embriyonik genlerinin kanser hücrelerinde ifade edilebileceği fikrini destekleyen VGSC'lerin embriyonik izoformlarını ifade ettiğini göstermektedir. VGSC'nin upregulation ve pro-invaziv rollerinden sorumlu mekanizmalar hala yeterince anlaşılmamıştır. Rahim, yumurtalıklar, meme ve prostat gibi hormona cevap veren dokularda, VGSC ekspresyonu steroid reseptörlerinin kontrolü altında olabilir. Kanser hücrelerinin malign potansiyelini belirlemede Na^+ kanal tipinden ziyade Na^+ akımının önemi, ENaC'ler ve ASIC'lerin voltajsız kapılı Na^+ kanallarının çoklu üyelerinin yüksek dereceli glioma hücrelerinde ekspresyonu ile açığa çıkmıştır. Bu kanallar normal astrositler veya düşük dereceli tümör hücrelerinde yoktur ve taşıdıkları Na^+ akımının inhibisyonu,

glioma büyümesini ve hücre göçünü azaltır. Dolayısıyla, voltaj kapılı veya voltaj kapılı olmayan Na⁺ kanallarının (ENaC, ASIC) aşırı ekspresyonu, kanser hücrelerinin değişmiş elektrofizyolojik özelliklerine katkıda bulunur veya hücre içi iyonik homeostazının bozulmasına neden olur, hücresel hareketliliği ve metastazı arttırmada ise önemli bir faktördür (Fnu & Weber, 2021).

Geliştirilmiş hücre göçü ve metastazı ayrıca K⁺ kanallarının ve özellikle G proteinine bağlı reseptör (GPCR) aktivasyonuna veya hücre içi Ca²⁺ 'daki değişikliklere tepki olarak hücre Vm'sini düzenleme aktivitesini gerektirir. Sırasıyla membran potansiyeli, hücre hacmini ve hücre içi sinyalleşmeyi kontrol eden anahtar homeostaz iyonları Na⁺, K⁺, Cl⁻ ve Ca²⁺'nın akışını belirler. İyi huylu meme dokularında primer invaziv meme karsinomları ve metastatik meme karsinomları, GIRK1 mRNA seviyeleri ile metastatik davranış arasında ve özellikle lenf nodu metastazlarının sayısı ile doğrudan bir ilişki bulunmuştur. Yüksek derecede metastaz yapan MDA-MB-435 melanom hücre hattında (alıntılanan çalışmada yanlılıkla meme kanseri hücreleri olarak anılır), küçük iletken Ca²⁺ ile aktifleştirilmiş K⁺ kanallarının aşırı ekspresyonunun, hücre volümü ve hücre içi kalsiyumu düzenleyen geri besleme döngüsüne dahil olmak suretiyle göçte rol oynadığı, ancak çoğalmada rol oynamadığı gösterilmiştir (Cheng & ark., 2016).

Ca²⁺ ile aktifleştirilen K⁺ kanallarının prometastatik fonksiyonlara dahil edilmesi, invaziv kanser hücresi fenotiplerinin belirlenmesinde Ca²⁺ sinyalleşmesi ve hacim düzenlemesi arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Klinik Uygulamaları ve Genel Değerlendirme

İyon kanalları, kanserle ilgili süreçlerde önemli bir oyuncu olarak ortaya çıkmıştır. Bu çalışmalar devam etmesine rağmen,

klirik uygulamalarında ümit verici gelişmelerin işaretleri bulunmaktadır. CAI; anjiyogenez, tümör büyümesi, istila ve metastazı baskılayan, voltajla çalıştırılmayan kalsiyum kanallarının ve kalsiyum kanalı aracılı sinyalleme yollarının bir sitostatik inhibitörüdür ve hali hazırda oral olarak aktif bir antineoplastik madde olarak klinik deneylerde bulunmaktadır.

Ek olarak, Cl kanal inhibitörü klorotoksin, iyot klorotoksin veya TM-601'in sentetik olarak modifiye edilmiş bir versiyonu, glial tümörler üzerindeki spesifik etkilerinden dolayı, ancak normal hücreler üzerindeki gliomaların tedavisi için araştırılmaktadır.

Bununla birlikte, belirli bir iyon kanalının kanser tedavisi ve teşhisi için potansiyel bir terapötik hedef olarak önemini belirlemek için, önce birkaç temel sorunun çözülmesi gerekmektedir;

- 1) Kanalın moleküler yapısı nedir?
- 2) Hangi kanser tipinin kanallarının aşırı veya az baskılanmış olduğu,
- 3) Hangi kanal kanser sürecinin veya işaretinin yer aldığı kanaldır?
- 4) Kanalın aktivasyonunu düzenleyen endojen sinyal yolları nelerdir?
- 5) Hangi sinyal yollarının kanal ifadesini kontrol ettiği; ve
- 6) Bu kanal belirli bir neoplazma tipine ne kadar özgüdür?

Bu tür soruları yanıtlamak için bu alanda daha fazla ilerleme olması, yeni antikanser tedavilerinin geliştirilmesini kolaylaştırabilir.

Kanalların çoğu kansere özgü olmadığından, daha ziyade farklı dokularda her yerde açık bir şekilde ifade edildiğinden, kanser hücrelerinde seçici hedeflemeleri, terapötik kullanım için ana

zorluktur çünkü kanal fonksiyonunun farmakolojik bozukluğu normal hücrelere önemli toksisite üretebilir.

Bu sorunu aşmak için olası bir strateji, bir ilacın sadece tümörler içinde aktive edilebilen bir ilaç türevini üretmek için bir hedefleme kısmına bağlanması olabilir. Kanseri terapileri için kanalları hedeflemede ilave komplikasyonlar, kanserle ilgili davranışlarda yer alan birçok kanal için seçici farmakolojik araçların basitçe kullanılamaması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, siRNA ve antisens teknolojilerine dayanan bu kanalları hedef alan yeni stratejiler düşünülmelidir. Pek çok iyon kanalı, normal ve kanser hücrelerinde farklı olarak ifade edilebilen alternatif olarak eklenmiş varyantların varlığı ile karakterize edilir ve kanserin, diğer dokularda işlevini korurken, bu teknolojilerle kanalı sadece tümörlerde seçici olarak etkileme imkanı sunar. İyon kanalları yüzey proteinleri olduğu için, özellikle sınırlı bir arka plan ifadesine sahip olan, ancak Eag1 gibi tümörler içinde kuvvetli bir şekilde aşırı eksprese edilen kanallara ilişkin olarak, antikör bazlı hedefleme için önemli bir potansiyel olabilir. Eag1 fonksiyonunu inhibe eden spesifik bir monoklonal antikörün, kanser hücresi proliferasyonunu etkili bir şekilde sınırlayabildiği ve önemli yan etkileri olmayan hayvan modellerinde tümör büyümesini azalttığı gösterilmiştir (Zaffran & ark., 2022).

Ek olarak, anti-kanal antikörler fonksiyonel etkiler yaratmasalar bile, radyonüklidler, toksik moleküller veya nanoparçacıklar için taşıyıcı olarak kullanılabilirler. İyon kanallarının önemi, kanser tedavileriyle sınırlı değildir. Kanalların ekspresyon paterni ve işlevsellik dereceleri kanserde değiştiğinden, teşhis amaçlı yararlı olabilirler. Buna iyi bir örnek, ifadesi ve işlevinin PCa derecesi ile korele olduğu gösterilen TRPV6'dır. Bir tümörün TRPV6 durumu klinik sonucun güvenilir bir yorumudur: TRPV6-pozitif PCa'lı hastalarda metastaz potansiyeli ve prostat dışındaki doku invazyonu potansiyeli nedeniyle prognozu kötüdür.

PCa evresi için bir yaklaşım TRPM8'i de içerebilir. TRPM1 kanalının azalmış ekspresyonunun, melanomase geçişinden düşük veya yüksek metastatik fenotip ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Onkogenik K+ kanallarının (Eag1, Erg1 ve TASK-3) doku seviyelerinin artması malign transformasyonun bir göstergesi olabilir. Kanalları teşhis aracı olarak kullanmanın dezavantajı, kan numunelerinde değıl, yalnızca doku biyopsilerinde saptanabilen zar proteinleri olmalarıdır. Bununla birlikte, bu dezavantaj diğere tespit yöntemleri için bir avantaj olabilir, çünkü onkogenik kanallara karşı flüoresan etiketli antikorların kullanılması tümör ve metastaz bölgelerinin görselleştirilmesine izin verebilir. Bu, canlı hayvanlarda anti-Eag1 ve ksenogreft tümörlerde gösterilmiştir. İyon kanalları hala onkoloji alanında yeni bir araştırma alanı oluşturmaktadır. Bu alan hala oldukça genç olduğundan, tüm kanal tipleri araştırılmamıştır ve çalışılanların çoğı için farklı kanser türlerinde spesifik roller henüz yeni yeni anlaşılmaya başlanmıştır. Kanserde rol oynayan kilit süreçlerde iyon kanallarının rollerinin daha ayrıntılı bir şekilde anlaşılması, teşhis ve tedavi için geliştirilmiş moleküler-hedefli araçların geliştirilmesini kolaylaştıracğı beklenmektedir (Shi & ark., 2024).

Kaynakça

Ademuwagun, I. A., Rotimi, S. O., Syrbe, S., Ajamma, Y. U., & Adebisi, E. (2021). Voltage Gated Sodium Channel Genes in Epilepsy: Mutations, Functional Studies, and Treatment Dimensions [Review of *Voltage Gated Sodium Channel Genes in Epilepsy: Mutations, Functional Studies, and Treatment Dimensions*]. *Frontiers in Neurology*, 12. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.600050>

Bachmann, M., Li, W., Edwards, M. J., Ahmad, S. A., Patel, S. H., Szabó, I., & Gulbins, E. (2020). Voltage-Gated Potassium Channels as Regulators of Cell Death [Review of *Voltage-Gated Potassium Channels as Regulators of Cell Death*]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.611853>

Bentzen, B. H., Olesen, S., Rønn, L. C. B., & Grunnet, M. (2014). BK channel activators and their therapeutic perspectives [Review of *BK channel activators and their therapeutic perspectives*]. *Frontiers in Physiology*, 5. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00389>

Bildik, A., & BAYAR, İ. (2018). Inhibition of Apoptotic Pathways in Cancer. *Turkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 9(2), 42. <https://doi.org/10.5336/vetsci.2018-62141>

Carbone, E., Calorio, C., & Vandael, D. (2014). T-type channel-mediated neurotransmitter release [Review of *T-type channel-mediated neurotransmitter release*]. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 466(4), 677. Springer Science+Business Media. <https://doi.org/10.1007/s00424-014-1489-z>

Cheng, Y. Y., Wright, C. M., Kirschner, M. B., Williams, M., Sarun, K., Sytnyk, V., Leshchyns'ka, I., Edelman, J. J., Vallety, M. P.,

McCaughan, B. C., Klebe, S., Zandwijk, N. van, Lin, R. C. Y., & Reid, G. (2016). KCa1.1, a calcium-activated potassium channel subunit alpha 1, is targeted by miR-17-5p and modulates cell migration in malignant pleural mesothelioma. *Molecular Cancer*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0529-z>

Dowd, J., Hendin, J., Fukushima-Lopes, D. F., Laczynski, D., & Gentile, S. (2017). Ion Channels in Breast Cancer: From Signaling to Therapy. In *InTech eBooks*. <https://doi.org/10.5772/66172>

Eichhorn, B., & Dobrev, D. (2007). Vascular large conductance calcium-activated potassium channels: Functional role and therapeutic potential [Review of *Vascular large conductance calcium-activated potassium channels: Functional role and therapeutic potential*]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 376(3), 145. Springer Science+Business Media. <https://doi.org/10.1007/s00210-007-0193-3>

Erdoğan, M. A., & Erbaş, O. (2018). İyon kanalları ve kanser. *DergiPark* (Istanbul University). <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ibufntd/issue/38652/448941>

Feitelson, M. A., Arzumanyan, A., Kulathinal, R. J., Blain, S. W., Holcombe, R. F., Mahajna, J., Marino, M., Martínez-Chantar, M. L., Nawroth, R., Sánchez-García, I., Sharma, D., Saxena, N. K., Singh, N., Vlachostergios, P. J., Guo, S., Honoki, K., Fujii, H., Georgakilas, A. G., Bilsland, A., ... Nowsheen, S. (2015). Sustained proliferation in cancer: Mechanisms and novel therapeutic targets [Review of *Sustained proliferation in cancer: Mechanisms and novel therapeutic targets*]. *Seminars in Cancer Biology*, 35. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.02.006>

Fnu, G., & Weber, G. F. (2021). Alterations of Ion Homeostasis in Cancer Metastasis: Implications for Treatment [Review

of *Alterations of Ion Homeostasis in Cancer Metastasis: Implications for Treatment*]. *Frontiers in Oncology*, 11. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.765329>

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The Hallmarks of Cancer [Review of *The Hallmarks of Cancer*]. *Cell*, 100(1), 57. Cell Press. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81683-9)

Holohan, B., Wright, W. E., & Shay, J. W. (2014). Telomeropathies: An emerging spectrum disorder [Review of *Telomeropathies: An emerging spectrum disorder*]. *The Journal of Cell Biology*, 205(3), 289. Rockefeller University Press. <https://doi.org/10.1083/jcb.201401012>

Huang, X., & Jan, L. Y. (2014). Targeting potassium channels in cancer. *The Journal of General Physiology*, 144(2). <https://doi.org/10.1085/jgp.14420ia34>

Imbrici, P., Liantonio, A., Camerino, G. M., Bellis, M. D., Camerino, G. M., Mele, A., Giustino, A., Pierno, S., Luca, A. D., Tricarico, D., Desaphy, J., & Camerino, D. C. (2016). Therapeutic Approaches to Genetic Ion Channelopathies and Perspectives in Drug Discovery [Review of *Therapeutic Approaches to Genetic Ion Channelopathies and Perspectives in Drug Discovery*]. *Frontiers in Pharmacology*, 7. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00121>

Kawasaki, K., Rekhtman, N., Quintanal-Villalonga, Á., & Rudin, C. M. (2022). Neuroendocrine neoplasms of the lung and gastrointestinal system: convergent biology and a path to better therapies [Review of *Neuroendocrine neoplasms of the lung and gastrointestinal system: convergent biology and a path to better therapies*]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 20(1), 16. Nature Portfolio. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00696-0>

Leanza, L., Biasutto, L., Managò, A., Gulbins, E., Zoratti, M., & Szabó, I. (2013). Intracellular ion channels and cancer [Review

of *Intracellular ion channels and cancer*]. *Frontiers in Physiology*, 4. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00227>

Liu, H. (2020). Nav channels in cancers: Non-classical roles. *Global Journal of Cancer Therapy*, 28. <https://doi.org/10.17352/2581-5407.000032>

Liu, X., Feng, C., Li, Y., Cao, J., Zhu, X., Li, M., & Guizhi, Z. (2025). Calcium channels as pharmacological targets for cancer therapy [Review of *Calcium channels as pharmacological targets for cancer therapy*]. *Clinical and Experimental Medicine*, 25(1). Springer Science+Business Media. <https://doi.org/10.1007/s10238-025-01632-z>

Pinton, P., Romagnoli, A., Rizzuto, R., & Giorgi, C. (2008). Ca²⁺ Signaling, Mitochondria and Cell Death [Review of *Ca²⁺ Signaling, Mitochondria and Cell Death*]. *Current Molecular Medicine*, 8(2), 119. Bentham Science Publishers. <https://doi.org/10.2174/156652408783769571>

Rao, V. R., Perez-Neut, M., Kaja, S., & Gentile, S. (2015). Voltage-Gated Ion Channels in Cancer Cell Proliferation [Review of *Voltage-Gated Ion Channels in Cancer Cell Proliferation*]. *Cancers*, 7(2), 849. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/cancers7020813>

Shi, Q., Yang, Z., Yang, H., Xu, L., Xia, J., Gu, J., Chen, M., Wang, T., Zhao, X., Liao, Z., Mou, Y., Gu, X., Xie, T., & Sui, X. (2024). Targeting ion channels: innovative approaches to combat cancer drug resistance [Review of *Targeting ion channels: innovative approaches to combat cancer drug resistance*]. *Theranostics*, 15(2), 521. Ivyspring International Publisher. <https://doi.org/10.7150/thno.103384>

Sundaresan, S., Gu, Y., Gu, H., Salomón, M., -Sánchez, A., Pianoschi, T. A., Bey, E. A., Motea, E. A., Singh, N., Huang, X., Pay, S., Starcher, C. L., Silver, J. M., Yeh, I., Su, X., Russ, K. A., FitzGerald, T. J., Lastraioli, E., Iorio, J., ... Xii, T. (2019). Translational Research in Cancer. In *IntechOpen eBooks*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.73772>

Wei, Q., Costanzi, S., Liu, Q., Gao, Z., & Jacobson, K. A. (2011). Activation of the P2Y1 receptor induces apoptosis and inhibits proliferation of prostate cancer cells. *Biochemical Pharmacology*, 82(4), 418. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.05.013>

Yadav, P. S., & Wakil, A. M. (2020). Telomerase Structure and Function, Activity and Its Regulation with Emerging Methods of Measurement in Eukaryotes. In *IntechOpen eBooks*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.89506>

Yang, Y., Chang, T., Chen, T.-C., Lin, W., Chang, S.-C., & Lee, Y. (2016). Functional variant of the P2X7 receptor gene is associated with human papillomavirus-16 positive cervical squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 7(50), 82798. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12636>

Zaffran, I., Landolina, N., Gaur, P., Rovis, T., Jonjić, S., Mandelboim, O., Singer, B. B., & Levi-Schaffer, F. (2022). Activation of CEACAM1 with an agonistic monoclonal antibody results in inhibition of melanoma cells. *Cancer Gene Therapy*, 29(11), 1676. <https://doi.org/10.1038/s41417-022-00486-x>

BÖLÜM 4

Antimikrobiyal Peptitler: Biyolojik Aktivitelerden Biyoteknolojik Uygulamalara

Tuba AVCI¹
Ebru UYAR²

Giriş

Antibiyotiklerin keşfi, 1940'lı yıllardan sonra enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde çığır açıcı gelişmelere yol açmakla birlikte gıda güvenliği, veterinerlik ve tarım gibi farklı alanlarda da kullanımını yaygın hale getirmiştir (Chen & Jiang, 2023). Ancak, zaman içerisinde antibiyotiklerin uzun süreli kontrolsüz ve yaygın kullanımının sonucu olarak günümüzde küresel bir sağlık tehdidi şekline dönüşen antibiyotik direnci sorununu da beraberinde getirmiştir. Antibiyotiğe dirençli bakterilerin ortaya çıkışı ve hızlı yayılımı, yalnızca enfeksiyonların tedavisini değil aynı zamanda organ nakli, kemoterapi gibi modern tıbbın temel uygulamalarını da tehlikeye atmaktadır (Savini & ark., 2020). Ek olarak hayvanlar çoğu antibiyotiği tamamen metabolize edemediklerinden dışkı ve idrar yoluyla fazla antibiyotik ve metabolitleri çevreye atarlar. Böylece;

¹ Biyolog, Harran Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Şanlıurfa/Türkiye, Orcid: 0000-0002-7170-8116

² Doç. Dr., Harran Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Şanlıurfa/Türkiye, Orcid: 0000-0002-4022-3845

toprak, su organizmaları ve böcekleri etkileyerek ilaç direncini arttırmaktadırlar. Sonuçta, kontrolsüz antibiyotik kullanımı ile çevreye ekolojik olarak önemli bir zarar da verilmiş olunur (Zha & ark., 2021; Rakesh & ark., 2018).

Dünya Sağlık Örgütü'nün raporlarına göre 2019 yılında antibiyotik direnci sebebiyle dünya genelinde yaklaşık 700.000 kişi yaşamını yitirmiştir. Bu sayının 2050 yılına kadar yılda 10 milyon ölüme ulaşabileceği, antibiyotiğe dirençli enfeksiyonların kanseri geride bırakarak önde gelen ölüm nedenlerinden biri haline dönüşebileceği ve nihai olarak 1 trilyon ABD dolarını aşan ekonomik kayıplara yol açabileceği öngörülmektedir (Velazquez-Meza & ark., 2022). Bu ciddi tehdit karşısında bilim dünyası, yeni antibiyotik bileşiklerinin keşfi ve alternatif antimikrobiyal stratejilerin geliştirilmesine yönelik yoğun bir arayış içerisinde. Ancak, son yıllarda sınırlı sayıda yeni antibiyotik sınıfı tanımlanmış ve ruhsatlandırılmış olup özellikle yenilikçi terapötik yaklaşımlar içeren antibiyotiklerin geliştirilmesinde önemli bir eksiklik bulunmaktadır (Lei & ark., 2019; Nazli & ark., 2022; Shaikh & ark., 2023).

Günümüzde gelinen bu kritik noktada antibakteriyel etkinliği farklı mekanizmalara dayanan moleküllere ihtiyaç duyulmaktadır (Cavagnaro, 2002). Bu sebeple, doğal antimikrobiyal peptitler (AMP'ler), antibiyotiklere dirençli patojenlerle mücadelede geniş antimikrobiyal spektrumları, özellikle Gram-negatif bakterilere karşı güçlü etkileri ve düşük direnç geliştirme potansiyelleri nedeniyle yeni nesil antimikrobiyal ajanlar için umut verici adaylar olarak değerlendirilmektedir (Huang & ark., 2010; Yang & ark., 2024). Bazı AMP'ler birkaç dakika içinde bakteriler, mantarlar, parazitler, kapsüllenmiş virüsler veya tümör hücrelerinde hızlı ölüme neden olabilirler (Hancock & Sahl, 2006; Mahlapuu & ark., 2020).

Mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı nispeten hızlı bir şekilde direnç geliştirdiği göz önüne alındığında, AMP'ler oldukça cazip hale gelmektedir. AMP'lere karşı direnç gelişiminin yavaş veya hiç olmaması, antibiyotiklerin aksine sabit hedeflere etki etmeleri istenmeyen mikroorganizmalara karşı çeşitli etki mekanizmalarına sahip olmalarına bağlanabilir (Nicolas, 2009). Ayrıca, AMP'lerin diğer tedavi edici ajanlara kıyasla daha az toksik oldukları da düşünülmektedir; zira potansiyel olarak zararlı metabolitler oluşturabilecek diğer tedavilere kıyasla AMP'ler, amino asitlere parçalanarak vücuttan doğal yollarla atılabilmektedir (Rima & ark., 2021).

AMP'ler, ökaryotlar ve prokaryotlar tarafından doğal olarak sentezlenen, yapısal ve fonksiyonel açıdan oldukça çeşitli moleküllerdir (Gani & ark., 2025). Doğuştan gelen immün yanıtın ilkel ve korunmuş bir bileşeni olarak konak canlı tarafından sentezlenen bu katyonik savunma proteinleri; bakteriler, mantarlar, mayalar ve virüsler dahil olmak üzere çok sayıda mikroorganizmaya karşı etki etmektedir. Enfeksiyonlara karşı doğal bağışıklığın temel bileşeni olarak üretilen AMP'ler, organizma, hücre tipi ve peptid türü gibi farklı karakteristiklere bağlı olarak yapısal ya da indüklenmiş şekilde üretilmektedirler (Oliva & ark., 2018; Lai & ark., 2009). Amino asit dizisi ve yapıları bakımından çeşitlilik gösteren AMP'ler, genellikle küçük (10-100 amino asit içeren) amfipatik moleküller olup en az iki pozitif yük (arginin ve lizin kalıntıları) içermektedirler (Szymczak & Szczurek, 2023; Oliva & ark., 2018; Lai & ark., 2009).

Antimikrobiyal Peptit Veritabanı'na (APD6) göre 2025 yılı itibarıyla çeşitli biyolojik işlev ve aktivitelere sahip 5099 (3306 tanesi doğal, 1299 tanesi sentetik olmak üzere) AMP tanımlanmıştır. Fonksiyon/aktiviteye dayalı bu sınıflandırmada; 1) Biyosentetik yollarına göre (gen kodlu veya gen kodlu olmayan), 2) Kaynak organizmalara göre (bakteriyel, bitkisel veya hayvansal), 3) Biyolojik fonksiyonlarına göre (antibakteriyel, antiviral, antifungal,

antiparazitik vb.), 4) Peptit özelliklerine göre (amino asit içeriği, uzunluk, hidrofobiklik, net yük gibi), 5) Kovalent bağlanma düzenlerine göre (lineer peptitler, yan zincirler aracılığıyla bağlanma, yan zincir-omurga arası bağlanma gibi), 6) 3 boyutlu yapılarına göre (α - , β -, $\alpha\beta$ - ve $\alpha\beta$ - olmayan AMP familyaları), 7) Moleküler hedeflerine göre (hücre yüzeyi veya hücre içi hedefli peptitler) olmak üzere alt sınıflara ayrılmıştır (APD6, 2025).

Antimikrobiyal peptitlerin çok yönlü biyolojik işlevleri ve terapötik potansiyelleri göz önünde bulundurulduğunda, bu moleküllerin sınıflandırılması daha iyi anlaşılmasına ve klinik uygulamalara entegrasyonuna önemli katkılar sağlayacaktır (Erdem Büyükkiraz & Kesmen, 2022).

Biyolojik Etkilerine Göre AMP'lerin Sınıflandırılması

ADP6 veri tabanındaki istatistiklere göre AMP'ler, etkilerine dayalı olarak 20'den fazla kategoriye ayrılmaktadır. Bu kategoriler genel olarak antibakteriyel, antiviral, antifungal, antiparazitik, anti-HIV, antitümöral, yara iyileştirici, anti-inflamatuar, antidiyabetik ve antioksidan peptitler ile sınırlı kalmayacak şekilde geniş bir alt sınıflandırma içermektedir (Huan & ark., 2020). En yaygın aktivitelere ilişkin veriler aşağıda belirtilmiştir.

Antibakteriyel aktivite

Antimikrobiyal aktivite, AMP'lerin en önemli ve belirgin özelliğidir. Bakteri yüzeyinde bulunan lipopolisakkaritler ve lipofosfatidik asit gibi bileşenler yüzeyin negatif yüklü hale getirmektedir. Bu nedenle, AMP'lerin katyonik yapısı antimikrobiyal etkilerinin temel belirleyicisidir. Geniş spektrumlu inhibitör ve antimikrobiyal aktiviteye sahip olan AMP'ler, bakteriyel enfeksiyonların tedavisi gibi çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadırlar. Bakterisidal ve bakteriyostatik etkilerinin yanı sıra patojen bakterilerin yüzeylere tutunmasını ve daha sonraki kolonizasyonunu da engelleyebilmektedir (Lyu & ark., 2023).

AMP'lerin büyük bir bölümünü oluşturan antibakteriyal peptidler; özellikle klinik alanda sık rastlanan vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), *Acinetobacter baumannii* ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi türlerin yanı sıra gıda kaynaklı patojenler arasında yer alan *S. aureus*, *Listeria monocytogenes* ve *E. coli* ile su ürünlerinde de *Salmonella* ve *Vibrio parahaemolyticus* gibi patojen bakteriler üzerinde geniş bir inhibitör etkiye sahiptir (Li & ark., 2019).

Antibiyotik direnci sorununa çözüm sunma potansiyeline sahip olan AMP'ler ile yakın zamanda yapılan bir çalışmada Suchi ve arkadaşları (2023), *Bacillus velezensis* CBSYS12 suşundan yeni bir AMP (YS12) izole etmiştir. Yapılan antimikrobiyal testler, YS12'nin Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı güçlü antibakteriyel aktivite gösterdiğini ve minimum inhibitör konsantrasyonun (MIC) 6–12 µg/mL aralığında olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle, YS12'nin ilaç dirençli bakterilere karşı ticari antibiyotiklerden daha güçlü biyofilm yok etme aktivitesi sergilediği belirlenmiş ve bu nedenle antibiyotik direnci önleyebilecek bir aday olarak önerilmiştir. Benzer sonuçlar, total sentez yöntemiyle MR-22 adlı yeni bir AMP üreten Tian ve arkadaşları (2024) tarafından da rapor edilmiştir. MR-22'nin çoklu ilaç direncine sahip *E. coli* suşlarına karşı etkili olduğu ve bu bakterileri doza bağımlı bir şekilde inhibe ettiği, MIC ve minimum bakterisidal konsantrasyon değerlerinin ise 4-32 µg/mL arasında olduğu bildirilmiştir.

Antifungal aktivite

İnvaziv fungal enfeksiyonların yaygınlaşması, mevcut antifungal tedavi seçeneklerinin sınırlı olması ve artan ilaç direnci halk sağlığını ciddi biçimde etkilemiştir. Bu durum, enfeksiyon oranlarının yükselmesi ve mevcut antimikrobiyallere karşı gelişen dirençle birlikte alternatif antifungal çözümlere olan ihtiyacı önemli ölçüde artırmıştır (Brower, 2018). *Candida*, *Cryptococcus*, *Fusarium*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma*, *Rhizopus*, *Mucor*,

Pneumocystis, *Scedosporium*, *Coccidioides* ve *Aspergillus* gibi bazı patojen mantar türlerinin geniş çaplı çoklu ilaç direncine sahip olduğu bildirilmiştir (Gamaletsou & ark., 2018; Huo & ark., 2018). Memeli hücreleriyle yapısal ve fonksiyonel benzerliklerinin yanı sıra çekirdek zarı, enerji metabolizmaları ve hücre iskeleti (sitoskeleton) organizasyonu bakımından da benzer olmaları dolayısıyla antifungal ilaçların tasarımı ve geliştirilmesi oldukça karmaşıktır (Mercer & O'Neil, 2020).

Funguslar yalnızca insan ve hayvanlarda enfeksiyona neden olmakla kalmaz, aynı zamanda gıda bozulmasına da yol açarak ekonomik kayıplara ve dolaylı olarak insan sağlığına da zarar verebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO, 1999) göre gıda bozulmasına neden olan funguslar ve bunların ürettiği mikotoksinler, dünya genelinde tarımsal hammaddelerin yaklaşık %25'ini kontamine etmektedirler. Bu nedenle, fungal patojenlerin ve gıda kaynaklı zehirlenmelerin kontrolü ve önlenmesi günümüzün en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Fungal patojenleri ve mikotoksin kontaminasyonunu kontrol etmek için; iyonize ve iyonize olmayan radyasyon, ultrason, darbeleri elektrik alanı ile yüksek basınçlı işlem gibi yeşil ve yeni teknolojilerin yanı sıra biyolojik koruma da dahil olmak üzere bir dizi fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntem uygulanmıştır. Bu yöntemler arasında antifungal bileşiklerin kullanımı, çevre dostu alternatif bir strateji olarak kabul edilmektedir (Thery & ark., 2019). Antifungal stratejilerin geliştirilmesi, fungal patojenlerin neden olduğu hem klinik hem de gıda kaynaklı sorunların kontrolünde büyük önem taşımaktadır.

Antifungal peptitler (AFP'ler), ilaç direnci artmış olan fungal enfeksiyonları hedef alan AMP'lerin bir alt sınıfıdır. Birçok AFP, klinik tıpta sık rastlanan *Aspergillus* ve *Candida albicans* gibi patojen funguslara, gıda ve tarımda ise maya, *Aspergillus flavus* gibi filamentöz funguslar ve küflere karşı güçlü antifungal aktivite

göstermektedir. İnsan sağlığı açısından son derece zararlı olan *A. flavus*'un ürettiği karsinogenik aflatoksinlerin oluşumu da çeşitli AFP'ler tarafından baskılanabilmektedir. Örneğin, FPSHTGMSVPPP dizisine sahip bir AFP, *A. flavus* MD3 suşunun büyümesini inhibe edebilmektedir. Benzer şekilde, *Lactobacillus plantarum* TE10'dan izole edilen 37 antifungal peptit ve bu peptitlerin karışımı ile taze mısır tohumlarında *A. flavus* spor oluşumunun azaltıldığı rapor edilmiştir (Muhialdin & ark., 2020). Ayrıca, kimyasal olarak sentezlenen turp bitkisi kaynaklı iki AMP'nin, *Zygosaccharomyces bailii* ve *Zygosaccharomyces rouxii* gibi farklı maya türlerine karşı da belirgin bir inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir (Shwaiki & ark., 2020).

Antiviral aktivite

Viral enfeksiyonlar, birçok bulaşıcı hastalığın temelinde yer almakta olup yakın geçmişte ortaya çıkan COVID-19 pandemisi ile dünya genelinde büyük can ve mal kayıplarına yol açmıştır. Bunun yanı sıra, şap hastalığı virüsü, kuş gribi virüsü (AIV) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) gibi etkenler uzun vadede insan yaşamı için ciddi tehdit oluşturmaktadır. Antiviral ilaçların sayısı azdır ve geliştirilmesi oldukça zordur. Bu nedenle daha fazla antiviral ilacın tasarlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır (Ahmed & ark., 2019; Jung & ark., 2019). Doğal AMP'ler ise yenilikçi antiviral ajanlar için ilgi çekici bir kaynak potansiyeli taşımaktadır. Viral yaşam döngüsünün kritik basamaklarını engellemek üzere tasarlanabilir ve optimize edilebilir özellikte olması antiviral peptitleri (AVP'ler) daha da ilgi çekici kılmaktadır (Vilas Boas & ark., 2019). Bazı AMP'ler, geniş spektrumlu antiviral aktiviteye sahip olup karmaşık etki mekanizmaları göstermektedir. Virüsler üzerinde güçlü bir öldürücü etki gösteren antiviral peptitler; virüsün konak hücreye tutunmasını ve hücre zarı füzyonunu engellemek (1), virüs zarfını tahrip etmek (2) ya da virüsün replikasyonunu inhibe etmek (3) suretiyle bu etkilerini göstermektedirler (Jung & ark., 2019).

En iyi bilinen antiviral AMP'ler arasında; defensin, LL-37, tensin, siklik peptitler ve laktoferrin yer almaktadır. LL-37'nin; insan immün yetmezlik virüsü (HIV), influenza A virüsü, rinovirüs, inek çiçek virüsü, herpes simpleks virüsü, Zika virüsü (ZIKV) ve hepatit C virüsü gibi çeşitli virüsleri inhibe ettiği bildirilmiştir (Ahmed & ark., 2019). Sonuç olarak, viral yaşam döngüsünün farklı aşamalarını hedef alma yetenekleri, düşük moleküler ağırlıkları ve düşük toksisiteleri, ilaç direnci gelişen ya da henüz spesifik tedavisi bulunmayan yeni ortaya çıkmış viral patojenlerle mücadele kabiliyeti dolayısıyla AVP'ler potansiyel bir kaynak olarak değerlendirilebilmektedir. Özellikle yüksek mutasyon oranına sahip hızlı çoğalan virüsler göz önüne alındığında, birden fazla etki mekanizmasına veya sinerjik etkiye sahip yeni adayların geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır (Tonk & ark., 2021).

Antiparazitik aktivite

Parazitik protozoalar; hayvandan insana veya insandan insana temas, su, toprak ve gıda gibi çeşitli yollarla bulaşarak insanlarda ve hayvanlarda hastalıklara yol açabilmektedirler (Chalmers & ark., 2020). Mevcut terapötik ilaçların bazıları; yan etkileri, etkinliği hakkındaki şüpheler ve uzun tedavi süreleri nedeniyle sınırlamalara sahiptir. Bu durum, ilaç direncinin gelişmesine de neden olabilmektedir. O nedenle, güvenli, etkili ve uygun maliyetli yeni antiparazitik ilaçların geliştirilmesi acil bir gerekliliktir (Ribeiro & ark., 2023).

Parazitik hastalıklar iki ana kategoriye ayrılabilir: 1) *Plasmodium*'un neden olduğu sıtma, *Leishmania*'nın neden olduğu leishmanyazis, uyku hastalığı ve *Trypanosoma*'nın neden olduğu Chagas hastalığı ile *Toxoplasma gondii*'nin neden olduğu toksoplasmoz gibi protozoon parazitlerin neden olduğu hastalıklar, 2) *Schistosoma mansoni*'nin neden olduğu şistozomiyazis ile *Taenia solium*'un neden olduğu tenyazis gibi helmintlerin yol açtığı hastalıklardır (Cummings & ark., 2022).

Antiparazitik peptitler, sıtma ve leişmanyazis gibi hastalıklara neden olan parazitler üzerinde öldürücü etki gösterir (Mangoni & ark., 2005; Rhaiem & Houimel, 2016). Ayrıca, katelisidin ve temporin SHd gibi antimikrobiyal peptitler, parazitlere karşı yüksek inhibisyon aktivitesi sergilemektedir (Abbassi & ark., 2013). Deniz kökenli 25 farklı siklik peptit ile yapılan sistematik analiz soucunda, araştırmaya dahil edilen peptitlerde en sık bildirilen etkinin antimalaryal aktivite (%51) olduğu, bunu antileişmanyal (%27) ve antitripanozomal (%20) aktivitelerin izlediğı tespit edilmiştir. Bazı bileşiklerin nanomolar düzeyde antiparazitik aktivite gösterdiği ve farklı parazit türlerine karşı etkili olduğu da rapor edilmiştir. Bu bileşiklerden bazılarının etki mekanizmaları ve hedef yapıları incelenmiş, parazitlere karşı farklı biyolojik stratejiler geliştirdikleri ortaya konmuştur (Ribeiro & ark., 2023). Tüm bu bulgular, antiparazitik ilaç geliştirme sürecinde AMP'lerin potansiyel adaylar olarak değerlendirilebileceğine işaret etmektedir.

Antitümör aktivite

Kanser, dünyanın en ölümcül hastalıklarından biri olarak insan yaşamı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır (Hashim & ark., 2016). Kemoterapi, tek başına ya da cerrahi ve/veya radyoterapiyle birlikte uygulandığında, kanser hastalarının yaşam süresini uzatmada önemli bir rol oynamaktadır. Ancak, birçok kemoterapötik ilacın kanser hücrelerine karşı özgülüğünün yetersiz olması nedeniyle bu ilaçlar hem kanser hücrelerini hem de hızlı bölünme evresindeki sağlıklı hücrelerini öldürerek ciddi yan etkilere yol açabilmektedir. Uzun süre kemoterapi gören kanser hastaları patojenik enfeksiyonlara karşı da dirençsiz hale gelmektedir (Zhang & ark., 2021; Munker & ark., 2018; Nakashima & ark., 2009). Ayrıca, kanser hücreleri ilaç inaktivasyonu veya dışa atılımı, hedef proteinlerdeki değişiklikler, DNA hasarının onarımı ve sinyal iletim yollarındaki bozulmalar gibi mekanizmalar aracılığıyla kemoterapötik ilaçlara karşı direnç geliştirme eğilimindedir. Bu durum, söz konusu ilaçların etkinliğini büyük ölçüde

sınırlandırmaktadır (Norouzi & ark., 2018; Chatterjee & ark., 2014). Dolayısıyla, tümör seçiciliği yüksek ve güçlü etkiye sahip yeni ilaçların geliştirilmesi acil bir gereklilik haline gelmiştir.

AMP'ler, hem çeşitli mikroorganizmalara karşı geniş spektrumlu bir etki gösteren hem de kansere karşı etkili olabilen tek bileşik sınıfıdır (Dong & ark., 2024). Son yıllarda AMP'lerin antitümör aktiviteleri araştırmacıların yoğun ilgisini çekmiştir. Antitümör aktivitesi en fazla çalışılmış AMP'ler arasında defensinler, magainin-2, sekropinler ve benzeri peptitler yer almaktadır. Antikanser aktiviteye sahip AMP'ler (ACP) genellikle α -heliks veya β -tabaka yapısına sahip peptitlerdir. ACP'ler başlıca dört antimikrobiyal peptit ailesi içermektedir; defensinler, laktoferrinler, sekropinler ve magaininler (Roudi & ark., 2017). Bununla birlikte, melitinler, katelisinler, dermaseptinler, temporinler ve tachyplesinler gibi çok sayıda farklı ACP türü de tanımlanmıştır (Mader & ark., 2006). ACP'ler genellikle geniş spektrumlu ve güçlü *in vitro* antitümör aktiviteye sahiptir. Birçoğu *in vivo* koşullarda da tümör karşıtı etki göstermektedir. Örneğin, magainin-2'nin normal hücrelerde ölüme yol açan peptit konsantrasyonunun 5-10 kat daha düşük bir düzeyinde kullanıldığında çeşitli tümör hücrelerine karşı seçici sitotoksikite gösterdiği bildirilmiştir (Jacob & ark., 1994). *In vivo* çalışmalar, magainin-2 ve türevlerinin (MSI-136 ve MSI-238) yumuşak dokularda tümör hücrenin invazyonunu azalttığını ve P388 farelerinde lösemi hücrelerinin sağkalım oranını artırdığını göstermiştir (Baker & ark., 1993). Benzer şekilde, sekropin A ve B'nin normal ökaryotik hücreler için toksik olmayan konsantrasyonlarda çeşitli tümör hücrelerini parçalayabildiği; ayrıca sekropin B'nin kolon adenokarsinom hücreleri taşıyan farelerde antitümör etki gösterdiği rapor edilmiştir (Chen & ark., 1997; Moore & ark., 1994).

AMP'lerin antitümör mekanizması, antibakteriyel etkilerine benzerlik göstermesine rağmen çok daha karmaşıktır. Temel olarak üç ana mekanizma üzerinden antitümör etkilerini

gerçekleştirmektedirler; 1) Tümör hücreleriyle doğrudan temas ederek hücre zarına zarar vermek, 2) Tümör hücrelerinin DNA sentezini ve çoğalmasını baskılamak ve mitokondrilere zarar vermek suretiyle bu hücrelerin büyümesini durdurmak veya ölümüne yol açmak, 3) Bağışıklık sistemini güçlendirerek vücudun tümör hücrelerini tanıyıp yok etmesini sağlamak şeklinde sınıflandırılabilir (Yu & ark., 2024). Yapılan birçok araştırma AMP'lerin antikanser etkilerini temel olarak hücre zarının bütünlüğünü bozma suretiyle gösterdiğini ortaya koymuştur. Bunun temel nedeni ise AMP'lerin çoğunun pozitif yüklü ve amfifilik yapıda olması, buna karşın tümör hücrelerinin zar yüzeyinin negatif yüklü olmasıdır. Bu elektriksel çekim, AMP'lerin seçici biçimde negatif yüklü tümör hücre zarlarına bağlanmasını kolaylaştırarak transmembran kanallar oluşturmakta ve böylece zar bütünlüğünü bozarak kanser hücrelerinin ölümüne neden olmaktadır (Dong & ark., 2024).

AMP'lerin Uygulama Alanları

Biyosentetik yollarla mikroorganizmalar tarafından üretilen mikrobiyal AMP'ler, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, immünmodülatör ve yara iyileştirici etkileriyle dikkat çeken biyomoleküllerdir. Sahip oldukları bu çok yönlü biyolojik aktiviteler sayesinde tıp, tarım, gıda ve kozmetik gibi farklı alanlarda geniş bir kullanım potansiyeline sahiptirler.

Tıbbi ve Klinik Uygulamalar

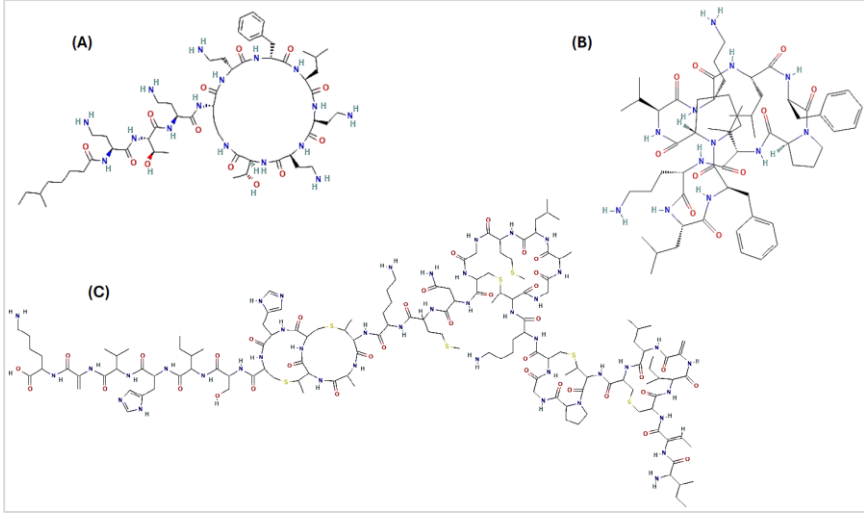
Keşfedildikleri ilk dönemlerde klinik çalışmalara dahil edilmeyen AMP'ler, bakteriyel direncin giderek ciddi bir sorun hâline gelmesi ve AMP araştırmalarının artmasıyla beraber farmasötik araştırmaların da konusu haline gelmiştir. Bununla birlikte, AMP'lerin klinik uygulamalara aktarımı yavaş olup birçok çalışma temel araştırma düzeyinde sürdürülmektedir (Behera & ark., 2024).

AMP'ler; pro-inflamatuvar reaksiyonları düzenleme, hücreleri yönlendirme, hücre proliferasyonunu teşvik etme, yara iyileşmesini

destekleme, gen ekspresyonunu modifiye etme ve kanser hücrelerini öldürme gibi çok yönlü biyolojik aktiviteleri sayesinde insan derisinin, solunum yolu enfeksiyonlarının ve inflamatuvar hastalıklarda bağışıklığın düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (de la Fuente-Núñez & ark., 2017). İlave olarak, çoklu ilaç direncine sahip mikroorganizmalarla mücadelede umut verici antibiyotik adaylar haline gelmiştir. AMP'ler tek başına veya konvansiyonel antibiyotikler, antiviraller ya da diğer antimikrobiyal bileşenlerle kombinasyon halinde kullanılarak sinerjik etki de sağlayabilmektedirler (Gordon & ark., 2005). Günümüze kadar yalnızca birkaç AMP için FDA onayı alınmış olmasına karşın tıbbi uygulamalara geçiş açısından büyük bir potansiyel taşımaları nedeniyle preklinik aşamalarda ya da klinik denemelerde değerlendirilen çok sayıda AMP bulunmaktadır (Koo & Seo, 2019). FDA onayı almış peptitler arasında en kapsamlı şekilde incelenenler arasında gramisidinler, polimiksinler ve nisinlerdir yer almaktadır (Şekil 1) (Mehta & ark., 2022; Thakur & ark., 2022).

Toprak bakterisi *Bacillus brevis*'ten elde edilen Gramisidin, çoğu Gram-pozitif bakteriler ile bazı Gram-negatif bakteriler ve funguslara karşı etkili bulunmuştur. Genellikle topikal kremler, losyonlar, topikal ve oftalmik merhemler, oftalmik ve otik solüsyonlardaki diğer aktif bileşenlerle birlikte formüle edilmektedirler. Ancak toksisite göstermeleri nedeniyle sistemik kullanıma uygun değildirler (Pavithra, 2020; Stevenson, 2009).

Şekil 1. (A) Polimiksin B (Pubmed CID:49800004), (B) Gramisidin S (Pubmed CID:73357) ve (C) Nisin (Pubmed CID:16129667) antimikrobiyal peptidlerinin kimyasal yapıları



Kaynak: PubChem (NCBI, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) veritabanından alınmıştır.

Gramisidinler, AMP'lerin topikal uygulamalarda önemli terapötik potansiyele sahip olduğunu göstermesine karşın günümüzde yapılan araştırmalar bu etkinliği daha güvenli ve hedefe yönelik yeni peptit tasarımlarıyla geliştirmeye odaklanmaktadır. Bu kapsamda, AMP'lerin yara iyileşmesindeki rolünü ortaya koyan yeni nesil peptit çalışmaları dikkat çekmektedir. Zare-Zardini ve ark. (2025) tarafından geliştirilen yeni bir peptit adayı olan Healtide-GP1, insan dermal fibroblast ve keratinosit hücrelerinde yüksek sito-uyumluluk sergilemiş ve yara kapanmasını belirgin düzeyde artırdığını (%48-52 oranında) göstermiştir. Ayrıca *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* gibi bakterilere karşı MIC değerleri sırasıyla 12,5 µg/mL ve 25 µg/mL olarak belirlenmiştir. Klinik uygulamalara yönelik olarak geliştirilen PL-5 spreyi ise yara enfeksiyonlarının tedavisi için onaylanan ilk topikal AMP bazlı

üründür. Faz II klinik denemelerinde % 0,2 PL-5'in derideki yara enfeksiyonlarının tedavisinde güvenli ve etkili olduğu tespit edilerek antibiyotik direnci gelişimini indüklenme potansiyelinin de düşük olduğu gösterilmiştir (Wei & ark., 2023). Bu bulgular, AMP'lerin yara iyileşmesi ve doku onarımına yönelik terapötik stratejilerde kullanılabilecek umut verici adaylar olduğunu ortaya koymaktadır.

Polimiksinler ise 1950'lerin sonlarında klinik kullanım için onaylanmış, ancak olası nefrotoksisite ve nörotoksisite endişeleri nedeniyle 1970'lerin ortalarında kullanım sıklıkları azalmıştır (Tran & ark., 2016). Bununla birlikte, son yıllarda çeşitli yapısal ve farmakolojik kullanımlarında modifikasyonlar gerçekleşmiştir. Bu kapsamda, bilinen antibiyotiklerle konjugasyonları da araştırılmıştır (Roscia & ark., 2013). Polimiksinler, oküler enfeksiyonların yanı sıra antibiyotiklere dirençli Gram-negatif bakteriyel etkenlerin neden olduğu gastrointestinal ve sistemik enfeksiyonların tedavisinde de kullanılabilmektedir (Zavascki & ark., 2007).

AMP'ler üzerine yapılan çalışmalar ağırlıklı olarak antimikrobiyal etkilerine odaklanmıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalar ise bu peptitlerin *in vitro* ve *in vivo* koşullarda belirgin antitümör aktiviteler gösterebildiğini ortaya koymuştur. Özellikle meme, serviks ve akciğer kanserlerinde önemli derecede etkili oldukları bildirilen bu peptitler yeni nesil antikanser ajanları olarak dikkat çekmektedir. Güçlü antitümör özellikler sergileyen AMP'ler antikanser peptitler (ACP) olarak adlandırılmaktadır (Deslouches & Di, 2017). Geleneksel kemoterapötiklerin düşük tümör hücresi seçiciliği, ciddi yan etkilere yol açması ve direnç gelişimini kolaylaştırmaları önemli sınırlılıklar taşımaktadır. Buna karşılık AMP'ler, geniş antimikrobiyal ve antikanser etki spektrumları, yüksek hücre seçicilikleri, normal dokulara zarar vermemeleri ve ilaç direncine düşük yatkınlıkları sayesinde önemli avantajlar sunmaktadır. Üstelik AMP'ler, tümör hücre zarlarına doğrudan etki ederek hızlı hücre ölümü sağlayabilmekte, primer tümör metastazını engelleyebilmekte ve ilaç dirençli tümörlerde belirgin

antiproliferatif etkiler gösterebilmektedir (Balandin & ark., 2016). Örneğin, Nil tilapisi (*Oreochromis niloticus*) adlı balıktan elde edilen TP4 (Tilapia piscidin 4) antimikrobiyal peptidi, MCF-7 insan meme kanseri hücre hattında yüksek seçicilik göstererek kanser hücrelerinde apoptoz indüklemiş, ancak normal hücrelere zarar vermemiştir. TP4 uygulaması; DNA fragmentasyonu, mitokondriyal membran potansiyel değişiklikleri ve apoptotik genlerin (*Bax*, *kaspaz 3* ve *p53*) ekspresyonunun artışı ile sonuçlanmış; ROS-bağımlı yollar aracılığıyla tümör hücrelerini hedef almıştır (Ardeshir & Moarefvand, 2025). Benzer şekilde, Epinecidin-1 (EPI) adlı deniz kaynaklı AMP'nin lipoteikoik asit (LTA) ile uyarılan küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC)'ni baskıladığını ortaya koymuştur. Bu baskılamanın da EPI'nin lipoteikoik asidi nötralize etmesi ve TLR2 (Toll benzeri reseptör 2) ile IL-8 (İnterlökin 8) üzerindeki etkisini engellemesi suretiyle meydana geldiği belirlenmiştir. İlave olarak, EPI'nin mitokondriyal hasar, yüksek seviyede reaktif oksijen türleri oluşumu ve redoks dengesinin bozulmasıyla nekrotik hücre ölümlerini indüklediği rapor edilmiştir (Yu & ark., 2024). Bu bulgular, AMP'lerin hem LTA-aracılı hücre çoğalmasını bloke ettiği hem de doğrudan kanser hücrelerini öldürerek çift yönlü bir antikanser etki mekanizmasına sahip olduğunu göstermiştir. Bu özellikleriyle AMP'ler, kanser tedavisinde gelecekte umut vadeden terapötik ajanlar olarak değerlendirilmektedir.

AMP'lerin geliştirilme sürecinde stabilite, hedefe ulaştırma ve potansiyel toksisite gibi bazı önemli zorluklar bulunmaktadır: Proteazlar gibi enzimler ve fizyolojik koşullar (pH ve sıcaklık gibi), AMP'lerin yapısını bozarak etkinliğini sınırlayabilmektedir. Ayrıca, yüksek dozlarda bazı AMP'lerin inflamasyon ve immün reaksiyonları tetikleyebiliyor olması nedeniyle toksisite mekanizmalarının anlaşılması ve minimize edilmesi, kanser tedavisindeki güvenli kullanımları için kritik öneme sahiptir (Qu & ark. 2024; Răileanu & Bacalum, 2023; Dijksteel, 2021). AMP'lerin

antitümör stratejilerdeki olası uygulama biçimleri arasında; 1) tek başına antikanser ajan olarak kullanımları, 2) diğer kemoterapötiklerle kombinasyonları ve (3) nanoteknolojiyle birlikte uygulanmaları yer almaktadır (Saravan & Al Kassim, 2015; Papo & Shai, 2005).

Gıda Uygulamaları

Gıdalar, depolama, işleme, paketlenme ve taşımacılık sırasında bakteriyel kontaminasyon ve bozulmaya oldukça açıktır bu nedenle mikroorganizma büyümesini önlemek amacıyla genellikle koruyucuların eklenmesi gerekmektedir. Doğal koruyucular, kimyasal olarak sentezlenen koruyuculara kıyasla daha güvenli ve çevre dostu olmasından dolayı son yıllarda büyük ilgi görmektedir. Bazı AMP'ler, gıdalardaki bakterilere karşı güçlü ve geniş spektrumlu antimikrobiyal etki gösterirken, insan vücudu tarafından kolayca sindirilip emilebilmektedir ve bu özellikleri sayesinde gıda katkı maddesi araştırmalarında popüler hale gelmişlerdir (Omer, 2023; Ruiz-Ramírez & ark., 2024).

Antimikrobiyal peptitler, çeşitli gıda sistemlerinde mikrobiyal kontaminasyonu önleyerek ürünlerin raf ömrü ve güvenliğini artırmaktadır. Nisin gibi AMP'lerin süt ürünlerine eklenmesiyle *Listeria monocytogenes* ve *Escherichia coli* gibi patojenlerin gelişimi engellemektedir (Sobrino-López & Belloso, 2008). Et, kümes hayvanı ve deniz ürünleri AMP'ler ile katkılандığında bozulma oranı azalmakta, raf ömrü ve güvenliği iyileşmektedir (Liu & ark., 2021; Gokoglu & ark., 2019). Meyve, sebze, fırıncılık ürünleri ve içeceklerde AMP bazlı yenilebilir kaplamalar ile küf ve maya oluşumu kontrol altına alınabilirken (Thery & ark., 2016; Keymanesh & ark., 2009), tüketime hazır gıdalarda ise bakteriyel kontaminasyonun azaltılması sayesinde yapay koruyucu ihtiyacı minimuma indirilmektedir (Liu & ark., 2021; Sontos & ark., 2019)

Günümüzde *Streptococcus lactis* ve *Bacillus* peptitleri en çok çalışılan ve uygulanan AMP koruyucularıdır. *Lactobacillus* peptidi,

Lactobacillus fermentasyonu ile üretilen ve ϵ -Polilizin ile birlikte FDA tarafından gıda koruyucu olarak onaylanmış iyi bilinen bir bakteriyosindir (Omer, 2023; Ruiz-Ramírez & ark., 2024). Bakteriyosinler, hem Gram-negatif hem de Gram-pozitif bakteriler tarafından üretilen AMP'ler olup ribozomal olarak sentezlenirler ve genellikle üretici suşlara filogenetik olarak yakın türlere karşı etkili olan dar bir antimikrobiyal spektruma sahiptir (Drider & ark., 2016; Galvez & ark., 2007). Birçok laktik asit bakterisi (LAB) türünün gıda fermantasyonlarında uzun süredir kullanılması ve insan mikrobiyotasında doğal olarak bulunması nedeniyle Gıda ve Tarım Örgütü (FAO)/ Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) gibi kuruluşlar tarafından güvenli kabul edilmektedir. Bu nedenle, bu bakterilerin ürettiği bakteriyosinler üzerine yoğun araştırmalar yapılmaktadır (Putri & ark., 2024; Mokoena & ark., 2017). Bakteriyosinlerin gıda biyokorumasında kullanılmasına yönelik; gıdalara bakteriyosin üreten suşların eklenmesi, saf veya yarı saf bakteriyosinlerin gıda katkı maddesi olarak dahil edilmesi ve bakteriyosin üreten suşlar içeren fermente ürünlerin gıda işleme sürecinde malzeme olarak kullanılması olmak üzere üç temel yaklaşım bulunmaktadır (Sanchez & ark., 2020). *Lactobacillus* peptitleri, geniş bakteriyostatik etki spektrumuna sahip olup güvenle tüketilebilen doğal katkı maddeleri olarak kabul edilmektedir. Pediocin PA-1, *Lactobacillus* tarafından üretilen geniş spektrumlu bir bakteriyosindir ve gıdalarda biyokoruyucu olarak kullanılmaktadır (Barbosa & ark., 2017).

Nisin, Gram-pozitif bakterilerin büyümesini engelleyerek gıdaların raf ömrünü uzatmak için gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılan bir diğer bakteriyosindir ve etkinliği, belirli bakteriyel reseptörlerle etkileşime girerek düşük konsantrasyonlarda bile antimikrobiyal aktivite göstermesinden kaynaklanmaktadır (Wu & ark., 2023). Gastrointestinal proteazlar tarafından parçalandığı için güvenle tüketilebilmekte ve gıda kaynaklı *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* gibi patojenlerin yanı sıra *Clostridium* ve

Bacillus sporları, *Thermoanaerobacterium* ve *Geobacillus* gibi termofilik türlerle de etkili bir şekilde savaşılabilmektedir. Ökaryotik hücreler üzerinde toksik etkisi bulunmayan bu AMP, pH değişimlerine ve yüksek sıcaklıklara karşı dirençli olması sayesinde çok çeşitli gıda uygulamaları için oldukça uygundur. Üstelik, proteaz enzimlerine maruz kaldığında minimal inaktivasyon göstermektedir (Thomas & ark., 2002; Davies & ark., 1998; Hansen & ark., 1994).

AMP'lerin gıda koruyucusu olarak kullanımı, geniş antimikrobiyal spektrumu (bakteri, mantar ve protozoonlara karşı), iyi çözünürlüğü ve termal stabilitesi nedeniyle önemlidir. Ancak yüksek üretim maliyeti büyük ölçekli uygulamayı sınırlamaktadır (Hilchie & ark., 2013; Lai & ark., 2009). Bir AMP'nin gıda ürünündeki kullanımı, etkinlik spektrumu ile hedef mikroorganizmalara özgüllüğüne bağlıdır. Örneğin, *Lactobacillus fermentum* tarafından üretilen fermentisinler (Jiao & ark., 2019) ve bakteri hücre zarındaki lipid II ve lipid A'ya etki eden defensinler, geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteye sahip olup farklı pH ve sıcaklık koşullarında kararlı kalabilmektedirler (Keymanesh & ark., 2009). Benzer şekilde He & ark. (2025) tarafından tanımlanan süt kaynaklı GMp7 peptidi, pastörize süt sisteminde *Staphylococcus aureus*'un çoğalmasını anlamlı ölçüde baskılamış ve süt ürünlerinin raf ömrünü uzatma potansiyelini ortaya koymuştur. Bazı AMP'ler, gıdaların raf ömrünü uzatırken hem antimikrobiyal etki gösterir hem de lipid oksidasyonunu engellemektedirler. *Cynoscion guatucupa* protein hidrolizatından enzimatik hidroliz ile elde edilen peptitler bu özelliğe sahiptir (Naghmouchi & ark., 2020). AMP'lerin etkinliğini artırmak amacıyla, bu moleküller doğrudan gıda formülasyonlarına dahil edilebildiği gibi ambalaj materyallerine entegre edilebilir veya işlem ve depolama koşullarında stabilite ile biyolojik etkinliklerini korumak üzere enkapsülasyon teknikleriyle uygulanabilmektedir (Choudhary & ark., 2024).

Veterinerlik Uygulamaları

Günümüzde birçok gelişmiş ülke, antibiyotik direnci sorunu ve bunun insan sağlığı üzerindeki olumsuz sonuçları nedeniyle çiftlik hayvancılığı endüstrisinde antibiyotik kullanımını yasaklamıştır (Manyi & ark., 2018). Bu kısıtlama, bilim insanlarını antibiyotiklere güvenli ve etkili alternatifler geliştirmeye yönlendirmiştir. Adaylar arasında, geniş spektrumlu aktiviteleriyle çok çeşitli patojenlere karşı etkili olmaları, bağışıklık düzenleyici özellikleri ve patojenlerin onlara karşı direnç geliştirme olasılığının düşük olması nedeniyle antimikrobiyal peptitler özellikle cazip seçenekler olarak görülmektedir (Silveira & ark., 2021).

Mastitis, süt endüstrisinde yaygın görülen ve ciddi ekonomik kayıplara yol açan, meme bezinin mikrobiyal enfeksiyonu ile oluşan iltihabi bir hastalıktır (Zhao & Lacasse, 2008). Günümüzde tedavi büyük ölçüde antibiyotiklere dayanmasına karşın antibiyotik direncinin artışı yeni alternatifleri gerekli kılmaktadır. Bu sebeple, Cho ve ark. (2024) tarafından yapılan çalışmada mastitisle ilişkili bakteri suşlarına karşı 14 farklı katelisin AMP'nin etkinliği incelenmiş ve özellikle küçük kahverengi yarası (*Myotis lucifugus*) türünden elde edilen katelisin (ML-CATH) için düşük sitotoksitenin yanı sıra yüksek antimikrobiyal aktivite ve stabilite de gösterdiği bildirilmiştir. Mastitis tedavisinde AMP'lerin umut vadeden etkileri görülürken, benzer yaklaşımlar veteriner ortopedisinde de değerlendirilmektedir. Ciddi bir kemik enfeksiyonu olan osteomyelitin tedavisinde AMP'lerin kullanımına ilişkin prelinik ve klinik bulguların detaylıca değerlendirildiği bir çalışmada, bu moleküllerin antibiyotiklere dirençli bakterilere karşı etkili olduğu, hem insan hem de hayvan sağlığında alternatif bir biyoterapötik olarak öne çıktığı bildirilmiştir (Ngoc & ark., 2025).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, AMP'lerin yalnızca patojenleri baskılamakla kalmayıp aynı zamanda hayvanların bağırsak morfolojisi, bağışıklık fonksiyonları ve büyüme performansları üzerinde de olumlu etkiler sağlayarak büyümeyi

desteklediğini göstermiştir (Rodrigues & ark., 2021). Zhang & ark. (2021), saprofitik bir fungus olan *Pseudoplectania nigrella* tarafından üretilen plektasin isimli defensin peptidinin sarı tüylü tavuklarda bağırsak sağlığı ve bağışıklık üzerine etkilerini incelemişlerdir. Bu peptidin, zararlı bakterilerin çoğalmasını engellerken ileumdaki yararlı *Lactobacillus* popülasyonunu artırdığını ve böylece bağırsak florasının yapısını iyileştirdiğini rapor etmişlerdir.

Tüm avantajlarına rağmen, veteriner hekimlikte ve yem üretiminde bu biyolojik bileşiklerin üretimi ve endüstriyel kullanımında hâlâ önemli zorluklarla karşılaşmaktadır (de Oliveira & ark., 2023). Bu alandaki en büyük iki zorluk; AMP'lerin düşük maliyet ile etkin şekilde üretilmesi ve çiftlik hayvanlarının vücutlarında kısa bir yarı ömre sahip olmalarıdır. Yüksek üretim maliyetleri nedeniyle AMP'lerin kimyasal olarak üretimi daha ekonomik olabilir. Buna karşılık, AMP'lerin küçük molekül boyutu ve sindirim enzimlerine karşı hassasiyetleri, hayvanların kan dolaşımı ve gastrointestinal sisteminde yarı ömürlerinin önemli ölçüde kısılmasına yol açmaktadır. Rekombinant DNA teknolojisi, AMP'lerin endüstriyel üretim maliyetini önemli ölçüde azaltmaya yardımcı olmaktadır. Ancak, AMP'lerin üretimindeki düşük verim ve peptid ekspresyonun konak hücre üzerindeki öldürücü etkileri gibi güçlükler devam etmektedir (Tanhaiean & ark., 2018).

Tarım Uygulamaları

Bitkilerde yaygın olarak karşılaşılan patojen bakteriler, mantarlar, virüsler ve oomisetler, doğal ekosistemlerde ve tarım sektöründe ciddi hastalıklara yol açarak bitki biyoçeşitliliğini ve dünya genelinde gıda güvenliğini tehlikeye atmaktadır. Fungisit, bakterisit ve insektisit gibi kimyasal pestisitlerin kullanımı, 1990'ların ortalarından itibaren bitki zararlılarının ve hastalıklarının kontrolü için başlıca strateji haline gelmiş olup birçok büyük ölçekli çiftlikte rutin uygulama haline getirmiştir (Abubakar & ark., 2020; Pimentel, 1996). Ancak, kimyasal pestisitlerin sürekli kullanımı

yalnızca sağlık ve çevresel riskler doğurmakla kalmamış, aynı zamanda bu kimyasallara maruz kalmanın subletal etkileri, ekonomik öneme sahip çeşitli böcek zararlılarında ve fitopatojenlerde direnç gelişimini hızlandırmıştır (Kole & ark., 2019; Guedes & ark., 2017). Pestisitlerin artan ve daha önce yeterince önemsenmemiş sağlık-çevresel risklerinin farkına varılmasıyla birlikte, kimyasal pestisitlere evre dostu ve daha güvenli alternatifler bulunması yönünde güçlü bir tüketicici talebi oluşmuştur (Kumar & Kumar; 2019; Thakore & ark., 2006).

Tarım alanında AMP'lerin bitki hastalıklarının yönetimi, bitkilerin hastalıklara karşı dirençlerinin artırılması, hastalıklara dayanıklı kültürlerin geliştirilmesi ve tarımsal ürünlerin raf ömrünün uzatılması gibi uygulama potansiyelleri oldukça fazladır (Zaller & ark., 2020; Kole & ark., 2019). Tarımsal uygulamalar için AMP'leri iyileştirmenin başlıca stratejilerinden biri; antimikrobiyal etkinliklerini, stabilitelerini ve seçiciliklerini artırmak amacıyla yapılarındaki amino asitlerin hidrofobik ve katyonik amino asitlerle yer değiştirilmesidir (Chen & ark., 2021).

AMP'lerin tarımda kullanımı doğrudan uygulama ve genetik mühendisliği olmak üzere iki temel stratejiyle gerçekleştirilmektedir. Doğrudan uygulamada, AMP'lerin hızlı antimikrobiyal aktivitelerinden yararlanılarak sulu yada emülsifiye sprey formunda bitki yüzeylerine (yaprak, gövde, meyve gibi) doğrudan uygulanabilmektedir. Bu yöntemle bakteri ve mantarların da dahil olduğu birçok bitki hastalığı etkenine karşı etkili sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, Toral & ark (2018) tarafından gri kf hastalığının etkeni olan ve 200'den fazla bitki türünü enfekte edebilen *Botrytis cinerea* ile bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Ekonomik kayıplara neden olan bu nekrotrofik mantar, litik enzimleri ve fitotoksik metabolit üretimi sayesinde bitki dokularında hücre ölümlerine yol açmaktadır. Dayanıklı yapılar üretme kabiliyetinin yanı sıra yüksek mutasyon oranına sahip olması, bu mantarla mücadeleyi zorlaştırmaktadır. Araştırmada, *Bacillus*

methylophilus (heterotrofik sinonimi *Bacillus velezensis*) tarafından üretilen ve sürfaktin, basillomisin ve fengisin içeren bir dizi lipopeptid karışımı kullanılmıştır. Lipopeptitler; ribozomal olmayan peptid sentazlar (NRPS'ler) adı verilen çoklu enzim kompleksleri tarafından sentezlenen düşük molekül ağırlıklı siklik amfifilik oligopeptitlerdir. Bu oligopeptidler ile yapılan *in vitro* denemeler fungal büyümeyi inhibe ettiğini göstermiştir. Mikroskopik analizler (TEM/SEM), lipopeptidlerle etkileşime giren fitopatojenin morfolojisinin değiştiğini ve büyümenin erken aşamalarında direnç yapılarının oluştuğunu işaret etmiştir. Domates, üzüm ve çileklerle yapılan lipopeptid uygulamalarında, meyvelerdeki antioksidan aktiviteyi tetiklemek suretiyle *B. cinerea* kolonizasyonunu engelledikleri ve bu nedenle kimyasal fungisitlere alternatif potansiyel bir biyokontrol ajanı olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir (Torale & ark., 2018).

Doğrudan AMP uygulamaları; UV ışınları, ısı ve proteazlardan kaynaklı çevresel bozunma faktörleri sebebiyle sınırlamalara sahiptir. Bu sınırlamalar, lipozomlar veya polimer esaslı taşıyıcılarla yapılan enkapsülasyon teknolojileri sayesinde aşılabilmektedir (Maximiano & ark., 2022).

Genetik mühendisliği yaklaşımında ise bitkilerde AMP ekspresyonu ile hastalık direnci artırılabilir. Örneğin, *CaAMP1* geninin aşırı ekspresyonu soya fasulyesinde *Phytophthora* kök ve gövde çürüklüğüne karşı toleransı yükseltmiştir (Niu & ark., 2020). Benzer şekilde, transgenik *Brassica rapa* bitkilerinde insan kaynaklı LL-37 peptidinin aşırı ekspresyonu, bakteri ve mantarlara karşı geniş spektrumlu direnç sağlamış, daha küçük lezyonlar ve yüksek toleransla sonuçlanmıştır. Ayrıca, kuş otu olarak bilinen *Stellaria media* L. türündeki *pro-SmAMP2* geni, bazı zararlı mikroorganizmalara karşı *in vitro* antimikrobiyal aktiviteye sahip hevein benzeri peptidler kodlamaktadır. Bu peptidler, kuş otu bitkisini enfeksiyondan korumada rol oynamaktadır. *pro-SmAMP2* geninin aktarıldığı transgenik patates bitkisinde bu peptidlerin

ekspresyonu sonrasında *Alternaria* ve *Fusarium* türlerine karşı dayanıklılığın arttığı rapor edilmiştir (Vetchinkina & ark., 2016). Bu tür transgenik AMP uygulamaları, *Alternaria alternata*, *A. longipes*, *A. solani*, *Botrytis cinerea*, *Heterobasidion annosum*, *Leptosphaeria maculans*, *Magnaporthe grisea*, *Phytophthora parasitica*, *Verticillium dahliae* ve *Xanthomonas citri* gibi pek çok patojene karşı başarıyla uygulanmıştır (Inui, 2018; Gao & ark., 2000; Terras & ark., 1995).

Kozmetik Uygulamaları

Son yıllarda küresel ölçekte fiziksel görünüm, sağlık ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik artan talep, kozmetik endüstrisinde hızlı bir büyümeyi beraberinde getirmiş ve pazarın 2028 yılına kadar 736 milyar dolara ulaşacağı öngörülmüştür (Statista Cosmetic Market, 2024; Li & ark., 2019). Bu büyüme; doğal içeriklere yönelik artan ilgi, Asya pazarlarının yükselişi ve üretimin küresel ölçekte daha düşük maliyetli ülkelere kaydırılması gibi faktörlerle desteklenmektedir (Blaak & ark., 2021; Secara & ark., 2013). Kozmetik ürünlerde en çok aranan özellikler arasında yaşlanma karşıtı etki, kırıksıklıkların azaltılması, cilt yenilenmesi, ton eşitsizliklerinin giderilmesi ve anti-inflamatuar faydalar öne çıkmaktadır. Günümüzde kullanılan yaygın koruyucular (parabenler, formaldehit salıncılar, izotiazolinonlar, fenoksietanol gibi) mikrobiyal bozulmayı önlese de alerjik reaksiyonlara, kozmetik kontakt dermatite ve cilt mikrobiyotasının dengesinin bozulmasına yol açabilmektedir (Zhang & ark., 2023; Burnett & ark., 2021; Uter & ark., 2015). Bu durum, güvenli ve geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlara duyulan ihtiyacı artırmıştır. Bu sebeple, doğal bağışıklık sisteminin temel bileşenlerinden biri olan antimikrobiyal peptitler güçlü adaylar olarak öne çıkmaktadır.

AMP'ler; Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere, mantarlara ve bazı zarflı virüslere karşı etkili olmalarının yanı sıra, ciltte oksidatif stresin azaltılması, kolajen sentezinin desteklenmesi, melanin üretiminin baskılanması ve hücre yenilenmesinin

indüklenmesi gibi ek biyolojik fonksiyonlar da gösterebilmektedir (Di Somma & ark., 2020; Bahar & Ren, 2013; Pai & ark., 2017; Schagen & ark., 2017). Örneğin, *Copris tripartitus* tarafından sentezlenen CopA3 peptidinin UV kaynaklı tip I prokolajen baskılanmasını ve matriks metalloproteinaz-1 indüksiyonunu engelleyerek kırışıklık karşıtı potansiyele sahip olduğu yapılan ortaya koyulmuştur (Venkatesan & ark., 2017). LL-37'nin aşırı kolajen sentezini baskılayarak antifibrojenik etki sunduğu, IDR-1018, SHARP1, β -defensinler, α -defensinler (HNPs) ve DRGN-1 gibi diğer AMP'lerin ise yara iyileşmesini hızlandırıp izsiz doku rejenerasyonunu desteklediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Chung & ark., 2017; Yoo & ark., 2017). Topikal uygulamanın kolaylığı ve istenen etkinliği sağlaması, AMP'leri modern bilim temelli kozmetik ürünlerde cazip bileşenler haline getirmekte ve gelecekte endüstrideki önemini daha da artırmaktadır.

Sonuç

Antimikrobiyal peptitler; doğada yaygın bir dağılıma sahip olmaları, geniş etki spektrumları, konvansiyonel antibiyotiklere kıyasla daha düşük direnç geliştirme potansiyelleri ve ek biyolojik aktiviteleri sayesinde tıp, veterinerlik, gıda, tarım ve kozmetik gibi birçok alanda büyük bir ilgi görmektedir. AMP'lerin yara iyileşmesi, bağışıklık modülasyonu, antitümör etkiler, gıda güvenliği, hayvan sağlığının korunması ve tarımsal biyokoruma gibi farklı uygulamalarda umut verici sonuçlar verdiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bununla birlikte, yüksek üretim maliyetleri, kısa yarı ömürleri, çevresel koşullara karşı düşük stabiliteleri gibi zorluklar yaygın endüstriyel kullanımlarını sınırlamaktadır.

Son yıllarda geliştirilen rekombinant DNA teknolojileri, nano-taşıyıcı sistemler ve yapısal modifikasyon stratejileri bu engelleri azaltmaya yönelik önemli adımlar sunmaktadır. Ayrıca, AMP'lerin diğer antibiyotikler veya biyolojik ajanlarla kombine kullanımı, sinerjik etkilerle direnç sorununu aşmak için yeni fırsatlar sunmaktadır. Hem insan hem de hayvan sağlığında klinik ve saha

denemelerinin artması, aynı zamanda gıda ve tarım endüstrisinde pratik uygulamalara yönelik özgün araştırmaların yoğunlaşması, AMP'lerin gelecekte çok daha geniş bir kullanım alanına sahip olacağını işaret etmektedir.

Kaynakça

Abbassi, F., Raja, Z., Oury, B., Gazanion, E., Piesse, C., Sereno, D., ... & Ladram, A. (2013). Antibacterial and leishmanicidal activities of temporin-SHD, a 17-residue long membrane-damaging peptide. *Biochimie*, 95(2), 388-399.

Abubakar, Y., Tijjani, H., & Egbuna, C. (2020). Pesticides, history, and classification. In C. Egbuna & B. Sawicka (Eds.), *Natural remedies for pest, disease and weed control* (pp. 29–42). Academic Press.

APD6 (Antimicrobial Peptide Database), 2025. <https://aps.unmc.edu/> (Erişim Tarihi: 10.12.2025)

Ahmed, A., Siman-Tov, G., Hall, G., Bhalla, N., & Narayanan, A. (2019). Human antimicrobial peptides as therapeutics for viral infections. *Viruses*, 11(8), 704.

Ardeshir, R. A., & Moarefvand, K. (2025). Selective apoptosis induction by antimicrobial peptide TP4 in MCF-7 breast cancer cells. *Scientific Reports*, 15(1), 15061.

Bahar, A. A., & Ren, D. (2013). Antimicrobial peptides. *Pharmaceuticals*, 6(12), 1543-1575.

Baker, M. A., Maloy, W. L., Zasloff, M., & Jacob, L. S. (1993). Anticancer efficacy of Magainin2 and analogue peptides. *Cancer research*, 53(13), 3052-3057.

Balandin, S. V., Emelianova, A. A., Kalashnikova, M. B., Kokryakov, V. N., Shamova, O. V., & Ovchinnikova, T. V. (2016). Molecular mechanisms of antitumor effect of natural antimicrobial peptides. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 42(6), 575-589.

Barbosa, A. A. T., Mantovani, H. C., & Jain, S. (2017). Bacteriocins from lactic acid bacteria and their potential in the preservation of fruit products. *Critical reviews in biotechnology*, 37(7), 852-864.

Behera, L. M., Ghosh, M., Gupta, P. K., & Rana, S. (2024). A rationally engineered small antimicrobial peptide with potent

antibacterial activity. *Journal of Cellular Biochemistry*, 125(2), e30503.

Blaak, J., & Staib, P. (2022). An updated review on efficacy and benefits of sweet almond, evening primrose and jojoba oils in skin care applications. *International Journal of Cosmetic Science*, 44(1), 1-9.

Brower, J. L. (2018). The threat and response to infectious diseases (Revised). *Microbial ecology*, 76(1), 19-36.

Burnett, C. L., Bergfeld, W. F., Belsito, D. V., Cohen, D., Klaassen, C. D., Liebler, D. C., ... & Heldreth, B. (2021). Amended safety assessment of methylisothiazolinone as used in cosmetics. *International journal of toxicology*, 40(1_suppl), 5S-19.

Cavagnaro, J. A. (2002). Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1(6), 469–475.

Chalmers, R. M., Robertson, L. J., Dorny, P., Jordan, S., Kärssin, A., Katzer, F., ... & Klotz, C. (2020). Parasite detection in food: Current status and future needs for validation. *Trends in Food Science & Technology*, 99, 337-350.

Chatterjee, S., G Damle, S., & K Sharma, A. (2014). Mechanisms of resistance against cancer therapeutic drugs. *Current pharmaceutical biotechnology*, 15(12), 1105-1112.

Chen, N., & Jiang, C. (2023). Antimicrobial peptides: Structure, mechanism, and modification. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 255, 115377.

Chen, H. M., Wang, W., Smith, D., & Chan, S. C. (1997). Effects of the anti-bacterial peptide cecropin B and its analogs, cecropins B-1 and B-2, on liposomes, bacteria, and cancer cells. *Biochimica Acta*, 1336 (2), 171-179.

Chen, E. H. L., Weng, C. W., Li, Y. M., Wu, M. C., Yang, C. C., Lee, K. T., ... & Cheng, C. P. (2021). De novo design of antimicrobial peptides with a special charge pattern and their

application in combating plant pathogens. *Frontiers in Plant Science*, 12, 753217.

Cho, H. S., Kim, D., Jeon, H., Somasundaram, P., Soundararajan, N., & Park, C. (2024). Bactericidal activities and biochemical features of 16 antimicrobial peptides against bovine-mastitis causative pathogens. *Veterinary Research*, 55(1), 150.

Choudhary, S., Shanu, K., & Devi, S. (2024). Application of AMPs in the Food and Beverage Industry. In *Antimicrobial Peptides from Lactic Acid Bacteria: Diversity, Biosynthesis and Applications* (pp. 247-281).

Chung, E. M., Dean, S. N., Propst, C. N., Bishop, B. M., & van Hoek, M. L. (2017). Komodo dragon-inspired synthetic peptide DRGN-1 promotes wound-healing of a mixed-biofilm infected wound. *npj Biofilms and Microbiomes*, 3(1), 9.

Cummings, R. D., Hokke, C. H., & Haslam, S. M. (2022). Parasitic infections. *Essentials of Glycobiology* (4th ed).

Davies, E. A., Bevis, H. E., Potter, R., Harris, J., Williams, G. C., & Delves-Broughton, J. (1998). Research note: the effect of pH on the stability of nisin solution during autoclaving.

de la Fuente-Núñez, C., Silva, O. N., Lu, T. K., & Franco, O. L. (2017). Antimicrobial peptides: Role in human disease and potential as immunotherapies. *Pharmacology & Therapeutics*, 178, 132-140.

de Oliveira, K. B. S., Leite, M. L., Cunha, V. A., da Cunha, N. B., & Franco, O. L. (2023). Challenges and advances in antimicrobial peptide development. *Drug Discovery Today*, 28(8), 103629.

Deslouches, B., & Di, Y. P. (2017). Antimicrobial peptides with selective antitumor mechanisms: prospect for anticancer applications. *Oncotarget*, 8(28), 46635.

Di Somma, A., Moretta, A., Canè, C., Cirillo, A., & Duilio, A. (2020). Antimicrobial and antibiofilm peptides. *Biomolecules*, 10(4), 652.

Dijksteel, G. S., Ulrich, M. M., Middelkoop, E., & Boekema, B. K. (2021). Lessons learned from clinical trials using antimicrobial peptides (AMPs). *Frontiers in microbiology*, 12, 616979.

Dong, Z., Zhang, X., Zhang, Q., Tangthianchaichana, J., Guo, M., Du, S., & Lu, Y. (2024). Anticancer mechanisms and potential anticancer applications of antimicrobial peptides and their nano agents. *International journal of nanomedicine*, 19, 1017-1039.

Drider, D., Bendali, F., Naghmouchi, K., & Chikindas, M. L. (2016). Bacteriocins: not only antibacterial agents. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 8(4), 177-182.

Erdem Büyükkiraz, M., & Kesmen, Z. (2022). Antimicrobial peptides (AMPs): A promising class of antimicrobial compounds. *Journal of Applied Microbiology*, 132(3), 1573-1596.

Gálvez, A., Abriouel, H., López, R. L., & Omar, N. B. (2007). Bacteriocin-based strategies for food biopreservation. *International journal of food microbiology*, 120(1-2), 51-70.

Gamaletsou, M. N., Walsh, T. J., & Sipsas, N. V. (2018). Invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: emergence of resistant pathogens and new antifungal therapies. *Turkish Journal of Hematology*, 35(1), 1.

Gani, Z., Kumar, A., Raje, M., & Raje, C. I. (2025). Antimicrobial peptides: An alternative strategy to combat antimicrobial resistance. *Drug Discovery Today*, 104305.

Gao, A. G., Hakimi, S. M., Mittanck, C. A., Wu, Y., Woerner, B. M., Stark, D. M., ... & Rommens, C. M. (2000). Fungal pathogen protection in potato by expression of a plant defensin peptide. *Nature biotechnology*, 18(12), 1307-1310.

Gokoglu, N. (2019). Novel natural food preservatives and applications in seafood preservation: A review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99(5), 2068-2077.

Gordon, Y. J., Romanowski, E. G., & McDermott, A. M. (2005). A review of antimicrobial peptides and their therapeutic

potential as anti-infective drugs. *Current eye research*, 30(7), 505-515.

Guedes, R. N. C., Walse, S. S., & Throne, J. E. (2017). Sublethal exposure, insecticide resistance, and community stress. *Current opinion in insect science*, 21, 47-53.

Hancock, R. E., & Sahl, H. G. (2006). Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. *Nature Biotechnology*, 24(12), 1551–1557.

Hansen, J. N., & Sandine, W. E. (1994). Nisin as a model food preservative. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 34(1), 69-93.

Hashim, D., Boffetta, P., La Vecchia, C., Rota, M., Bertuccio, P., Malvezzi, M., & Negri, E. (2016). The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. *Annals of Oncology*, 27(5), 926-933.

He, J., Li, H., Xu, Y., Li, Y., Yang, T., Yu, X., ... & Shi, Y. (2025). Milk-derived antimicrobial peptide GMp7: Disrupting protein networks for multi-target antibacterial inhibition and enhanced dairy preservation. *Journal of Dairy Science*, 108(4), 3428-3443.

Hilchie, A. L., Wuerth, K., & Hancock, R. E. (2013). Immune modulation by multifaceted cationic host defense (antimicrobial) peptides. *Nature chemical biology*, 9(12), 761-768.

Huang, Y., Huang, J., & Chen, Y. (2010). Alpha-helical cationic antimicrobial peptides: Relationships of structure and function. *Protein & Cell*, 1, 143–152.

Huo, L., Zhang, P., Li, C., Rahim, K., Hao, X., Xiang, B., & Zhu, X. (2018). Genome-wide identification of circRNAs in pathogenic basidiomycetous yeast *Cryptococcus neoformans* suggests conserved circRNA host genes over kingdoms. *Genes*, 9(3), 118.

Inui Kishi, R. N., & Stach-Machado, D. (2018). Singulani JdL, dos Santos CT, Fusco-Almeida AM, Cilli EM, et al.(2018)

Evaluation of cytotoxicity features of antimicrobial peptides with potential to control bacterial diseases of citrus. *PLoS ONE*, 13(9), e0203451.

Jacob, L., & Zasloff, M. (2007, September). Potential therapeutic applications of magainins and other antimicrobial agents of animal origin. In *Ciba Foundation Symposium 186-Antimicrobial Peptides: Antimicrobial Peptides: Ciba Foundation Symposium 186*, 197-223.

Jiao, K., Gao, J., Zhou, T., Yu, J., Song, H., Wei, Y., & Gao, X. (2019). Isolation and purification of a novel antimicrobial peptide from *Porphyra yezoensis*. *Journal of food biochemistry*, 43(7), e12864.

Jung, Y., Kong, B., Moon, S., Yu, S. H., Chung, J., Ban, C., ... & Kweon, D. H. (2019). Envelope-deforming antiviral peptide derived from influenza virus M2 protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 517(3), 507-512.

Keymanesh, K., Soltani, S., & Sardari, S. (2009). Application of antimicrobial peptides in agriculture and food industry. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 25(6), 933-944.

Kole, R. K., Roy, K., Panja, B. N., Sankarganesh, E., Mandal, T., & Worede, R. E. (2019). Use of pesticides in agriculture and emergence of resistant pests. *Indian J. Anim. Hlth*, 58(2), 53-70.

Koo, H. B., & Seo, J. (2019). Antimicrobial peptides under clinical investigation. *Peptide Science*, 111(5), e24122.

Kumar, V., & Kumar, P. (2019). Pesticides in agriculture and environment: Impacts on human health. *Contaminants in agriculture and environment: health risks and remediation*, 1, 76-95.

Lai, Y., & Gallo, R. L. (2009). AMPed up immunity: How antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends in Immunology*, 30(3), 131-141.

Lei, J., Sun, L., Huang, S., Zhu, C., Li, P., He, J., ... He, Q. (2019). The antimicrobial peptides and their potential clinical

applications. *American Journal of Translational Research*, 11(7), 3919–3931.

Li, B.S.; Cary, J.H.; Maibach, H.I. Science Behind Cosmetics and Skin Care. In *Nanocosmetics: From Ideas to Products*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2019; pp. 3–15.

Li, C., Zhu, C., Ren, B., Yin, X., Shim, S. H., Gao, Y., ... & Zhang, L. (2019). Two optimized antimicrobial peptides with therapeutic potential for clinical antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*. *European journal of medicinal chemistry*, 183, 111686.

Liu, Y., Sameen, D. E., Ahmed, S., Dai, J., & Qin, W. (2021). Antimicrobial peptides and their application in food packaging. *Trends in Food Science & Technology*, 112, 471-483.

Lyu, Z., Yang, P., Lei, J., & Zhao, J. (2023). Biological function of antimicrobial peptides on suppressing pathogens and improving host immunity. *Antibiotics*, 12(6), 1037.

Mader, J. S., & Hoskin, D. W. (2006). Cationic antimicrobial peptides as novel cytotoxic agents for cancer treatment. *Expert opinion on investigational drugs*, 15(8), 933-946.

Madanchi, H., Shoushtari, M., Kashani, H. H., & Sardari, S. (2020). Antimicrobial peptides of the vaginal innate immunity and their role in the fight against sexually transmitted diseases. *New Microbes and New infections*, 34, 100627.

Mahlapuu, M., Björn, C., & Ekblom, J. (2020). Antimicrobial peptides as therapeutic agents: Opportunities and challenges. *Critical Reviews in Biotechnology*, 40(7), 978–992.

Mangoni, M. L., Saugar, J. M., Dellisanti, M., Barra, D., Simmaco, M., & Rivas, L. (2005). Temporins, small antimicrobial peptides with leishmanicidal activity. *Journal of Biological Chemistry*, 280(2), 984-990.

Manyi-Loh, C., Mamphweli, S., Meyer, E., & Okoh, A. (2018). Antibiotic use in agriculture and its consequential resistance in environmental sources: potential public health implications. *Molecules*, 23(4), 795.

Maximiano, M. R., Rios, T. B., Campos, M. L., Prado, G. S., Dias, S. C., & Franco, O. L. (2022). Nanoparticles in association with antimicrobial peptides (NanoAMPs) as a promising combination for agriculture development. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, 890654.

Mehta, K., Sharma, P., Mujawar, S., & Vyas, A. (2022). Role of antimicrobial peptides in treatment and prevention of *Mycobacterium tuberculosis*: a review. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 28(5), 132.

Mercer, D. K., & O'Neil, D. A. (2020). Innate inspiration: antifungal peptides and other immunotherapeutics from the host immune response. *Frontiers in Immunology*, 11, 2177.

Mokoena, M. P. (2017). Lactic acid bacteria and their bacteriocins: classification, biosynthesis and applications against uropathogens: a mini-review. *Molecules*, 22(8), 1255.

Moore, A. J., Devine, D. A., & Bibby, M. C. (1994). Preliminary experimental anticancer activity of cecropins. *Peptide research*, 7(5), 265-269.

Muhialdin, B. J., Algboory, H. L., Kadum, H., Mohammed, N. K., Saari, N., Hassan, Z., & Hussin, A. S. M. (2020). Antifungal activity determination for the peptides generated by *Lactobacillus plantarum* TE10 against *Aspergillus flavus* in maize seeds. *Food Control*, 109, 106898.

Munker, S., Gerken, M., Fest, P., Ott, C., Schnoy, E., Fichtner-Feigl, S., ... & Teufel, A. (2018). Chemotherapy for metastatic colon cancer: no effect on survival when the dose is reduced due to side effects. *BMC cancer*, 18(1), 455.

Naghmouchi, K., Belguesmia, Y., Bendali, F., Spano, G., Seal, B. S., & Drider, D. (2020). *Lactobacillus fermentum*: A bacterial species with potential for food preservation and biomedical applications. *Critical reviews in food science and nutrition*, 60(20), 3387-3399.

Nakashima-Kamimura, N., Mori, T., Ohsawa, I., Asoh, S., & Ohta, S. (2009). Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 64(4), 753-761.

Nazli, A., He, D. L., Liao, D., Khan, M. Z. I., Huang, C., & He, Y. (2022). Strategies and progresses for enhancing targeted antibiotic delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 189, 114502.

Nguyen Ngoc, D., Latalski, M., Danielewicz, A., Szponder, T., Wessely-Szponder, J., & Mazur, E. (2025). Application of Antimicrobial Peptides (AMPs) in Treatment of Osteomyelitis in Human and Veterinary Orthopedics. *Journal of Functional Biomaterials*, 16(3), 90.

Nicolas, P. (2009). Multifunctional host defense peptides: Intracellular-targeting antimicrobial peptides. *The FEBS Journal*, 276(22), 6483–6496.

Niu, L., Zhong, X., Zhang, Y., Yang, J., Xing, G., Li, H., ... & Yang, X. (2020). Enhanced tolerance to *Phytophthora* root and stem rot by over-expression of the plant antimicrobial peptide CaAMP1 gene in soybean. *BMC genetics*, 21(1), 68.

Norouzi-Barough, L., Sarookhani, M. R., Sharifi, M., Moghbelinejad, S., Jangjoo, S., & Salehi, R. (2018). Molecular mechanisms of drug resistance in ovarian cancer. *Journal of cellular physiology*, 233(6), 4546-4562.

Omer, A. M. K. (2023). ϵ -Polylysine as natural food preservative. In *Natural food preservatives* (pp. 233-242). Jenny Stanford Publishing.

Oliva, R., Chino, M., Pane, K., Pistorio, V., De Santis, A., Pizzo, E., ... Petraccone, L. (2018). Exploring the role of unnatural amino acids in antimicrobial peptides. *Scientific Reports*, 8(1), 8888.

Papo, N., & Shai, Y. (2005). Host defense peptides as new weapons in cancer treatment. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 62(7), 784-790.

Pai, V. V., Bhandari, P., & Shukla, P. (2017). Topical peptides as cosmeceuticals. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 83, 9.

Pavithrra, G., & Rajasekaran, R. (2020). Gramicidin peptide to combat antibiotic resistance: a review. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 26(1), 191-199.

Pimentel, D. (1996). Green revolution agriculture and chemical hazards. *Science of the total environment*, 188, S86-S98.

PubChem (National Center for Biotechnology Information, NCBI), 2025.

Polimiksin:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/49800004>,

Gramisidin S:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/73357>,

Nisin: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16129667>

(Erişim Tarihi: 12.12.2025)

Putri, D. A., Lei, J., Rossiana, N., & Syaputri, Y. (2024). Biopreservation of food using bacteriocins from lactic acid bacteria: Classification, mechanisms, and commercial applications. *International Journal of Microbiology*, 2024(1), 8723968.

Qu, B., Yuan, J., Liu, X., Zhang, S., Ma, X., & Lu, L. (2024). Anticancer activities of natural antimicrobial peptides from animals. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1321386.

Răileanu, M., & Bacalum, M. (2023). Cancer wars: revenge of the AMPs (antimicrobial peptides), a new strategy against colorectal cancer. *Toxins*, 15(7), 459.

Rakesh, K. P., Marichannegowda, M. H., Srivastava, S., Chen, X., Long, S., Karthik, C. S., ... Qin, H. L. (2018). Combating a master manipulator: *Staphylococcus aureus* immunomodulatory molecules as targets for combinatorial drug discovery. *ACS Combinatorial Science*, 20(12), 681–693.

Rhaïem, R. B., & Houïmel, M. (2016). Targeting Leishmania major parasite with peptides derived from a combinatorial phage display library. *Acta Tropica*, 159, 11-19.

Ribeiro, R., Costa, L., Pinto, E., Sousa, E., & Fernandes, C. (2023). Therapeutic Potential of Marine-Derived Cyclic Peptides as Antiparasitic Agents. *Marine Drugs*, 21(12), 609.

Rima, M., Rima, M., Fajloun, Z., Sabatier, J. M., Bechinger, B., & Naas, T. (2021). Antimicrobial peptides: A potent alternative to antibiotics. *Antibiotics*, 10(9), 1095.

Rodrigues, G., Maximiano, M. R., & Franco, O. L. (2021). Antimicrobial peptides used as growth promoters in livestock production. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 105(19), 7115-7121.

Roscia, G., Falciani, C., Bracci, L., & Pini, A. (2013). The development of antimicrobial peptides as new antibacterial drugs. *Current Protein and Peptide Science*, 14(8), 641-649.

Roudi, R., Syn, N. L., & Roudbary, M. (2017). Antimicrobial peptides as biologic and immunotherapeutic agents against cancer: a comprehensive overview. *Frontiers in immunology*, 8, 1320.

Ruiz-Ramírez, Y., Guadarrama-Mendoza, P. C., Valadez-Blanco, R., & Ponce-Alquicira, E. (2024). Antimicrobial peptides from lactic acid bacteria as a hurdle technology component for food preservation: Applications and safety considerations. *Antimicrobial peptides from lactic acid bacteria: Diversity, biosynthesis and applications*, 339-368.

Sánchez, I. C., Vélez, J. R. C., & Arias, D. G. (2020). Bacteriocinas: visión básica y aplicada. *Alimentos Ciencia e Ingeniería*, 27(2), 7-33.

Santos, J. C., Sousa, R. C., Otoni, C. G., Moraes, A. R., Souza, V. G., Medeiros, E. A., ... & Soares, N. F. (2018). Nisin and other antimicrobial peptides: Production, mechanisms of action, and application in active food packaging. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 48, 179-194.

Saravanan, D., & Mohammed Al-Kassim, H. (2015). A review of potential anticancers from antimicrobial

peptides. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(4), 19-26.

Savini, F., Loffredo, M. R., Troiano, C., Bobone, S., Malanovic, N., Eichmann, T. O., ... Stella, L. (2020). Binding of an antimicrobial peptide to bacterial cells: Interaction with different species, strains and cellular components. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*, 1862(8), 183291.

Schagen, S. K. (2017). Topical peptide treatments with effective anti-aging results. *Cosmetics*, 4(2), 16.

Secara, O. M., & Sasu, D. V. (2013). The impact of globalization in the industry of cosmetics. *Annals of Faculty of Economics*, 1(2), 681-691.

Shaikh, N., Hoberman, A., Shope, T. R., Jeong, J. H., Kurs-Lasky, M., Martin, J. M., ... & Wald, E. R. (2023). Identifying children likely to benefit from antibiotics for acute sinusitis: a randomized clinical trial. *Jama*, 330(4), 349-358.

Shwaiki, L. N., Arendt, E. K., & Lynch, K. M. (2020). Study on the characterisation and application of synthetic peptide Snakin-1 derived from potato tubers—Action against food spoilage yeast. *Food Control*, 118, 107362.

Silveira, R. F., Roque-Borda, C. A., & Vicente, E. F. (2021). Antimicrobial peptides as a feed additive alternative to animal production, food safety and public health implications: An overview. *Animal Nutrition*, 7(3), 896-904.

Sobrino-López, A., & Martín-Belloso, O. (2008). Use of nisin and other bacteriocins for preservation of dairy products. *International Dairy Journal*, 18(4), 329-343.

Statista (2024). *Revenue of the Cosmetics Industry Worldwide 2018–2028*. Retrived June 2, 2024, from <https://www.statista.com/forecasts/1272313/worldwide-revenue-cosmetics-market-by-segment>.

Stevenson, C. L. (2009). Advances in peptide pharmaceuticals. *Current pharmaceutical biotechnology*, 10(1), 122-137.

Suchi, S. A., Nam, K. B., Kim, Y. K., Tarek, H., & Yoo, J. C. (2023). A novel antimicrobial peptide YS12 isolated from *Bacillus velezensis* CBSYS12 exerts anti-biofilm properties against drug-resistant bacteria. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 46(6), 813-828.

Szymczak, P., Możejko, M., Grzegorzec, T., Jurczak, R., Bauer, M., Neubauer, D., ... & Szczurek, E. (2023). Discovering highly potent antimicrobial peptides with deep generative model HydrAMP. *nature communications*, 14(1), 1453.

Tanhaiean, A., Azghandi, M., Razmyar, J., Mohammadi, E., & Sekhavati, M. H. (2018). Recombinant production of a chimeric antimicrobial peptide in *E. coli* and assessment of its activity against some avian clinically isolated pathogens. *Microbial pathogenesis*, 122, 73-78.

Terras, F. R., Eggermont, K., Kovaleva, V., Raikhel, N. V., Osborn, R. W., Kester, A., ... & Vanderleyden, J. (1995). Small cysteine-rich antifungal proteins from radish: their role in host defense. *The plant cell*, 7(5), 573-588.

Thakur, A., Sharma, A., Alajangi, H. K., Jaiswal, P. K., Lim, Y. B., Singh, G., & Barnwal, R. P. (2022). In pursuit of next-generation therapeutics: antimicrobial peptides against superbugs, their sources, mechanism of action, nanotechnology-based delivery, and clinical applications. *International journal of biological macromolecules*, 218, 135-156.

Thakore, Y. (2006). The biopesticide market for global agricultural use. *Industrial Biotechnology*, 2(3), 194-208.

Thery, T., Lynch, K. M., & Arendt, E. K. (2019). Natural antifungal peptides/proteins as model for novel food preservatives. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 18(5), 1327-1360.

Thery, T., Tharappel, J. C., Kraszewska, J., Beckett, M., Bond, U., & Arendt, E. K. (2016). Antifungal activity of a synthetic human β -defensin 3 and potential applications in cereal-based products. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 38, 160-168.

Thomas, L. V., Ingram, R. E., Bevis, H. E., Davies, E. A., Milne, C. F., & Delves-Broughton, J. (2002). Effective use of nisin to control *Bacillus* and *Clostridium* spoilage of a pasteurized mashed potato product. *Journal of food protection*, 65(10), 1580-1585.

Tian, C., Zhao, N., Yang, L., Lin, F., Cai, R., Zhang, Y., ... & Guo, G. (2024). The antibacterial activity and mechanism of a novel peptide MR-22 against multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1334378.

Tonk, M., Ružek, D., & Vilcinskas, A. (2021). Compelling evidence for the activity of antiviral peptides against SARS-CoV-2. *Viruses*, 13(5), 912.

Toral, L., Rodríguez, M., Béjar, V., & Sampedro, I. (2018). Antifungal activity of lipopeptides from *Bacillus* XT1 CECT 8661 against *Botrytis cinerea*. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1315.

Tran, E., Robbins, P. F., Lu, Y. C., Prickett, T. D., Gartner, J. J., Jia, L., ... & Rosenberg, S. A. (2016). T-cell transfer therapy targeting mutant KRAS in cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(23), 2255-2262.

Uter, W., Yazar, K., Kratz, E. M., Mildau, G., & Liden, C. (2014). Coupled exposure to ingredients of cosmetic products: II. Preservatives. *Contact Dermatitis*, 70(4), 219-226.

Vetchinkina, E. M., Komakhina, V. V., Vysotskii, D. A., Zaitsev, D. V., Smirnov, A. N., Babakov, A. V., & Komakhin, R. A. (2016). Expression of plant antimicrobial peptide pro-SmAMP2 gene increases resistance of transgenic potato plants to *Alternaria* and *Fusarium* pathogens. *Russian Journal of Genetics*, 52(9), 939–951.

Velazquez-Meza, M. E., Galarde-López, M., Carrillo-Quiróz, B., & Alpuche-Aranda, C. M. (2022). Antimicrobial resistance: one health approach. *Veterinary world*, 15(3), 743.

Venkatesan, J., Anil, S., Kim, S. K., & Shim, M. S. (2017). Marine fish proteins and peptides for cosmeceuticals: A review. *Marine drugs*, 15(5), 143.

Vilas Boas, L. C. P., Campos, M. L., Berlanda, R. L. A., de Carvalho Neves, N., & Franco, O. L. (2019). Antiviral peptides as promising therapeutic drugs. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(18), 3525-3542.

Wei, Y., Wu, J., Chen, Y., Fan, K., Yu, X., Li, X., ... & PL-5 Investigators. (2023). Efficacy and safety of PL-5 (peceleganan) spray for wound infections: A phase IIb randomized clinical trial.

Wu, J., Zang, M., Wang, S., Zhao, B., Bai, J., Xu, C., ... & Qiao, X. (2023). Nisin: From a structural and meat preservation perspective. *Food Microbiology*, 111, 104207.

World Health Organization. (1999). *High-dose irradiation: wholesomeness of food irradiated with doses above 10 kGy* (Vol. 890). World Health Organization.

Yang, J., Zhang, J., Feng, Z., & Ma, Y. (2024). The role and mechanisms of antimicrobial peptides in overcoming multidrug-resistant bacteria. *Molecules*, 30(1), 128.

Yoo, J. H., Ho, S., Tran, D. H. Y., Cheng, M., Bakirtzi, K., Kubota, Y., ... & Koon, H. W. (2015). Antifibrogenic effects of the antimicrobial peptide cathelicidin in murine colitis-associated fibrosis. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 1(1), 55-74.

Yu, H. H., Wu, L. Y., Hsu, P. L., Lee, C. W., & Su, B. C. (2024). Marine antimicrobial peptide epinecidin-1 inhibits proliferation induced by lipoteichoic acid and causes cell death in non-small cell lung cancer cells via mitochondria damage. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 16(5), 1724-1733.

Zaller, J. G. (2020). Daily poison. *Pesticides—An Underestimated Danger*; Springer Nature: Cham, Switzerland, 315.

Zare-Zardini, H., & Seyedjavadi, S. S. (2025). Potential application of Healitide-GP1, a novel antibacterial peptide, in wound healing: in vitro studies. *Scientific Reports*, 15(1), 31078.

Zavascki, A. P., Goldani, L. Z., Li, J., & Nation, R. L. (2007). Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 60(6), 1206-1215.

Zhang, Q. Y., Yan, Z. B., Meng, Y. M., Hong, X. Y., Shao, G., Ma, J. J., ... & Fu, C. Y. (2021). Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential. *Military Medical Research*, 8(1), 48.

Zhang, W., Wang, X., Zhao, L., Gu, Y., Chen, Y., Liu, N., ... & Cui, S. (2023). Effect of leave-on cosmetic antimicrobial preservatives on healthy skin resident *Staphylococcus epidermidis*. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 22(7), 2115-2121.

Zhang, X., Zhao, Q., Wen, L., Wu, C., Yao, Z., Yan, Z., ... & Xie, Q. (2021). The effect of the antimicrobial peptide plectasin on the growth performance, intestinal health, and immune function of yellow-feathered chickens. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 688611.

Zha, G. F., Preetham, H. D., Rangappa, S., Kumar, K. S. S., Girish, Y. R., Rakesh, K. P., ... Rangappa, K. S. (2021). Benzimidazole analogues as efficient arsenals in war against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and its SAR studies. *Bioorganic Chemistry*, 115, 10517.

Zhao, X., & Lacasse, P. (2008). Mammary tissue damage during bovine mastitis: causes and control. *Journal of animal science*, 86(suppl_13), 57-65.

BÖLÜM 5

BÖLÜM I

ENTEROBACTERIACEAE ÜYELERİ İÇİN İYİ ÜRETİM UYGULAMALARI VE İYİ HİJYEN UYGULAMALARI VE ESCHERICHIA COLI

Muhsin AYDIN¹

Birgül YELİMLİBAĞ²

Giriş

Mikrobiyal enfeksiyonların insidansındaki artış, antimikrobiyal ajan kullanımını tetikleyerek bakterilerde bu ajanlara karşı direnç mekanizmalarının gelişmesine neden olmuştur (Tanwar & ark., 2014: 541340). Bu direnç mekanizmalarının temelinde, antibakteriyel ajanların oluşturduğu seleksiyon baskısı yatmaktadır (Schwartz & ark., 2003; Tenover, 2006:S3). Antimikrobiyal direncin

¹ Prof. Dr., Adıyaman Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Adıyaman/Türkiye, Orcid: 0000-0002-1204-1163, m.aydin@adiyaman.edu.tr

² Yüksek Biyolog, Adıyaman Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Biyoloji Bölümü, Adıyaman/Türkiye, Orcid: 0000-0002-4627-4547, birgul44444@gmail.com

ortaya çıkışı ve hızla yayılması, standart tedavi yöntemlerinin etkisizleşmesine yol açmış ve bu durum, küresel bir halk sağlığı problemi olarak dikkat çekmiştir (Tanwar & ark., 2014: 541340).

1940’larda antibiyotiklerin patojen bakterilere karşı kullanılmaya başlanması, bakteriyel direnç mekanizmalarının gelişimini tetiklemiş ve kullanılan antibiyotik çeşitliliğinin artmasıyla bu mekanizmalar giderek daha karmaşık bir hal almıştır (Tenover, 2006:S3). *Enterobacteriaceae* ailesine mensup bakteriler, bu sürecin önemli bir parçası olmuş; özellikle gıda üretimi, işleme ve dağıtım süreçlerinde yetersiz hijyen ve iyi üretim uygulamalarının eksikliği, dirençli suşların yayılımını hızlandırmıştır. Bu nedenle, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) ve İyi Hijyen Uygulamaları (GHP), *Enterobacteriaceae* üyeleriyle ilişkili mikrobiyal risklerin azaltılmasında kritik öneme sahiptir.

1. *Enterobacteriaceae*

Üyeleri basil görünümlü, spor oluşturmayan, fakültatif anaerob solunum yapan, şeker fermantasyonu ile laktik asit üreten, nitratın nitrite indirgenmesinde görev alan, Gram ve oksidaz negatif, katalaz pozitif özelliklere sahip insan, hayvan ya da bitkilerde patojen bakterilerinin büyük bölümünü barındıran geniş bir bakteri ailesidir. 22 cinsinde tek tür, 7 cinsinde ise 10’dan fazla tür bulunduran 51 cins ve 238 türe (2014’e kadar tespit edilen) sahip bir ailedir (Octavia & Lan, 2014:225).

1.1. *Enterobacteriaceae* üyeleri iyi üretim uygulamaları ve iyi hijyen uygulamaları (GMP/GHP)

Enterobacteriaceae üyeleri Good Manufacturing Practice/ Good Hygiene Practice (GMP/GHP) gibi gıdada önleyici ön koşul tedbirlerinin incelenmesinde gıda üreticileri tarafından genellikle tercih edilen hijyen göstergeleri olarak kabul edilip kullanılırlar. Tehlike Analizleri ve Kritik Kontrol Noktaları sistemi tarafından gıda ürününün tüketiciye sunuluncaya kadar olan sürecinde önemli tehlike unsurları olarak görülmediğinden spesifik kontrol önlemleri belirlenmezken; *Salmonella* gibi önemli tehditlere karşı oluşturulan kontrol önlemleri, bu ailenin diğer üyeleri içinde etkili ve uygulama bakımından uygun kontrol önlemleridir.

Enterobacteriaceae üyelerinin gıdalarda düşük oranlarda varlığı gıda güvenliği için risk olarak görülmez; bu nedenle *Enterobacteriaceae* üyeleri için özel kontrol önlemlerinin oluşturulmasına bazı gruplar (prematüre bebekler ve bebek mamaları) hariç olmak üzere sıklıkla rastlanmaz (Cordier, 2006; Hassan & ark., 2023: 32). Ancak, çiğ süt gibi hayvansal ürünlerde antibiyotiklere dirençli *E. coli* suşlarının tespiti, bu ürünlerin işlenmeden tüketiminin ve üretim hijyeninin halk sağlığı açısından taşıdığı riski ortaya koymaktadır (Kürekci & ark., 2021: e12881).

İndikatör organizmalar denilen canlılar, gıdaların üretimi ve kontrol sistemlerinin güvenliğinin mikrobiyal değerlendirilmesinde kullanılmaktadırlar. Bu organizmalar belirlenen sayısal değerlerin üzerinde görüldüğünde; üründe yetersiz işlemeyi, hammadde kalitesini ve benzer ekolojik koşulları tercih eden patojenlerin oluşum olasılığını gösteren belirteç olarak görev yaparlar. Gıda kalitesi ve gıda güvenliğinin göstergesi olarak kullanılan indikatör organizmalar arasında *Enterobacteriaceae* üyeleri de yer almaktadır. *Enterobacteriaceae* üyeleri; işlem görmüş gıdalarda temas yüzeylerini değerlendirmek ve oluşabilecek kontaminasyona sebep olan kaynak tespitinde etkili olan yöntemler arasında yer almaktadır. Bu aile üyeleri ayrıca indikatör organizmalar arasında yer alan koliformlardan sanitasyon göstergesinde daha güçlü bir role sahiptir. Bu gücün oluşumunu indikatör organizmalarda aranan çevre koşullarına direncin koliformlardan daha yüksek olması oluşturmaktadır (Halkman & Halkman, 2014:358).

Gıda üretim zincirinin her aşamasında hijyen ve üretim standartlarının sağlanması, *Enterobacteriaceae* gibi fırsatçı patojenlerin çoğalmasının ve yayılmasının önlenmesinde önemlidir. GMP uygulamaları, hammaddeden son ürüne kadar olan süreçte ekipman, personel hijyeni, çevresel koşullar ve üretim protokolü gibi temel unsurları kapsar (Onbaşı & Çınar, 2021:1313). GHP ise temizlik, sanitasyon, haşere kontrolü ve personel eğitimi gibi hijyenik koşulların sağlanmasını hedeflemektedir. Bu uygulamalar, HACCP sisteminde kritik kontrol noktalarının belirlenmesinde temel alınır. *Enterobacteriaceae* varlığı, genellikle sanitasyon yetersizliklerinin ve çevresel kontaminasyonun göstergesi olarak

kabul edilmekte ve bu durum, üretim hatlarının yeniden değerlendirilmesini gerektirebilmektedir (Nurye & Berhe, 2023).

GMP ve GHP uygulamalarının sürdürülebilirliği, yalnızca teknik önlemlerle değil, aynı zamanda insan faktörüyle de doğrudan ilişkilidir. Üretim hattında görevli personelin hijyen bilinci, bu bakterilerin bulaşma riskini azaltmada kritik rol oynar. Bu nedenle, düzenli eğitim programları, güncel mikrobiyolojik riskler ve hijyen protokollerine dair bilgilendirmeler içermelidir. Ayrıca, denetim mekanizmalarıyla bu uygulamaların etkinliği sürekli kontrol edilmeli ve gerekirse düzeltici önlemler devreye sokulmalıdır (Disanto & ark., 2021: 8453). Kalite güvence ekiplerinin mikrobiyolojik izleme planları çerçevesinde, *Enterobacteriaceae* üyelerinin izlenmesi, erken uyarı sistemi olarak işlev görmektedir.

1.2. *Escherichia coli*

1885 yılında pediatrist ve bakteriyolog Theodor Escherich tarafından yeni doğmuş bebeklerin mekonyumlarından izole edilen, 1 ila 5 µ boyunda, yaklaşık 0.3-0.4 µ enindeki küçük çubuk görümlü bakteriler *Bacterium coli commune* diye isimlendirilmiştir (Escherich, 1885, 1988: 1220).

Mikrobiyal bağırsak hastalıkları üzerine yapılan incelemelerin diğer bulaşıcı hastalıklara kıyasla yetersiz kalması ve yeni doğan bebeklerde bağırsak enfeksiyonu kaynaklı ölümlerin yoğunluğu, mikrobiyal bağırsak hastalıklarının patolojisi ve tedavisine yönelik çalışmalara T. Escherich'in yönelmesini sağlamıştır. Bu yolla inceleme materyali olarak kullanılan yenidoğan mekonyumu ile sadece sütle beslenen bebek dışkısı kullanılması diğer bağırsak hastalıklarına nazaran en ölümcül etkiye sahip olan bu hastalığın yetişkinlerdeki daha karmaşık olan sürecinin gelişimsel adımlarının anlaşılmasında ön koşulu oluşturacaktır (Escherich, 1885:515).

Daha önce yapılan bir çalışmada, hazırlanan 27 saatlik mekonyum preparatında ve sadece sütle beslenen 2 aylık bebek dışkısında bazı bakterilerin sayısal olarak daha yoğun olarak görüldüğü belirlenmişti. Bu bakterilerin agar ve kan serumu üzerinde sıvılaşmayan koloniler oluşturduğu yapılan kültürleme

alışmaları ile anlaşılmıştır. Anilin boylarla hızlıca boyanan bu bakterilerin Gram boyası ile (Potasyum iyodür ve alkolle) muameleden sonra hızla renklerini kaybettikleri görölmüştür. Glukoz bulunan ortamlarda fermentasyon gerçekleştiren ve asit üretimi ile sütün pıhtılaşmasını sağlayan bu bakteriler *Bacterium coli commune* ismiyle anılmıştır (Escherich, 1885:515). Kolonda bulunduğu için *Bacterium coli* ismi verilen bakteriler hareketleri ve şekillerine göre erken prokaryotik sınıflandırmada bir cinse yerleştirilirken, daha sonra Ernst Haeckel'in bakteri sınıflandırmasına göre Monera alemi içinde yer almıştır (Al-Helwany & ark., 2017: 13). *Bacterium coli commune* Escherich, 19. yy'da yapılan incelemeler ile Tifüs basiline çok benzeyen ve ilgili yüzyıl için mevcut bakteriyolojik araştırma araçları ile bireysel bileşenleri kesin olarak tespit edilememiş kollektif bir türdür. *Escherichia* cinsi sınıflandırma için yeterli tanımlayıcı veriyi bulundurmayanların devre dışı bırakılması halinde birçok üyesi bulunan geniş bir tür grubuna sahiptir. Eberthae'nin tanımlamasına göre sütü pıhtılaştırma ve laktoz ve glukozu tamamen fermente etme özelliğine sahip bu cinsin üyelerinden 1886 yılında Escherich tarafından tespit edilen *Bacterium coli commune* ismiyle anılan tür, 1919'da *Escherichia coli* olarak Castellani ve Chalmers tarafından adlandırılmıştır ("Etymologia", 2015: 1310). *B. coli* grubu bakterilerilerden oluşan 4 grubun ikisi Escherich tarafından adlandırılmış olan *B. coli communis* ve *B. coli aerogenes*'dir. *B. coli* grubu bakteriler; fermentasyon ile dekstrozu ve laktozdan gaz üreten, spor oluşturmayan, fakültatif anaerob olan, küt uçları ile kısa çubuk görünümlü, eskülin ile pozitif sonuç verme özelliklerini barındırırlar. Jelatin ve agar üzerinde farklı sıcaklıklarda (20  C ve 37  C'de) gelişen, jelatin üzerinde gelişiminde 14 gün süreyle sıvılaşma yapmayan su ve süt için fekal kontaminasyon göstergesi olan bakterilerdir (Jackson, 1911:930). Escherich bakterisinin (*B. coli*'nin) isimlendirilmesinde Escherich ve Pfaundler arasında farklılık gözlenmektedir. Araştırmacıların bakteriler üzerine yapılan incelemelerinde Escherich çalışmanın klinik bölümünde *Bacterium coli commune*'den bahsederken, Pfaundler yazısının fizyolojik bölümünde *B. coli*'den bahseder, fakat *B. coli commune*'den bahsetmez. Escherich'in derlemede commune takısını kullanması

bakterilerin yetişkinler kadar çocuklarda da yaygın görülmesine atfetmesi kaynaklıdır.

Bakterinin; Kılavuz dizininde *E. coli* olarak tanımlanmasında gözlenen referans sayısı (birkaç tane), *Bacterium coli* olarak tanımlanmasında gözlenen referans sayısından azdır ve bunlar birbiri ile örtüşmez. *Escherichia* ismi “Bergey's Manual of Determinative Microbiology”'nın ilk baskısında 22 farklı bakteri türü için kullanılarak yaygın bir kullanıma sahiptir. Sonraki baskılarda bu sayı değişkenlik göstererek Bergey'in 5. baskısında detaylı bir düzenleme ile *Escherichia* isimli bakterilerin *Enterobacteriaceae* ailesi içinde Cins I altında yer alması sağlanmıştır (Friedmann, 2006:133).

1.3. *E. coli* genel özellikleri

E. coli; fakültatif anaerob solunum yapan, gram negatif özelliğe sahip çubuk görünümlü bir bakteri olup *Enterobacteriaceae* ailesine mensuptur (Hassan & Frank, 2011:447). Düz yuvarlak uçları arasında 2,0–6,0 µm uzunluğa sahip düz, silindirik görümlü, 1,1 ile 1,5 µm çapa sahip bir bakteridir. Tek tek ya da çiftler halinde bulunan bakteri ya hareketsizdir ya da peritriköz kamçılarla hareket ederler. Bazı bakterilerde yalnızca tek kamçı bulunurken, *E. coli* birden fazla kamçıya sahip olup bunlar hücre yüzeyine dağılmış halde bulunur. *E. coli*'de bulunan hücre yüzeyine dağılmış bu çok sayıda kamçının saat yönünün tersine yaptığı hareketle yüzme davranışı gösterirken; tek bir kamçının ya da çok sayıdaki kamçının koordineli saat yönünde dönüşü yuvarlama hareketine neden olur ve yüzmeyi durdurur (Mears & ark., 2014: e01916).

E. coli'nin laboratuvar ortamında ilk kolonizasyon tespitinin yapıldığı bir asır öncesinden itibaren doğal yaşam alanının insan ve hayvanların kalın bağırsakları olduğu bilinmektedir Mears & ark., 2014: e01916). Sağlıklı bireylerin bağırsağında yer alan mikrobiyota üyelerinin hem kendileri hem de konak bu birliktelikten fayda gördüğü simbiyotik bir ilişki içinde yer alırlar. Simbiyotik birlikteliğin başlangıcı yaşamın erken dönemleri denilen bebekliğin ilk aşamalarında gerçekleşir. Bu birlikteliğin öncülerini *Enterobacteria*, *Staphylococcus* ve *Streptococcus* cinsi üyeleri gibi

aerob solunum tercih edenlerin oluşturduğu bunları *Eurobacteria* ve *Clostridia* cinsi üyeleri gibi anaerobların önceki çalışmalarla tutarlı bir şekilde takip ettiği görülmüştür (Palmer & ark., 2007: e177. Öncelikle aerob bakterilerin çoğalmasını *E. coli* gibi fakültatif anaeroblar takip ederek ortam oksijen seviyesini hızla düşürüp anaerob bakteri kolonizasyonu için uygun ortam oluştururlar (Friedman & ark., 2018: 4170). Fakültatif anaerob olan *E. coli* ortamdaki değişime bağlı olarak hem aerob hem de anaerob koşullarda yaşama özelliği göstermektedir. Değişen ortam koşullarına adaptasyon için farklı mekanizmalar devreye girer. Oksijenin bulunduğu koşullarda fermentasyonla ilgili gen düzenlemesi azalırken oksijenli solunumla ilgili genlerin düzenlemesi artar. Oksijensiz koşullardan oksijen bulunan ortamlara geçişin sağlandığı durumlarda bakteri genomunun %20'den fazlasının çalışması düzenlenerek gerekli enzimatik basamaklar aktifleştirilir ya da pasifleştirilmektedir von Wulffen & ark., 2016: e0158711). Ortamın oksijen seviyesine bağlı olarak ATP sentez üretim yolu değişmektedir (Smith & Neidhardt, 1983:336). Oksijen varlığında *E. coli*'de fosforilasyon sürecine giriş basamağına göre üretilen enerji değişmekle birlikte 1 mol glikozdan maksimum 26 mol ATP üretimi sağlanmaktadır Kaleta & ark., 2013: 1105). Solunum tepkimelerinde görevli elektron alıcılarının yer alması durumunda substrat düzeyinde fosforilasyonla enerji üretimi karma bir asit fermentasyonu ile gerçekleşir. Molekül başına 2 ya da 3 mol ATP'nin üretildiği bu mekanizmada; etil alkol, laktik asit, süksinik asit, asetat, formaldehit, karbondioksit, hidrojen gibi oksidasyon süreci son ürünleri ortaya çıkar (Gunsalus & Park, 1994:437). Enerji verimi yüksek olmasına rağmen oksijenli solunumda üretilen reaktif oksijen türleri (ROS) nedeni ile spontan mutasyonların görülmektedir. Oksijen yokluğuna bağlı olarak gerçekleşen anaerobik solunum ve fermentasyonda üretilen ROS miktarı, oksijenli solunumdan azdır; fakat gerçekleşen spontan mutasyon sayısı daha fazladır. Aerobik solunum yapan *E. coli* için genomik yapısal varyasyonlar haricinde gözlenen mutasyon sayısı her genom için tahminen 1×10^{-3} kadardır (Lee & ark., 2012: E2774).

E. coli enerji elde etmek için karbon kaynağı olarak organik bileşikleri tercih eden bir kemoorganotropik (kemoheterotrofik) bakteridir (Stender & ark., 2001: 142). Karbon kaynağı olarak karışım halinde ya da tek başına bir organik bileşik üzerinde (şeker ya da aminoasit) çoğalabilen *E. coli* glikoz üzerinde diğer kaynaklara nazaran çok daha hızlı büyüme eğilimi gösterir. Bu eğilim 37 °C’de 50 dakika gibi bir hızla gerçekleşirken kaynağın değişimi sürecin saatler sürmesine neden olmaktadır (Hjort & ark., 2024: 372). Tiamin aminoasiti gibi tek okzotrofik gereksinime sahip suşlarının yanında ortamda tek çeşit aminoasit varlığı (valin, lizin, sistein gibi) ile büyümeleri inhibisyona uğrayan suşları da mevcuttur. Asidik ve bazik Ph değerlerinde (5.5-8) çoğalabilen suşlara sahip olan bakteri en iyi 37 ile 42 °C sıcaklıklarda çoğalım göstermektedir (Imhoff, 2005:587).

Gram boyası ile boyandığında negatif özellik gösteren bakteri, sitokrom oksidaz eksikliğinden dolayı elektron transfer sisteminde başka yollar kullanarak elektron taşınımı yapmaktadır (Meier-Kolthoff & ark., 2014: 2).

1.4. *E. coli* genomu

Bakteriyal genomlarda gözlenen çeşitliliğin altında yatan lateral gen transferi (LGT) ile genetik unsur çeşitliliği artmıştır. Bazı bakterilerde LGT yoluyla genomun %25’lik bölümünün evrimsel süreç içinde aktarılmış olduğu düşünülmektedir. Bakterilerden *E. coli* içinde gözlenen çeşitlenmenin oluşumunda izlenen evrimsel yolların farklılaştığı ve tek bir hücredeki genetik materyaldeki gen sayısının pan genomuna oranının yaklaşık 1/9 şeklinde olması bu çeşitlenmenin boyutunu göstermesi açısından etkileyicidir (Stokes & Gillings, 2011:790). *E. coli* genomu farklı izolatlarında; yaklaşık 1000 ila 2000’i kolonizasyonda görev alan ya da virülans faktörü olan gen ile 3000 kadarı izolatlar arasında transfer edilen gen olmak üzere 4000-5000 kadar gene sahiptirler (Poirel & ark., 2018).

İnsan bağırsağının bir koloni oluşturunca üyesi olarak bulunan *E. coli*’nin genomu üzerine yapılan çalışmalar, bu bakterinin aynı zamanda patojen olma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. *E. coli*’de gözlenen evrimsel değişimin atasal aktarımdan ziyade

horizontal gen transferi (HGT) yoluyla gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Evrimsel süreçte gözlenen rekombinasyonlarda uzun süreçli etki HGT ile gerçekleşirken, dizi kaynaklı evrimsel değişimde HGT oranının mutasyona oranı bilinmemektedir (Frazo & ark., 2019: 17906). Ortam değişikliğine bağlı olarak gerçekleşen *E. coli*'deki genomik plastisite; suşlardan bazılarını gastrointestinal sistemde kommensal bir pozisyona sokarken, bazılarını ise oluşan virlans ile bağlantılı gen (VAG) kombinasyonları nedeni ile bağırsak i ve dışı patojenleri haline sokmaktadır (Jarocki & ark., 2019; Tenaillon & ark., 2010: 207). *E. coli* izolatlarındaki farklılık aynı konağı tercih eden kommensal ve patojen formlarının pan genomlarında da belirgin gözlenmektedir. Çekirdek, yumuşak çekirdek, kabuk ve bulut gen sayılarına yansımaktadır. Örneğin; sığırlardan elde edilen kommensal *E. coli* izolatları pan genom toplamı (20.042 gen), Klinik Mastitis ile ilişikli *E. coli* (MPEC) izolatlarının pan genom toplamlarından (17.532) fazladır. Kommensal pan genomdaki en büyük payı; 14.965 gen ile tek bir suşa ya da suşun alt gruplarında gözlenen bulut pan genomu oluştururken, bunu 3538 gen ile ekirdek-Yumuşak ekirdek pan genomu ve 1539 gen ile kabuk genomu takip eder. Sığır MPEC izolatlarındaki toplam pan genomu 12503 gen ile bulut pan genomu; 3391 gen ile bir türün tamamında ya da tamamına yakınında gözlenen çekirdek pan genomu ile %99-95'inde gözlenen Yumuşak ekirdek pan genomu; 1638 gen ile türün %15-95'inde gözlenen kabuk pan genomu oluşturur (Jung & ark., 2021: 000597). Genom plastisitesinin yüksekliği nedeniyle *E. coli* suş çeşitliliği artmıştır. Bu artışta düzenli olarak kazanılıp, kaybedilen genler de görev almaktadır. Antimikrobiyal direnç geni (AMR) ile Virlans genlerinin (VAG) kazanılması patojen ye sayısını artırmaktadır. AMR ve VAG'lerin aktarımı HGT'nde görev alan başta plazmitler olmak üzere Mobil Genetik elemanlar (MGE) yoluyla gerçekleşir. İşlenmiş gıdalardan izole edilen suşlarda bu MGE'ler aracılığıyla taşınan çoklu direnç gen profilleri, gıda güvenliği açısından ciddi bir risk oluşurmaktadır (Sayđı & Aydın, 2025: 300).

Sonuç olarak *E. coli*; AMR ve VAG kazanımı, zengin gen havuzu, genomik plastiste yüksekliği, ekolojik nişler arasındaki

değişim ve geniş ekosistem yayılımı nedeniyle zengin bir gen deposuna sahiptir (Horesh & ark., 2021: 000499). Gıda ve klinik örneklerden izole edilen suşlar arasında genetik benzerlikler ve ortak direnç kasetlerinin bulunması, bu gen havuzunun insan, hayvan ve çevre arayüzlerinde ne kadar aktif bir şekilde paylaşıldığının bir göstergesidir (Yelimlibaş & Aydın, 2023).

1.5. *E. coli* patotipleri

Kommensal olarak bağırsaklarda bulunan izolatların yanında bakteriyemiye, idrar yolu enfeksiyonlarına, yeni doğan menenjitine (insan ve hayvanlarda) bakteriyal çeşitli ishal türlerinin oluşumunda baş rolü üstlenen patojenik tiplerine rastlanmaktadır (Mead & ark., 1999: 607). Patovar ya da patotip diye adlandırılan bu patojenik varyantlar öncelikle enfeksiyon organlarına göre intestinal *E. coli* ve Ekstraintestinal *E. coli* (ExPEC) diye ikiye ayrılmakta olup bunların tanımlanması fenotipik ve moleküler belirteçlerin tespitine dayanmaktadır (Horesh & ark., 2021: 000499). Patojenik bakterilerin kommensallerden ayrılmasını sağlayan; çeşitli virülans genlerinin oluşturduğu özellikleri (pilus ya da pilus dışı yapışma elemanları ve kolonizasyon, konak hücre içine giriş mekanizmaları, toksin salgılama, konak hücrede koful içinde ya da sitoplazmada saklanma, konak hücrenin bağışıklık elemanları olan enzimleri devre dışı bırakma, demir şelatı oluşturma gibi) bulunmaktadır (Finlay & Falkow, 1997:136). Sahip olunan virülans genler ve uygunluk genleri 1×10^6 baz çiftlik bir artışa neden olarak patojenlerin kommensallerden ayrılmasını sağlar. Patojenik varyantlar arasındaki çeşitlilik; tüm örneklerde bulunan korunmuş çekirdek gen seti diye adlandırılan yaklaşık 1700 homolog gen kümesinden (HGC) ayrılan esnek gen seti denilen genlerin kazanılması ya da kaybıyla gerçekleşir (Croxen & ark., 2013: 822; Kaas & ark., 2012: 577). Esnek gen setindeki virülans genler; çeşitli mobil genetik elemanların (MGE) (plazmit, transpozon, bakteriyofaj, ikame dizileri) konjugasyon, transdüksiyon ve translasyon gibi transfer mekanizmaları ile konak genoma kaynak olarak ya da bağımsız kopyalanma ile yayılım özelliğindedir (Croxen & ark., 2013: 822).

Gastrointestinal enfeksiyonlara neden olan Diyarejenik patotipler 7 alt grupta yer alır. Bunlar; enteroagregatif *E. coli* (EAEC), enterohemorajik *E. coli* (EHEC), enteroinvaziv *E. coli* (EIEC), enteropatojenik *E. coli* (EPEC), enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), yapışık invaziv *E. coli* (AIEC) ve yaygın yapışık *E. coli* (DAEC)'dir (Horesh & ark., 2021: 000499).

ExPEC suşları; sepsisemiye neden olanlar (SEPEC), üropatojenik *E. coli* (UPEC = üriner sistemi enfekte edenler) ve neonatal menenjitte neden olan *E. coli* (NMEC) olmak üzere 3 grup patotip altında yer alırlar (Chapman & ark., 2006: 4782).

1.5.1. Enteroagregatif *E. coli* (EAEC)

1985 yılında insan epidermoid lariks karsinom hücrelerine (HEp-2) toplu şekilde yapışması ile tanımlaması yapılan ve alınan bağırsak örneklerinde hem ileum hem kolon üzerinde yapışma gösterdiği tespit edilen bir patojendir. Enteropatojenik ve yaygın yapışık patotiplerden yapışma özelliği bakımından ayırt edilmektedir (Harrington & ark., 2006: 12). 2 yaş altı çocuklarda, HIV virüsü taşıyan bireylerde, seyahat eden gezginlerde gözlenen; hafif ateş, kısmen ishal ve mukuslu dışkı oluşumuna neden olan bir patotiptir (Seed, 2020:1511). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde gözlenen bu patotipin; kalıcı ishal, yetersiz beslenme ve büyüme geriliği ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Boisen & ark., 2013: 247).

EAEC suşlarının patojen ve patojen olmayan suşlarının bulunduğu ve bunlar arasındaki farkın anlaşılmasında öneriler arasında yer alan patojenite oluşum basamaklarının gözlenmesidir (Boisen & ark., 2013: 247). EAEC'nin patojenite oluşumunun mukusal yüzeye yapışma ile başlayıp, kript açıklıklarındaki genişleme, mikrovilluslarda vezikül oluşumu ve boy kısalması, epitel hücreye giriş, hemorojenik nekroz ve mukozal toksisite oluşumu, inflamatuvar tepki ile sonuçlandığı tahmin edilmektedir (Hicks & ark., 1996: 4751).

EAEC'lerin konağa yapışmasında görevli olan plazmit kaynaklı (AAF/I ve AAF/II) farklı pilusların olduğu, bunun yanında pilusa sahip olmayan farklı adezinler bulunduran tiplerinin de bulunduğu yapılan çalışmalar ile tespit edilmiştir (Czeczulin & ark.,

1997: 4135). Virölans faktörü olarak görev alan yapışma fimbrialarından tespit edilen 4 varyantı plazmit kaynaklı (pAA)'dır ve 4 gen (*aggA*=AAF/I, *aafA*=AAF/II, *agg3A*=AAF/III, *agg4A*=AAF/IV) tarafından kodlanmaktadır (Boisen, Struve, Scheutz, Krogfelt, & Nataro, 2008). EAEC izolatlarında; AAF/I fimbriyası görülme oranı (%31), AAF/II fimbriyasının görülme oranından (%12) fazladır (Elias & ark., 1999: 597).

EAEC'nin suşlarının tanımlanmasında kullanılan virölans faktörlerinin (Agregatif yapışma fimbriaları (AAF), dispersin, dispersin translokator Aat ve Aai Tip IV sekresyon sistemi) ekspresyonunda görevli olan transkripsiyon faktörü AggR regülondur. Yapılan Ters transkripsiyon Polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) ve mikrodizileme gibi moleküler yöntemlerle incelenen AggR regülunun önceden bağlantılı görülmeleyen 19 gen dahil olmak üzere kromozomal ve plazmit kaynaklı lokuslara sahip 44 genin çalışmasını düzenlediği tespit edilmiştir (Morin & ark., 2013: 122). AggR regülunu tüm EAEC suşlarında gözlenmez (tipik suşlarda rastlanırken, atipik olanlarda rastlanmaz) (Boisen & ark., 2013: 247).

1.5.2. Enterohemorajik *E. coli* (EHEC)

Shiga toksin üreten *E. coli*'nin (STEC) bir alt grubu olan ve diyare kaynağı olarak değerlendirilen Diyarejenik *E. coli*'nin (DEC) bir patotipidir (Orth & Würzner, 2006: 1168). Enterohemorojenik *E. coli* (EHEC) gıda yoluyla bulaşan, yayılım alanı dünyayı kapsayan bir patojendir (Gomes & ark., 2016: 3). Hemolitik Üremik Sendrom (HUS) salgını nedeni olarak insan patojeni olan patotip için sığır bir rezervuar görevindedir. Dünyada gözlenen EHEC salgınlarının ¾'ünün sığır kaynaklı kontamine besinlerin tüketimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hayvanat bahçelerindeki geviş getiren hayvanlarla temas, enfekte kişilerle doğrudan temas yoluyla da bulaş özelliğine sahip olan EHEC'ler, sığır gübresi içinde uzun süre (7 hafta) canlı kalabilme özelliği sayesinde yıkama suları ile daha geniş sahalara bulaş riskine sahiptir (Nguyen & Sperandio, 2012:90).

EHEC'lerde patojeniteden sorumlu virölans faktörlerini MGE'ler oluşturmaktadır. Bunlar arasında; Shiga toksin üreten

bakteriyofajlar, Patojenite Ada (PAI)'ları ve 0157 bakteri suşundan elde edilen 96 baz çiftlik plazmit (pO157) yer alır (Karch, 2001:207).

PAI'ları arasında yer alan EHEC'lerin bazı suşlarında enterosit silme lokusu (Locus Of Enterocyte Effacement) (LEE) diye adlandırılan bağırsak epiteline yapışma ve mikrovilluslarda silinmenin oluşumuna neden olan 35 kb'lık bir kromozomal kökenli bir PAI olduğu tespit edilmiştir. Bu PAI'nda; enterokokal yüzey proteinleri (*esp* geni), Tip III protein salgılama sistemleri (TIHSS) ve adezin intimini (*eae* geni) denilen ve yapışmadan sorumlu 94-kDa'luk proteini kodlayan yapışma ve silmeden (AE) sorumlu tüm genler yer alır (Elliott & ark., 1998: 1). PAI'larından bir diğeri; *eae* geni içermeyen EHEC suşlarında gözlenen *Vibrio cholerae*'daki *IrgA* genine homolog bir adezin olduğundan Iha diye adlandırılan ve 35 kb'lık farklı bir yapışma proteini kodlayan kromozomal bir adadır. Yapışma özelliğine sahip olmayan EHEC suşlarının laboratuvar ortamında Iha transferi ile yapışma özelliğine sahip olduğu gözlenmiştir (Tarr & ark., 2000: 1400). Yüksek Patojenite adası denilen (HPI) ada, *eae* genine sahip olmayan suşlarda gözlenen bir diğer adadır. *hyuA* genini içerdiği tespit edilen bu adanın potansiyel bir yersiniabactin olduğu düşünülmektedir (Karch & ark., 1999: 5994).

EHEC'lerde patojenitede öncelikli virülans yeteneği, en güçlü biyolojik zehirler arasında değerlendirilen shiga toksinin bir ya da birden fazla çeşidini üretebilmelerinden gelir (Melton-Celsa, 2014; Orth & Würzner, 2006: 1168). Shiga toksini (Stx) üretiminden sorumlu genler, lambDOId profajlar olan ve Stx dönüştürücü faj diye adlandırılan fajlarca taşınır. EHEC'ler yüksek patojeniteye sahip Stx üreten suşları (STEC) bu özelliği oluşturan profajlara daha önceden enterik patojen potansiyelini bulunduran atipik enteropatojenik *E. coli* (aEPEC) ve enteroagregatif *E. coli* (EAEC)'ler aracılığıyla ulaşırlar (Karmali, 2018:1067). Antijenik özellik gösteren Stx'ler; Stx1 ve Stx2 diye iki grup altında ele alınırken bunlarında alt grupları bulunmaktadır. EHEC'lerde hemorajik kolit ve hemolitik üremik sendrom (HUS) gibi halk sağlığının ciddi tehditleri arasında yer alan hastalıkların oluşumunda Stx2 Stx 1'den daha etkin görev almaktadır (Zuppi & ark., 2020: 1472).

STEC'lerde farklı boyutlardaki plazmitlere rastlanmaktadır. Bunlar arasında en yaygınlarını 75 ile 100 kbp uzunluğundakiler oluşturur. DEC'lerin farklı patotiplerinde de gözlenen plazmitlerin patojenitenin oluşumunda sorumlu genleri genel olarak taşıma özelliğinde olan, EHEC'lerde ısıya dayanıklı ya da ısıya dayanıksız toksin üretiminde etkin oldukları bilinmektedir (Brunner & ark., 1999: 1005). EHEC'lerde patojeniteden sorumlu olduğu düşünülen farklı plazmitler (farklı suşlarda) bulunmakla birlikte bunlardan en bilineni 94-104 kbp'lik pO157 plazmitidir. STEC'lerin tamamında bulunmasa da çoğunluğunda yer alan EHEC O157'nin büyük plazmiti diye adlandırılan pO157 plazmidini başta hemolisini kodlayan *hly* geni olmak üzere birçok geni taşımaktadır (Collins & ark., 2024). pO157 plazmiti üzerinde; 81.8 kDa'luk moleküler ağırlıktaki 2208 bp'lik açık okuma bölgesine (ORF) sahip olan, 7-9 kbp'lik küçük bir DNA parçası üzerinde tanımlanan iki fonksiyonlu Katalaz peroksidaz kodlayan *katP* geni (Brunner & ark., 1996: 3305); insan pıhtılaşma faktörü V'i parçalayan serin proteaz'ı kodlayan 3900 bp'lik ORF'ne sahip *espP* geni (Brunner & ark., 1999: 1005) ve EHEC'lerde Tip II Salgılama sistemlerine özgü genleri içeren 13 farklı ORF'ni kodlayan *etc* genlerinin (*etcC*, *etcD*, *etcE*, *etcF*, *etcG*, *etcH*, *etcI*, *etcJ*, *etcK*, *etcL*, *etcM*, *etcN*, *etcO*) bulunduğu tespit edilmiştir (Karch & ark., 1999: 5994). EHEC'lerde virülans faktörü olarak görevli *katP* geni, *hly* geni ve *espP* geninin farklı kombinasyonlarını barındıran plazmitlere rastlandığı gibi bazılarında bunların bulunmadığı plazmitlerde görev almaktadır. Büyük plazmitlerde hem bu faktörlerin kombinasyon hem de içerik (düzenlenme) farklılıklarının olması bunlarda tek tip virülans faktöründen ziyade grupların etkili olduğunu göstermiştir (Brunner & ark., 1996: 3305). Shiga toksin üreten *E. coli*'nin (STEC) büyük plazmitleri, oldukça değişken genetik elementlerdir.

EHEC'lerinde dahil olduğu DEC'lerde çoklu virülans faktörleri PAI ve plazmidlerde korunmuş kümeler oluştururken, bireysel virülans faktörlerini ise bakteriyofaj ya da transpozon kaynaklı stx üreten genler oluşturmaktadır (Gomes & ark., 2016: 3).

1.5.3. Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC)

Shigella türü bakterilerinin incelenmesi sürecinde tespit edilen 1947'deki çalışmada Paracolon basili olarak adlandırılan Shigella türleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Ewing & Gravatti, 1947: 191). Hayvanlar ve hayvansal kaynaklı besinlerle bulaşa yönelik yeterli kanıtın bulunmaması nedeniyle EIEC'lerin rezervuarı olarak insanlar görülmektedir. EIEC bulaşı, enfekte insanların birbiri ile teması sonucu kontamine su ve besinler ya da insan dışkı yolu ile gerçekleşmektedir (Desmarchelier & Fegan, 2011: 60).

EIEC bakterileri kolon epiteli içine nüfuz eder, yanal yolla epiteller arasında transfer olabilir ve hücre mebranından çıkıp tekrar girerek epitel hücrelerini enfekte ederler. Diğer *E. coli* patotiplerine nazaran EIEC'ler makrofajlarda dahil olmak üzere hücre içi istila ve çoğalma özelliklerinden dolayı hücre içi patojen olduklarından diğer patotiplerden ayrılma gösterirler (Kaper & ark., 2004: 123). Kolon epitelinde inflamatuvar yanıtın oluşumuna neden olan bakteriler, kan ve mukus içerikli düşük hacime sahip dışkı oluşumundan sulu ishale giden dizanteri etkenleri arasında yer almaktadırlar (Desmarchelier & Fegan, 2011: 60).

EIEC'lerde patojenite diğer *E. coli* patotiplerinde görüldüğü üzere HGT ile MGE'ların (Plazmit, transpozon, faj, PAI) kazanılması yolu ile sağlanmaktadır (Kaper & ark., 2004: 123). EIEC'lerde Shigella'larda da mevcut büyük bir plazmit olan pINV tarafından taşınan genler vasıtasıyla kazanılan istila, yaşama devam ve hücrelere yanal yollu difüzyon patojeniteyi sağlar. pINV'de taşınan genler arasında *mxi* ve *spa* genleri gibi patojenite faktörlerinin aktarılmasında görevli Tip III Salgı Sistemlerini (TIHSS) kodlayan genler ile konak hücreyi giriş ve hücreden hücreye yayılmak gibi özelliklerin kazanılmasından sorumlu efektörleri kodlayan *ipaB*, *ipaC*, *ipaD* ve *icsA* genleri yer alır (Pasqua & ark., 2017: 2390).

1.5.4. Enterotoksikolojik *E. coli* (ETEC)

İnsan ve hayvanlarda ishale neden olan bir basil olduğu 1960'lı yıllarda anlaşılan bir bakteri grubudur (Guth, 2000: 95). ETEC'ler insanlarda incebağırsakta enfeksiyon oluşturarak ishale neden olan bir patojendir. 1956'da Kalküte şehrindeki ilk tespit

çalışması ve daha sonraki çalışmalar bebek ve çocuklarda daha yüksek sıklıkla gözlemlendiğini göstermiştir (Qadri & ark., 2005: 465). Gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı fazla olan ETEC enfeksiyonları ayrıca bu ülkelere gelen turistlerde de gözlenmektedir (Rojas-Lopez & ark., 2018: 440). ETEC'lerle bulaş kontamine olmuş gıda ya da sıvıların tüketilmesi yolu ile olmaktadır (Lothigius & ark., 2010: 1441). Ortak tuvaletlerin kullanılması gibi temas kaynaklı bulaşların da gözlemlendiği ETEC enfeksiyonları, patotipi içeren dışkı temaslı suyun ya da farklı yollu kontamine suyun içilmesi, yemek yapma ve banyo amaçlı kullanımı ile (Begum & ark., 2005: 3582) ve sulama sularına karışması yoluyla yeşil yapraklı sebzelere tutunarak da yüzeysel yıkama ile ayrılmayan kontaminasyonu ile de gözlenir. Endüstrileşmiş ülkelerde paket ya da büfe ürünleri kaynaklı ishale, gıdada ortam koşulları kaynaklı ETEC çoğalımı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (MacDonald & ark., 2015: 486).

Patojen özellik gösteren *E. coli* suşlarının ortak patojenite özellikleri arasında kolonizasyon yer alıp normalde koloni oluşturmaması gereken yerler olan ince bağırsak ve üretra gibi organlarda da kolonizasyon yaptıkları gözlenmektedir. ETEC'lerin de dahil olduğu bir grup patojenik *E. coli* (EPEC, EHEC ve ETEC'ler) insanda enfeksiyon yapmaktan sorumlu virülans faktörleri harici kolonizasyon faktörleri ile hayvanlarda da patojeniteyi oluştururlar (Kaper & ark., 2004: 123).

ETEC suşlarında patojeniteyi incebağırsak epitel yüzeyine yapışma ve kolonizasyondan sorumlu faktörler ile sonrasında salgılanan enterotoksinler sağlar (Elsinghorst & Weitz, 1994: 3463). ETEC'lerde patojenitenin ilk basamağını oluşturan yapışmada görevli elemanlar arasında yer alan fimbrialar ve fibriller çeşitlilik göstermektedir (Kaper & ark., 2004: 123). ETEC'lerde şaperon-usher yolu ya da diğer şaperon yolları vasıtasıyla bir araya getirilen fimbrialar, gerçekleştirilen kolonizasyonda birincil virülans faktörü görevindedir (Mortezaei & ark., 2015: 116). Kolonizasyonda görevli Kolonizasyon Faktörü Antijenleri (CFA'ler) diye ifade edilen fimbriaların insanda kolonizasyon yapan çeşitleri arasında CFI, CFII, CFIII ve CFIV yer almaktadır (Oyofe & ark., 1995: 429). Kolonizasyon Faktörleri (CF)'nin insanda tespit edilenlerinin sayısı

22'den fazla olup bunların hepsi fimbrialar yapıda olmayıp fibriller yapıda olanları da bulunmaktadır (Gaastra & Svennerholm, 1996: 444). İnsanlarda tespit edilen kolonizasyon faktörlerinin büyük grubunu CFAI ve Coli Surface (CS) 1-6 antijenleri (CFAII ve CFAIV) oluştururken küçük bölümünü CS7 ile başlayan grup oluşturur. ETEC suşlarının bazılarında tek CS ekspre edilirken bazılarında ise birden fazlası birlikte ekspre edilir. ETEC suşları tarafından üretilen kolonizasyon faktörleri bazı suşlarda fimbriallardan oluşurken bazılarında bunlara fibriller de eşlik eder. Suşlarca üretilen fimbriaların çeşitleri büyüklük ve sayıları da farklılık göstermektedir. İnce esnek 2-3 nm çapındaki fibriller yapıdaki CS3'ler CFAII suşları tarafından tek başına sentezlenebildiği gibi 5-7 nm çapındaki sert fimbrialar olan CS1 ve CS2 ile birlikte de üretilenmektedir. Suşlar tarafından üretilen CS'lerden bazılarının (CS6) ise henüz morfolojileri tespit edilmemiştir (Vidal & ark., 2019: e0007037).

CF'leri aracılığıyla ince bağırsak yüzeyine yapışmanın gerçekleşmesinden sonraki patojenitenin oluşumundaki ikinci basamağı ETEC'ler tarafından enterotoksin salgılanması oluşturur. Salgılanan bu toksinler iyon kanallarının geçirgenliğini bozmanın yanında salgı oluşumu ile sulu ishal oluşumuna neden olur (Gonzales-Siles & Sjöling, 2016: 741). ETEC suşları ısıya duyarlı (LT) ve ısıya dayanıklı (RT) enterotoksinlerden ya birini ya da ikisini birden sentezleyebilmektedir. Enterotoksinlerden LT'nin, 60×10^6 Da'lık bir plazmit kaynaklı sentezlendiği domuzlarda gözlenen ishal etkeni ETEC'lerin analizi ile anlaşılmıştır (So & ark., 1978: 405). Gerek LT gerek RT toksinler genel olarak transpozon temelli plazmitlerce kodlanmaktadır (Fleckenstein & ark., 2010: 89).

1.5.5. Enteropatojenik *E. coli* (EPEC)

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde infantil diyare nedeni olarak görülen enteropatojenik *E. coli* (EPEC)'lerin bu ülkelerde görülme düzeyi ve etki gücü farklılık göstermektedir (Liu & ark., 2012: 1815). Gelişmiş ülkelerde EPEC salgınları, bebeklerde sporadik vakalar olarak düşük oranlarda görülürken, gelişmekte olan

lkelerde akut vakalar olarak görülüp yeni doğanlarda %30 oranında ölümlere neden olan bir mortalite nedeni olarak bilinmektedir (Levine & Edelman, 1984: 31; Senerwa & ark., 1989: 1307). EPEC'ler enterik patojenler arasında ilk sırayı almış olup 1940 ve 1950'li yıllarda sanayileşmiş ülkelerde ishale bağlantısı ölüm nedenlerinin ilk *E. coli* patotipleridir (Bray, 1945: 239; Levine & ark., 1983: 510). Gelişmiş toplumlar için bebek ishallerinde gelişmekte olan topluluklara nazaran önceki popülaritesinde yer almayan EPEC'lerin meydana getirdiği ishaliñ sulu olması buna bağlı dehidratasyona ve halsizliğe neden olması görülen ilk semptomlar arasında olmaktadır. Atılan dışkı genellikle kan içermezken nadiren bu verinin gözlendiği olmuştur. Ayrıca mucus içermesi, ateş yapması, kusmayı tetiklemesi diğer semptomları arasında yer alır ve bunlar genellikle birkaç günlük bir süreçte etkilidir. Kronikleřmiř olanlarda bu süre uzayabilmektedir (Kaper & ark., 2004: 123).

EPEC'lerin diyare semptonlarını meydana getirme süreci değişken olmakla birlikte 0-6 gün arasında bir süreçte kontaminasyon ve çoğalım gözlenirken bazen kuluçka süreci 2-20 gün arasındaki bir süreçte de gözlenebilir. Bu süreç farklılıkları gözlenen semptomların etkisiyle de alakalı olarak beslenme güçlüğüne de neden olarak kişilerin ölümlerini de tetikleyebilmektedir (Ochoa & ark., 2008: 852). İnkübasyon sresinin çalışılan bazı EPEC suşları için 0,5 saat ile 34 saat arasında değişen daha kısa srelerde gerçekleştiği tespit edilmiştir (Dong-Woo & ark., 2012: 43).

EPEC'lere dahil serotiplerin tanımlanmasında ilk fenotipik belirteç doku hücrelerine yapışma ve silme (A/E) etkisini oluşturan olaylar ve etkileri göstermesidir (Gomes & ark., 2016: 3). Enterositlere yapışarak yüzeylerindeki mikrovillusların çözünmesi ile histopatojenik lezyon oluşumuna neden olmaktadır (Levine & ark., 1983: 510). Yapışmayı takip eden Tip III salgılama sistemi kaynaklı protein translokasyonu ve kaide teşekkülü olmak üzere üç aşamada gerçekleşen süreçte yapışma sonrası indüklenen lezyon ile hücre iskeleti bozulup inflamatuvar yanıt ve diyare gözlenir (Kaper & ark., 2004: 123).

EPEC'ler kendi içinde tipik EPEC (tEPEC) ve atipik EPEC (aEPEC) olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Her iki grupta patojenik özellik saptanmıştır. EPEC'lerin ayrımında temel etmen tEPEC'lerde bulunup aEPEC lerde bulunmayan yapışmadan sorumlu plazmitin varlık ya da yokluğudur. pEAF plazmiti denilen plazmit tEPEC'ler için patojeniteden sorumlu demet piluslarının ekspresyonundan sorumludur (Hernandes & ark., 2009: 137).

EPEC'lerde patojeniteden sorumlu virülans genleri kromozomal ve plazmit kaynaklıdır. Kromozomal kaynaklı virülans genleri PAI'nda yer almaktadır. EPEC'lerde patojeniteden sorumlu olan virülans faktörlerinin sentezinden sorumlu plazmit aileleri görev almaktadır ve her aile birden çok virülans faktörünün sentezinden sorumludur (Hales & ark., 1992: 183). EPEC'lerin patojenezinde ilk aşama lokal yapışma (LA)'dır ve bunun gerçekleşmesini yöneten EAF plazmitinin 60 megadalton (MDa) büyüklüğünde olduğu bulunmuştur (Baldini & ark., 1986: 334). 70-100 kb'lık uzunluğa sahip bu plazmit, "demet oluşturan pilus"(BFP) diye adlandırılan Tip IV Pilus denilen her birinin uzunluğu 10 µm'den büyük pilusların kodlanmasını sağlar (Tobe & ark., 1999: 5455). EPEC'lerde bakterilerin birbirine yapışmasından sorumlu olan yalnız epitele yapışmadaki direk sorumluluğu bilinmeyen BFP'nin ekspresyonunda 14 genden oluşan bir gen kümesi görev alır. pEAF üzerinde yer alan bu operonun başlangıcını sağlayan yapısal alt ünite *bfpA* tarafından şifrelenir (Stone & ark., 1996: 325). pEAF üzerinde yer alan ikinci operon ise Enterosit silinme lokusu (LEE) ve *bfp* operonundaki genlerin regülasyonunda görevli *per* grubu genlerden (*perA*, *perB*, *perC*) oluşmaktadır (Teixeira & ark., 2015: 200). EPEC'lerde epitel hücreye yüzeysel yapışmayı takip eden ikinci patojenite adımı sinyal iletimi olup, bu sürecin düzenlenmesinde görevli virülans genleri kromozom kaynaklı 35 kb büyüklüğündeki LEE diye ifade edilen PAI'sında yer almaktadır. Bu genler; *sep* ve *esc* genleri gibi tip III segresyon sistemi aparatını şifreleyen genler; *espA*, *espD*, *espB* diye adlandırılan efektör proteinlerini kodlayan genler ve intimin adlı bakteriyel bir adezin kodlayan *eae* genidir. Ayrıca ökaryotik hücre membranına yapışmayı kolaylaştıran bakterinin kendi intimin efektörü için kendi

reseptör proteininin sentezlenmesini kodlayan *Tir* genidir (Kenny & ark., 1997: 511). Kromozom kaynaklı bu gen hücre membranına yerleştikten sonra intimin protein için bir pompa gibi görev yaparken diğer yandan ökaryotik sitozol ile temasıyla birlikte aktin filamente şekillenmesi ve kaide oluşumu ile neticelendirerek patojenitede görev alır ve patojenitenin son aşaması ise samimi bağlanma aşaması ile sonuçlanır (Kalman & ark., 1999: 389).

Patojenik özellikteki her iki grup EPEC'ler arasındaki temel fark; tEPEC'ler, LEE PAI ve EAF plazmitinin ikisini de bulundururken; aEPEC'lerin ise LEE bulunurken EAF plazmitine sahip olmamasıdır. tEPEC'lerde sahip olunan LEE ve EAF üzerindeki virülans genleri yanında bazı istisnai sitoletal genişleyen toksin üretimi (CDT) ve enteroagregatif ısıya dayanıklı toksin üretiminden (EAST1) sorumlu virülans genleri de bulunabilir. aEPEC'lerde bulunmayan EAF kaynaklı virülans genleri yerine patojenitede EAST1 ile LEE üzerinden kodlanmayan virülans elemanlarının ekspresyonundan sorumlu genler suşlarda sıklıkla yer almaktadır. LEE PAI'na sahip olmasına rağmen mevcut virülans faktörleri bakımından aEPEC'ler 2 grup altında ele alınırlar. Bunlar; LEE ve LEE'de bulunmayan genler tarafından ekspresyonu yapılan virülans faktörlerine sahip olanlar ve sadece LEE bölgesi üzerinden eksprese edilen virülans faktörlerini bulunduranlardır. aEPEC'lerdeki bu farklılıklara rağmen istisnai suşlar hariç olmak üzere tEPEC'lerde homolog virülans faktörlerine rastlanır. aEPEC'leri tEPEC'lerden ayıran bir diğer özellik ise bir serotip içinde farklı her iki aEPEC grubuna ait suşlara sahip olabilmeleridir (Trabulsi & ark., 2002: 508). BFP bulundurmayan aEPEC'lerde samimi yapışmadan sorumlu araçlarda farklılık göstermekte ve bu farklılığa bağlı yapışma tipleri de çeşitlenmektedir. Buna göre; lokal yapışma (LA); intimin aracılığıyla lokalize benzeri yapışma (LAL); Afa yapıştırıcı aracılı yaygın yapışma (DA) ve toplayıcı yapıştırıcı aracılı toplu yapışma (AA) diye dörde ayrılırlar. tEPEC'lerde ise sadece LA gözlenir. LA ve LAL yapışmada kullanılan intimin bakımından da tEPEC'ler ve aEPEC'ler arasında farklılık gözlenmektedir (Trabulsi & ark., 2002: 508). EAF plazmitinin bulunmadığı aEPEC'lerin buna sahip olan tEPEC'lere nazaran

öldürücü gücü daha azdır (Levine & ark., 1985: 550). EPEC'ler arasındaki bir diğer fark; infantil ishalin tEPEC'ler nedeniyle gözlenmesi gelişmekte olan ülkelerde yaygınken; aEPEC kaynaklı ishale ise gelişmiş ülkelerde daha az oranda rastlanmasındır. Bir diğer fark rezervuar kaynaklıdır. tEPEC'ler için mevcut rezervuar sadece insanlar iken aEPEC'lerde rezervuar kaynakları insanlar ve hayvanlar olarak çeşitlenmektedir (Trabulsi & ark., 2002: 508).

EPEC'lerde BFP'ler dışında diğer fimbriaların da bulunduğu ve bunlar arasında Tip I fimbria'ların olduğu ancak epitel yüzeyine yapışmada aracılık rolü üstlenmediği tespit edilmiştir (Bradley & ark., 1988: 139). Ayrıca B171 suşu üzerinde yapılan boyama çalışmaları ile 7 nm genişlikteki pilus yapısına, 2-3 nm genişlikteki fibrillere ve daha uzun yapılı kamçı benzeri yapılara rastlanmıştır (Girón & ark., 1993: 7391). EPEC'ler hücre membranı içine belli ölçüde yerleşirken hücre içinde çoğalma özelliği göstermezler ve hücredeki fagositik kofullardan kaçarak korunma özelliği göstermezler (Donnenberg & ark., 1990: 1565).

1.5.6. Yapışık invaziv *E. coli* (AIEC)

E. coli patotiplerinden biri olan yapışık invaziv *E. coli* (AIEC) ilk olarak 1999 yılında Crohn Hastalığı (CD) bulunan kişilerin ileum mukozasında tespit edilmiştir. Çalışmada bakteriyel istila etkeni olarak incelenen örneklerin istilaya neden olabilecek *E. coli* patotiplerinden (EIEC, ETEC, EPEC) hiçbirine ait tanımlayıcı protein belirteçlerinin yer almaması yeni patolojik *E. coli* grubunun tanımlanmasına neden olmuştur (Boudeau & ark., 1999: 4499). Yapılan çalışmalarda hem erken hem de kronik ileal lezyona sahip hastalardan alınan örneklerdeki aerob ve anaerob toplam bakteri sayısının %50'sinden fazlasına sahip olduğu görülmüştür (Darfeuille-Michaud & ark., 1998: 1405). DEC üyeleri genel olarak konak hücreyi enfeksiyonu takip eden süreçte apoptotik sürece sürükleyip hücre ölümünü indüklerler (Lai & ark., 1999: 29). AIEC suşları konak hücreye yapıştıktan sonra konağı istila ederek makrofajlar içinde çoğalırken hücre ölümünü indüklemeyi ve böylece konağın immun sisteminden kaçarak yaşamını devam ettirir (Glasser & ark., 2001: 5529). AIEC patotipi intestinal *E. coli* patotiplerinden

farklı virölans etmenlerine sahip olduğu bu özellikleri nedeni ile intestinal patotiplerden ExPEC'lere daha yakındır (Martinez-Medina & ark., 2009: 3968).

AIEC suşlarındaki virölans faktörleri arasında yer alan *fimH* geni en fazla araştırılmış faktördür. Bu gen bakterinin konak hücreye yapışması için yapışmaya müsaade eden bir özelliğin kodlanmasını sağlar. Böylece bakteri glikosile olmuş ya da olmamış konak hücre reseptörleri ya da hücrenin matrisi ile bağlantılı glikosile reseptör, çeşitli kollojen (tip I veya tip IV), laminin ya da fibronektin'e bağlanır (Martinez-Medina & ark., 2009: 3968). *fimH* geni tarafından üretilen fimH; fim operonu tarafından kodlanıp ekspre edilen Tip 1 pilusunun alt terminal ucunda yer alır. CD hastalarının ileum mukozası tarafından ekspresyonu yoğun olan karsinoembriyonik antijenle ilişkili hücre adezyon molekülü 6 (CEACAM6) reseptörüne bu terminal alt uç bağlanır (Barnich & ark., 2003: 781). Patojen olmayan *E. coli*'lerde de gözlenen Tip 1 Pili tek başına AIEC'lerde patojeniteden sorumlu değildir. Bir diğer virölans faktörü *lpf* geni tarafından kodlanan uzun polar pilus (LPF)' tur. LPF'ler, Peyer yamalarının (PP) yüzeyini kaplayan özel epitel hücreler olan membranöz epitel hücreleri (M hücreleri) ile etkileşime girerek bunların arasında AIEC'lerin yer değiştirmesini sağlarlar. LPF pozitiflik bu manada AIEC tanımlamasında önemli yere sahip olup LPF-negatiflerde bu transfer bozulur. CD'larında LPF ekspresyonunda belirgin bir artış gözlenmektedir (Chassaing & ark., 2011: 966). AIEC'lerin bu yolla translokasyonunda görev alan Tip 1 pili ve LPF aracılığıyla transloke olan bakteriler makrofajlar tarafından yutulmaktan kurtularak olgun fagolizomların içine geçer ve çoğalırlar. Bu durumda sitokinlerin üretimi artarak sürekli hale gelir ve makrofaj aktivasyonunda kronikleşme gözlenir (Glasser & ark., 2001: 5529). CD'lerde sıklıkla gözlenen bir diğer durum AIEC ile enfekte makrofajlarda füzyonla dev hücrelerin oluşumu ve kümelenmeleri ve üzerlerinde lenfositlerin birikmesiyle granülom oluşumudur (Meconi & ark., 2007: 1252). Diğer bir virölans faktörü ise dış zar proteinleri (OPM'ler) ve dış zar vezikülleri (OPV'ler)' dir. OPM'ler; besin transferi, atık boşaltımı, hücre savunmasından kaçma, patojenite oluşturma özellikleri nedeni ile bakterinin dış

ortamla ilk temas noktası olduklarından patojenite tespitinde önemli bileşiklerdir. AIEC'lerde patojeniteden sorumlu 3 protein tespit edilmiştir. *chuA* ve *fitA* genleri tarafından üretilen 2 protein hücreye demir alımı yoluyla AIEC'lerin büyümelerinden sorumlu iken *eefC* geni tarafından üretilen proteinin ise çoklu ilaç akışında görevli bir protein olduğu düşünülmektedir (Saitz & ark., 2022: 9005). Makrofajlar içindeki AIEC'ler *chuA* genini yukarı yönlü regüle ederek dispiyozu ve kalıcılıklarını artırır (Dogan & ark., 2014: 1919). *ibeA* geninin de regülasyonu AIEC patotiplerinin makrofajlarda kalıcılığını artırır. Patojenitenin hücre istilası aşamasında *ompA*, *ibeA* ve dış zar vezikülleri görev alır (Cieza & ark., 2015: 1904). AIEC'lerin patojenitesinde görevli genleri; bağırsak epiteline yapışma istilasında sorumlu genler, PP ile etkileşim ve makrofajlar içinde hayatta kalma eğilimi genleri, metabolik düzenleme ve toksinler diye 3 grupta ele almanız mümkündür. Bağırsak epiteline yapışma istilasında sorumlu genler; *FimH Type 1*, *K 1*, *kpsMTII*, *afaC*, *ompC*, *ipaH*, *ial* ve *chiA*'dır.

Metabolik düzenleme ve toksinler ile ilgili genler; *chuA*, *irp2*, *sit* operon/*sitA*, *pdu* operon/*pduC*, *fyuA/ybt*, *flhD C* and *fliA*, *ratA* ve *hfq*'dir. PP ile etkileşim ve makrofajlar içinde hayatta kalma eğilimi genleri; *ibeA*, *lpf* operon, *htrA* ve *dsbA*'dir (Abdelhalim & ark., 2020: 279). AIEC'lerde bulunan diğer bir virülans faktörü bağırsak epitel hücrelerine yapışmayı kolaylaştıran proteazlardır (Gibold & ark., 2016: 617). Serin proteaz ototayıyıcıları (SPATE) arasında yer alan vakuolatör ototransporter toksin (vat) tanımlanmış bir diğer virülans faktörüdür. Bağırsak epitel hücrelerinin (ICE) yüzeyindeki musin içeriğinde ve mukus vizkozitesinde bozunma sonucu patojenik kolonileşmeyi artırır (Gibold & ark., 2016: 617).

AIEC patotiplerinin tek rezervuarı insanlar olmayıp diğer memeliler de bu patojenlerin rezervuarı olabilmektedir. Bunlar arasında granülomatöz kolit ve sığır mastitisi gözlenen kediler, köpekler ve sığırlar sayılabilmektedir (Saitz & ark., 2022: 9005).

1.5.7. Yaygın yapışık *E. coli* (DAEC)

DEC gruplarından yedincisini oluşturan yaygın yapışık *E. coli* (DAEC)'ler sahip oldukları afimbrial kılıfları nedeniyle (Afa) Hep-2 hücrelerine yaygın yapışma (DA) özelliği göstermesi ile karakterize edilmiştir (Tanimoto & ark., 2019: e00683-18). Küçük çocuklarda (18 ay -- 5 yaş arası) ishal, yetişkinlerde idrar yolu enfeksiyonu ve gebelikte komplikasyonlarla bağlantılı olarak ishale ilişkilendirilen DAEC suşları olduğu gibi bağırsakta semptom göstermeyen mikrobiyota üyesi olarak değişik yaş gruplarında bulunan DAEC suşları da bulunmaktadır (Le Bouguénec & Servin, 2006: 185; Servin, 2014: 823). İshal oluşum etkeni olan DAEC patovarları insan ya da hayvanların dışkısı ile temas eden su ya da besinin tüketimi yoluyla bulaşan, ileri evrelerde sulu ve kanlı dışkı, ateş, dehidratasyon ve karın ağrısı ile kendini gösterir; fakat diğer DEC'lere nazaran daha az görülme insidansına sahiptir (Abbasi & ark., 2017). Çocuklarda sulu ishal oluşum etkenleri arasındaki DAEC suşlarından bazıları semptomları kalıcı hale getirirken; daha ileri yaş gruplarında semptom göstermeksizin inflamatuvar bağırsak hastalıklarının (Cronh, çölyak, inflamatuvar bağırsak sendromu gibi) kronikleşmesinde de görev alabilirler (Mansan-Almeida & ark., 2013: 22). DAEC suşları başlıca tipik DEAC ve atipik DAEC olmak üzere iki sınıfa ayrılan heterojenik bir bakteri grubudur. Tipik DAEC sınıfı bakteriler özdeş genotipe sahip olan Afa/Dr adenozinlerini (AfaE-I, AfaE-II, AfaE-III, AfaE-V, Dr, Dr-II, F1845 ve NFA-I) bulundurma özelliğine sahip bakterilerdir. Afa/Dr DAEC'ler adenozinlerin bağlandığı antijenlere bağlı olarak 2 alt gruba ayrılır. Bunlar; insan bozunmayı hızlandırıcı faktör olan DAF'a (veya hDAF'a) bağlananlar Afa/Dr DAF DAEC'ler (AfaE-I ve Dr-II suşları) ve karsinoembriyojenik antijen (CEA)'e bağlananlar Afa/Dr CEA DAEC'ler (Afa-III, Dr ve F1845 suşları)'dir. Atipik DAEC sınıfı; AfaE-VII, AfaE-VIII, AAF-I, AAF-II ve AAF-III adezinlerini ekspre ederek insana ait DAF'a bağlanmayan suşlardan oluşan 1. Alt grup ile EPEC'lerdeki LEE PAI gibi PAI'larını içeren yaygın yapışmadan sorumlu Afa/Dr adenozinleri ya da diğer yapıştırıcıları ekspre eden suşları içeren 2. alt gruptan oluşur (Servin, 2005: 264).

DAEC patotipinin patojenite süreci; patojen bakterinin konak hücre (enterik epiteryal hücreler veya üriner sistem epitel hücreleri) yüzeyine yapışması ile başlar. Yapışmada görev alan adezinler; Dr grubu fimbrial adezinler veya Afa grubu afimbrial adezinlerdir. Bunlardan Afa grubu adenozinler DAF ile birleşir ve konak hücre iskeletinde bozulma ve mikrovillus silinmesini tetiklerler. Dr grubu ise CEA'ya bağlanarak CEACAM'ların yüzeyde agregasyonu ve mikrovillus silinmesine neden olabilir. Bazı atipik DAEC suşlarında Afa/Dr adezinlerinin ekspresyonu gerçekleşmediğinden bunlar yapışmadan sorumlu AIDA-I adezinini kodlarlar (Cabrera-Sosa & Ochoa, 2020: 481). İdrar yolu enfeksiyon etkeni olarak görev alan DAEC suşlarında ise Dr adezinler tip IV kollajenlere bağlanarak konakla birleşme yapar (Meza-Segura & Estrada-Garcia, 2016). Afa/Dr adenozin, DAF ve flagella birliktelikleri IL-8 salgılanmasını ve polimorfonükleer nötrofil (PMN) göçünü artırır. Bu durum PMN'lerin aracılık ettiği fagositozun DAF aşırı yukarı regülasyonu ile azalmasına ve patojen yığılmasının artmasına neden olur. Adezinler patojenitede önemli virülans faktörleri olmasının yanında bazı DAEC suşları tarafından salgılanan diğer bir virülans faktörü SPATE proteinleridir. SPATE'ler iki gruba ayrılırlar. 1. Grup sitotoksik olan; hücre dışı serin proteaz (*espP* geni), sigA toksin (*sigA* geni), salgılanan ototransporter toksin (*sat* geni), plazmit kodlu toksin (*pet* geni)'den oluşur. 2. Grup sitotoksik olmayan bağırsak kolonizasyonuna dahil olan proteaz (*pic* geni)'dir. Bunlara ek olarak DAEC'lerin bazı suşlarında *fim* gen kümesi tarafından kodlanan Tip 1 pili ve pili adezini ile *astA* geni tarafından kodlanan enteroagregatif RT toksin 1 diğer virülans faktörlerindendir (Javadi & ark., 2020: 100780). Ek olarak DAEC'lerde PAP pilinin ucunda konak zarındaki glikolipitlere yapışmadan sorumlu diğer bir adezin *pap* gen grubu tarafından sentezlenen diğer bir virülans faktörüdür (Servin, 2014: 823). Ek virülans faktörlerini sentezleyen genler arasında; *modD* (molipten taşıma sistemi sentezi), *irp2* (demir iyon taşınımından sorumlu), *icuB* ve *shuA* (aerobactin sentezinden ve kullanılmasından sorumlu) genleri verilebilir (Beinke & ark., 1998: 528).

DAEC'lerde patojeniteden sorumlu virölans faktörleri kromozomal veya plazmid kaynaklı olabilmektedir. DAEC suşlarından bazılarında yer alan Pap pili operonu genleri ve hemolisin A'yı kodlayan *hlyA* geni bir PAI'nda yer almaktadır. Çocuklarda gözlenen ishal etkeni olan bazı DAEC suşlarında ishal oluşumundan sorumlu genler (*daaA-E* genleri) kromozom ya da plazmit kaynaklı virölans faktörleridir. AIDA-I adezini iki plazmit kaynaklı bir virölans faktörüdür (Beinke & ark., 1998: 528; Ghanbarpour & Oswald, 2009: 1091).

1.5.8. Ekstraintestinal patolojik *E. coli* (ExPEC)

Çeşitli enteropatojenik grupları içinde barındıran *E. coli*'nin bağırsak dışında patojenik etki gösteren izolatların dahil olduğu grup Ekstrapatojenik *E. coli* (ExPEC)'dir (Pitout, 2012: 9). Hem toplumsal kaynaklı hem de hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olan ExPEC'ler rezervuarı olan insan ve hayvanların intestinal sistemleri dışında yerleşerek enfeksiyonlara neden olurlar. ExPEC'lerin enfeksiyona neden oldukları yerler arasında; dolaşım sistemi, idrar yolu, prostat gibi kısımlar yer alır (Manges & ark., 2019: e00135-18). Ekstraintestinal sistemlerde enfeksiyona neden olan bu patojenlerin enfeksiyon çeşitleri değişse de genel olarak ExPEC'ler bir grup (ST) klonal soya dahildir (Riley, 2014: 380). Antimikrobiyal direnç kazanma özellikleri nedeniyle sağlık hizmetlerinde gecikme, ekonomik kayıp ve mortalitede artış gibi önemli sonuçların oluşumunu tetiklerler ("GLASS Report", t.y.). ExPEC varyantları arasında; Üropatojenik *E. coli* (UPEC), kuş patojeni *E. coli* (APEC), neonatal menenjitte sorumlu *E. coli* (NMEC) ve sepsisemiye neden olan *E. coli* (SEPEC) yer almaktadır (Kaper & ark., 2004: 123).

1.5.8.1. Üropatojenik *E. coli* (UPEC)

ExPEC'ler içinde önemli bir morbilite mortalite nedeni olan idrar yolu enfeksiyon (İYE)'lerinin, 18 yaş üstü kadınların yaşamları boyunca tahmini %20 oranında, yıllık %11 oranında görülme olasılığına sahip olan toplum kökenli enfeksiyonların, başlıca etkenini üropatojenik *E. coli* (UPEC)'ler oluşturur. UPEC'ler hem toplum kaynaklı hem de hastane kaynaklı İYE'lerin nedeni olmakla

birlikte toplum kaynaklı İYE'lerde başrolü alma oranı (%70-95) hastane kaynaklıya (%50) göre daha fazladır (Foxman, 2010: 653). UPEC'ler öncül rezervuarları olan insanların intestinal sistem florasından çeşitli virülans faktörleri kazanımı sonucu üriner sisteme geçerek İYE etkeni haline dönüşürler (Walters & Mobley, 2009: 131).

UPEC'ler sahip oldukları virülans faktörlerine göre moleküler tanımlaması yapıldığında; *E. coli* suşlarının dahil edildiği 5 gruptan (A, B1, B2, D, E) B grubunda ana üyelerinin ve daha az bir grup suşun ise D grubunda yer aldığı anlaşılmıştır (Spurbeck & ark., 2011: 4753). *E. coli* suşlarının genomik içerikleri, patojenlerin kommensallerden daha büyüktür ve UPEC'ler 5 Mb ya da üzerindeki genomik içerikle intestinal patojenlerden daha zengin bir içeriğe sahiplerdir. Antimikrobiyal direnç gösteren UPEC'ler kazanılan MGE'ler nedeniyle daha zengin bir genomik içerik bulundurur (Agarwal & ark., 2012: 141).

UPEC'lerde yüksek genetik çeşitlilik gözlenmekte olup bu çeşitlilik virülans genlerini barındıran PAI denilen MGE'lerce gerçekleştirilir (Bien & ark., 2012: 681473). UPEC patojenitesinin seviyesi sahip olunan bu virülans genleri yanında bunların ekspresyon düzeyiyle de ilişkilidir (Jahandeh & ark., 2015: 452). UPEC'lerde patojenite etkeni olan virülans faktörleri; bakterinin hücre yüzeysel faktörleri ve bakteriler tarafından salgılanan veya uzaklaştırılan virülans faktörleri diye ikiye ayrılmaktadır (Bien & ark., 2012: 681473). Yüzeyden sentezlenen virülans faktörleri arasında; pililer, adezinler, kapsül, lipoproteinler, flagella sayılabilir.

UPEC'lerde konak hücreye bağlanmada görev alan bir seri fimbria bulunmaktadır. Üretral epitele yapışmada görev alan ve kolonizasyonu teşvik eden fimbrilar içinde Tip 1 fimbria, Tip 3 fimbria, S fimbria, P fimbria, Auf fimbria, F1C fimbria, F9 fimbrialar yer alır. UPEC'ler için diğer önemli virülans faktörleri arasında yer alan adezinler arasında curli ve Afa afimbrial adezinleri yanında Dr adezini ile bazıları şaperon-usher (CU) sınıfı üyesi olan fimbrial adezinlerde (Tip 1 fimbria, Tip 3 fimbria, S fimbria, P-fimbria, Auf fimbria, F1C fimbria, F9 fimbria) yer alır (Behzadi,

2017). Farklı adezinler patojenitede görevli önemli yüzeyel virölans faktörleri olup virölansa katkıları farklı şekillerdedir. Bunlar; patojen ya da konak hücrenin sinyal yollarını etkinleştirmek; bakteriyel ürünlerin konak hücreye nüfuzunu kolaylaştırmak ve patojen istilasını tetiklemek'dir (Mulvey, 2002: 257). İnsanda idrar kesesi, üreter ve henle kulbunda bağlanacağı reseptörleri bulunan Tip 1 fimbrialar CU sınıfına dahil mannoza duyarlı adezinler grubunda yer alırlar. 9 genin dahil olduğu bir operon (*fimABCDEFGHI*) tarafından ekspre edilen 10 nm kalınlık ve 2 µm uzunluğa sahip Tip 1 fimbria, ucundaki temel adezin görevini üstlenen FimH proteini ve altındaki bir dizi proteinle birlikte oluşur. UPEC'lerde gözlenen diğer bir virölans faktörü olan Tip 3 fimbria bir grup *mrk* genlerinden (*mrkABCDEF*) oluşan operon tarafından kodlanan, patojenitede yapışmadan sorumlu ana adezin görevini üstlenen proteini *mrkD* geni tarafından sentezlenen bir fimbriadır. Katater bağlantılı idrar yolu enfeksiyonlarında biyofilm oluşum nedeni olarak görülen Tip 3 fimbriaların UPEC'lerdeki kökeni, *Enterobacteriaceae* üyesi *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*)'den plazmit kaynaklı *mrk* gen kümesinin yatay transferidir (Behzadi, 2017; Mulvey, 2002: 257). UPEC'lerde bulunan F1C fimbriası 7 genden oluşan *foc* operonu (*focACDFGHI*) tarafından kodlanır ve patojenitede görev alan adezyon proteini *focH* geni tarafından sentezlenir. F1C fimbriası sebebiyle patojenite oluşturan suşlar UPEC patotiplerinin ¼'den fazlasını (%30) ihtiva eder (Behzadi, 2017). F1C fimbriaları konak hücre membran uzantıları ile reseptörlere bağlanırlar. Bunlar; sadece böbreklerde yer alan globotriaesilseramid'ler ile böbrek, idrar kesesi ve üreter epiteryal hücre membranlarında yer alan galatosilseramid'lerdir (Wurpel & ark., 2013: e52835). Patojeniteye sebep olan *E. coli*'lerin %14'ünü oluşturan F1C fimbrialarının tübüllerden distal tüp epitellerine de yapışma gösteren yalnız yapışması hemoglütine olmayan bir patotiptir (Khan & ark., 2000: 3541). F1C fimbriyalardan CU grubu fimbrialar olup bunların sentezinden sorumlu operon PAI üzerinde taşınmaktadır (Wurpel & ark., 2013: e52835). S fimbrialar 9 genden oluşan bir sfa operonu (*sfaCBADEFGSH*) tarafından kodlanır (Balsalobre & ark., 2003: 620). Sfa operonundaki *sfaS* geninin fimbrial adezin olduğu ve

fimbrianın tepesinde yer aldığı tespit edilmiştir. Adezyonda sfaA, sfaS ve sfaH proteinlerinin belli oranlarda katkıları bulunmaktadır (Behzadi, 2017). S fimbriaların adezyonundan sorumlu proteinin 12 kDa'luk bir ağırlığa sahip olduğu tespit edilmiştir (Ott & ark., 1988: 3983). S fimbria içeren suşlar UPEC'lerin 1/5'inden fazlasına (%22) ihtiva etmektedir (Behzadi, 2017). Mannoza dirençli özellik gösteren S fimbrialar epiteryal ya da endoteryal böbrek hücre yüzeylerindeki glikoproteinlerin uzantısı olan α -sialil-2,3-galaktozlara bağlanırlar ve biyofilm oluşumuna neden olan fimbriyalardır (Zamani & Salehzadeh, 2018: 162). UPEC'lerde yer alan CU grubu virülans faktörü olan fimbriyalardan biri de P fimbriyalardır (Wurpel & ark., 2013: e52835). 11 genden oluşan pap operonu tarafından kodlanan P fimbriasının taban kısmını *papA* geni sentezlerken adezyonda görev alan kısmını *papG* geni sentezler. Distal uçta yer alan adezinden sorumlu *papG* geninin UPEC patotiplerinde 3 farklı izosınıfta yer aldığı gözlenmiştir. Bunlar; *papGI*, *papGII*, *papGIII* şeklinde olup bunlardan *papGII*'nin insanlarda majör sınıfı temsil edip piyelonefriti ve bakteriyemi ile ilişkilidir. *papGIII* sınıfı insanlarda sistite neden olurken kedi ve köpeklerde ise genitoüriner enfeksiyonlarla ilişkili bulunmuştur. Tespit edilen 3 izosınıfa dahil 4 farklı papG adezini Gal (α 1-4) Gal şeklindeki ortak kısmını barındıran böbrek epitel yüzeyindeki glikosfingolipitlere bağlanmaktadır (Lane & Mobley, 2007: 19). Mannoza dirençli P fimbrialar UPEC'lerin 3/4'üne yakınında (%70) gözlenir (Behzadi, 2017). UPEC'lerde yaygın gözlenen P fimbriaların papG izosınıflarının kromozomdaki yerleşimleri farklı olmakla birlikte *pap* gen operonunun spesifik tRNA genleri içinde ya da bitişiğindeki PAI'ları içinde bulunmuş ve HGT ile kazanılmıştır (Ulett & ark., 2007: 2321). UPEC'lerde gözlenen CU grubu diğer bir virülans faktörü 7 genden oluşan auf operonu (*aufABCDEFG*) tarafından sentezlenen auf fimbria'dır (Wurpel & ark., 2014: e93177). Fimbrianın tabanının sentezinde *aufA* geni görev alırken adezyonda görevli bileşiğin sentezi *aufG* geni tarafından yapılmaktadır. Adezyon biriminin yapıştığı reseptör henüz netleşmemiştir. UPEC patotiplerinde auf fimbria görülme oranı izolasyonu yapılanların 3/4 kadardır (Behzadi, 2017; Wurpel & ark., 2014: e93177). Fimbrial adezinleri ile patojeniteden sorumlu

F9 fimbria izole edilen UPEC'lerin %78'inde rastlanan f9 operonu tarafından kodlanan diğer bir virülans etkenidir (Behzadi, 2017). F9 fimbriaların sentezinde görev alan genlerden *c1936* geni fimbrianın taban kısmını oluşturan majör alt birimi kodlarken, *c1931* geni adezinden sorumlu birimi kodlar. CU grubu fimbrialar içinde yer alan f9 fimbria sahip olduğu gen kümesini (*c1931-c1936*) HGT ile kazanmış ve biyofilm oluşumunu teşvik etmiştir (Ulett & ark., 2007: 2321). F9 fimbrialarının adezini konağa Galβ1-3GlcNAc ve lakto-N-tetraoz glikan reseptörleri ile yapışmaktadır (Behzadi, 2020: 45). Dr fimbria UPEC'lerde gözlenen diğer bir virülans faktörü olup *draABCDPE* gen kümesi tarafından kodlanmaktadır. Bu fimbria F1-G1 loop long (FGL) üyesi bir Şaperon-Usher fimbria (CUF)'dir ve İYE'lerde daha fazla kronik tekrarlayan sistit ve piyelonefrit oluşumunda önemli rol oynar. Dr fimbrial adezinlerinin sentezinden sorumlu olan fimbrianın *draA* geni transkripsiyonel alt birimin sentezini kodlarken, *draE* adezyondan sorumlu birimlerin kodlanmasında görevlidir. İlk olarak 1984 yılında keşfedilen Dr fimbriaların adezinleri farklı reseptörlerle bağlanma özelliği gösterirler. Bunlar; Dr kan grubu antijeni (Dra), DAF, α5β1-integrin, CEACAM'lar ve Tip-IV kollajenler'dir (Behzadi, 2020: 45). H1845 fimbriaları *daa* gen operonu (*daaFABCDPE*) tarafından kodlanmakta olup bu genlerden *daaE* adezinden sorumlu birimi kodlar. CU grubu fimbriaları içinde yer alan F1845 fimbriaları *daaB* şaperon birimini *daaC* usher grubunu kodlayan diyare vakalarından izole edilen bir virülans faktörüdür (Werneburg & Thanassi, 2018). UPEC'lerde fimbrial olmayan adezinler curli ve Afa'dır. Curli adezinleri iki operon (*csgBAC* ve *csgDEFG*) tarafından ekspre edilen insan idrar kesesi yüzeyine yapışma ve biyofilm oluşumunda rol alan amiloid lifler grubundaki virülans faktörleri arasında yer alır (Luna-Pineda & ark., 2019: 2063). Curli adezinleri; insanda kan hücreleri, epitel hücreler, mukozal hücreler, ürotelyal hücreler, endotel hücreler ve matris proteinlerine yapışma özelliği gösteren sarmal yapılı lifli uzantılardır (Behzadi, 2017). Curli adezin ekspresyonunda artış, bakteriyemili hasta idrarlarında gözlenirken, sistit ve üst üriner sistem enfeksiyonları olan kadınlardan izole edilen UPEC'lerin ¾'ü ve daha fazlasında (%74-89); sistit ve piyelonefrit'li çocuk hastalardan izole edilen

UPEC'lerin yarısından fazlasında (%56-60) gözlenmiştir. Curli liflerinin alt ana kıvrım bölümünü kodlayan *csgA* geninin görülme frekansının İYE'lerden izole edilen çoklu direnç gösteren UPEC'lerde %95'den fazla olduğu gözlenmiştir (Luna-Pineda & ark., 2019: 2063). Diğer afimbrial virülans faktörleri arasında yer alan Afa adezinleri bir grup genden oluşan operon (*afaA*, *afaB*, *afaC*, *afaD* ve *AfaE*) tarafından kodlanır. Afa adezinlerinin semptom göstermeyen bakteriüremi izole edilen UPEC'lerin 1/10'undan azında (%6), piyelonefrit vakalarından izole edilenlerin ¼'üne yakınında (%56) ve sistite neden olan UPEC'lerin yarısından fazlasında (%65) görülmektedir (Behzadi, 2017). UPEC'lerde yüzeysel virülans faktörlerinden olan kapsüller, polisakkarit içerikli yapılardır. Bu yapılar; bakterileri hem kompleman aracılı öldürmeye hem de bağışıklığa dayalı nötrofiller gibi fagositoz kaynaklı savunmaya karşı korur (Sarkar & ark., 2014: e94786). Hücre dışı kapsülleme, enfeksiyon durumunda doğuştan ya da sonradan kazanılan bağışıklıklara karşı koruyucu rolünü üstlenirken ayrıca antimikrobiyal peptitlerin etkinliğini nötrleştirilmede ayırıcı rol almaktadır. Hücre dışı kapsüllemede UPEC'ler için sıklıkla gözlenen K tipi polisakkarit kapsül antijenleri K1, K9, K30 ve K92'dir (Goller & Seed, 2010: 333). K1 ve K5 tipi kapsüller konak doku bileşenlerini moleküler düzeyde taklit edebilme özelliğine sahiptirler. Bu özellikleri sayesinde enfekte dokunun humoral yanıt oluşturmaya engellenir (Bien & ark., 2012: 681473). K kapsülü UPEC'ler için hücre içinde mesane epitel hücrelerinde Tip 1 pili ile birlikte işlev görerek biyofilm benzeri topluluk (IBC) oluşumunu tetiklerler. K kapsülü IBC'lere bağlı nötrofillerin infiltrasyonunu engelleyerek savunmadan kaçtığı, eksikliğinde ise bu filtrasyonun sağlanamadığı gözlenmiştir (Goller & Seed, 2010: 333). Diğer bir yüzeysel virülans faktörü ise UPEC'ler için lipopolisakkarit (LPS)' lerdir. LPS'ler UPEC'lerde hücre duvarının bileşeni olup lipt A, core ve O-antijenden oluşurlar (Etefia, 2021). LPS'ler bazı UPEC suşlarına bağışıklık yanıtından kaçma özelliği kazandırmıştır. Bunu sağlayan Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) ligand lipopolisakkarittir. Proinflamatuvar NF- κ B'ye bağlı sitokinlerin salınımını azaltan UPEC izolatlarından NU14'ün LPS yapısında modifikasyona neden olan O-antijen ligaz enzim geninin (*wall*) silinmesi durumunda salınımın ve

nötrofil infiltrasyonunun arttığı gözlenmiştir. Bu durum konak tepkisini ve bağışıklık tanıma sistemini düzenlemede UPEC LPS'lerin etkili olduğu fikrini belirginleştirir (Aguiniga & ark., 2016: 3131). UPEC kaynaklı İYE'lerin %70- 90'ından sorumlu olan bir diğer virülans faktörü bakterinin idrar yolu epitel hücreleri ile temasını sağlayan flagellalardır. Bakterilerin motilitesinden sorumlu flagellaların mesaneden yukarı doğru çıkarak böbrek enfeksiyonlarına da neden olduğu düşünülmektedir. İnvazin görevi üstlenen flagellaların idrar toplama kanallarını istila yeteneği piyelonefrit vakalarında gözlenmiştir (Bien & ark., 2012: 681473). Kadınlarda gözlenen akut, semptomsuz veya tekrarlı İYE nedeni olan UPEC flagellaları yapışma ve istila yanında biyofilm oluşumunu da tetikler. Flagellanın farklı aşamalarını (oluşum, olgunlaşma ve yayılma) düzenleyen gen regülasyonunun biyofilm oluşum ve büyüme safhaları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Terlizzi & ark., 2017: 1566).

UPEC patojenitesinde ikinci büyük sınıfı oluşturan salgılanan ya da ihraç edilen virülans faktörlerini ise toksinler ve demir alım sistemleri teşkil eder. Toksinler, UPEC'ler tarafından salgılanan konak hücrede zarar oluşumu ya da inflamatuvar yanıtın etkinleştirilmesinde görev alan bileşiklerdir. Bunlar içinde en öldürücü olanı α -hemolizin (HlyA) adlı İYE'lerle ilişkili olan (piyelonefrit gibi) lipopolisakkarittir (Etefia, 2021). Konsantrasyonuna bağlı olarak konağa uyguladığı hasar miktarı değişmektedir. HylA düşük konsantrasyonda hedef konakçı hücrelerinin (nötrofiller, lenfositler, böbrek hücreleri gibi) kontrollü ölümü olan apoptozunu indüklerken idrar kesesi hücrelerinin pullanarak dökülmesine neden olur. Yüksek konsantrasyonda ise UPEC'lerin mukozal bariyeri aşmasını sağlar, efektör bağışıklık bölgelerinin zarar görmesi ile konak besinleri ve demir depolarının patojen tarafından tüketilmesine neden olur; eritrositler ile çekirdeğe sahip konak hücrelerinin ölümünü de sağlarlar. Piyelonefrit vakalarının %50'sinde gözlenen hylA ayrıca Ca^{2+} salınımı tetikleyerek idrar akışını da bozmaktadır (Bien & ark., 2012: 681473). Piyelonefrit etkeni UPEC'lerin 1/3'ü tarafından salgılanan diğer bir toksin olan Sitotoksik nekrotizan faktör 1 (CNF1);

RhoGTPaz'a bağılı olarak görev yaparak membran kıvrımlanması ve aktin stres lif oluşumunu tetikler ve patojenin böbreğe invazyonunu sağlar. CNF1'ler üzerine yapılan çalışmalar mesane epitel hücrelerinin ölümünü sağlayan toksinin polimorfonükleer fagositik faktörlerinin görevine müdahale etmenin (*in vitro*) yanında idrar kesesinde oluşan ölü hücrelerin arındırılmasını tetikleyerek patojenin alt hücre tabakalarına ulaşımını (*in vivo*) da tetikler (Bien & ark., 2012: 681473). Piyelonefrit vaka etkeni olan SAT, İYE'lerde tespit edilen CDT, üropatojenik spesifik protein (*usp*) ve Toll/interlökin (IL-1) reseptörü (TIR) alanı içeren protein (Tcp)'ler mesane ve böbrekte patojeniteye neden olan diğer virülans faktörü olan toksinlerdir (Etefia, 2021). Diğer salgılanan virülans faktörleri ise UPEC'lerin konakta hayatta kalmasını sağlayan demir toplama sistemleridir. Konakta bulunan sınırlı miktardaki Fe³⁺ (ferrik demir)'i toplayan ve en bilinenleri yersiniabactin, salmochelin ve aerobaktin olan siderofor isimli küçük demir şelatör moleküller UPEC'ler tarafından sentezlenir. Bu moleküllerce toplanan demirle hem hayatta kalma sağlanırken biyofilm oluşumu da tetiklenmektedir (Etefia, 2021).

1.5.8.2. Sepsis ile ilgili *E. coli* (SEPEC)

Sepsis ile ilgili *E. coli* (SEPEC) suşları D- Mannoze olan ortamda Vero hücrelerine yapıştığı ve hücreyi istila ettiği gözlenmiştir. Bu durum SEPEC'lerin böbrek hücrelerinden kan damarlarına geçişini açıklamada dayanak olarak düşünülmektedir. UPEC'lerde netleşmiş olan virülans faktörleri gözlenirken SEPEC'lerde faktörlerde henüz bir netlik yoktur. DEC ve ExPEC'lere ait virülans özelliklerinin bir kombinasyonuna sahip gibi görünürler. İzole edilen SEPEC suşlarının %98'inde gözlenen *fimH* geninin aktivitesi tam netleşmese de diğer ExPEC'lerde gözlenen Tip 1 fimbriayla aynı görevi üstlendiği düşünülmektedir. Böylece SEPEC'lerin konak hücreye yapışması açıklanabilmektedir. Ayrıca SEPEC suşları sadece konak hücreye geçmek değil sepsisemiye neden olmak için kan dokusunda yaşayabilecek mekanizmaları sağlayacak genetik içeriğe sahip olmalıdır. SEPEC'lerde bulunan kan pıhtılaşması ve kan basıncında bozukluklara sebep olan *csgA* geninin varlığı septik şoka katkısını

destekleyici bir veridir (Conceição & ark., 2012: 417). SEPEC suşlarının patotiplerinde ekstraintestinal yüzeylere kolonizasyona ve biyofilm oluşumuna neden olan Tip 1 fimbrianın kodlanmasından sorumlu *fim* operonuna rastlanır. Ekstraintestinal alanlarda kolonizasyonda görev alan bir diğer fimbria *pap* gen operonu tarafından kodlanan P fimbriadır ve adezyon biriminin tutulması sonrasında T lenfositler tarafından sitokinin salınımının uyarılmasını da sağlar. SEPEC patotiplerinde tespit edilen curli lifini tanımlayan *csg*, *crl* genleri patojenitenin ve biyofilm oluşumunun teşvik edilmesini sağlar. SEPEC bazı suşlarında adezyon dışında istiladan sorumlu *ibeA*, *B*, *C* genlerine rastlanmıştır (Conceição & ark., 2012: 417; Sarowska & ark., 2019: 10). SEPEC'lerde hücreden salgılanan virülans faktörleri arasında yer alan demir alım mekanizmalarını; salmochelin isimli sideroforun kodlanmasında *ütü* geni ile konak hemoglobindeki Fe'den faydalanmayı sağlayan *hma* ile *chu* genleri ekspre eder (Sarowska & ark., 2019: 10). SEPEC patotiplerinde gözlenen fagositozdan (*iss*) ve kompleman koruyucu sistemlerinden kaçış (*traT*) ve kolonizasyonun kolaylaştırılmasını sağlayan (*colV*, *cvaC*) virülans genleri bulunmaktadır. Ayrıca kapsül oluşumunda görev alarak fagositoza karşı korunma sağlayan *KpsMI-neuA*, *KpsMII* genleri kapsül oluşumu sağlayarak patojenin yayılımcı tutumunu destekler. SEPEC'ler tarafından salgılanan toksinler arasında; *cnf* geni tarafından ekspre edilen hücre nekrozunu tetikleyen faktör ile *cdt* geni tarafından ekspre edilen sitoletal şişme faktörü denen konakta hücresel döngünün durması ve ölen hücrenin şişmesine neden olan toksin yer almaktadır (Sarowska & ark., 2019: 10).

1.5.8.3. Neonatal bakteriyel menenjitte neden olan *E. coli* (NMEC)

ExPEC'lere dahil olup kanda hayatta kalma ve yenidoğanların menenjitini istila etme özelliğine sahip diğer bir patotip yeni doğan menenjitine neden olan *E. coli* (NMEC)'lerdir. NMEC'lerin izole edilen patotiplerinde patojeniteden sorumlu büyük virülans plazmitler üzerinde taşınan düşük demir durumunda hayatta kalmasını sağlayan aerobaktin sistemi (*iutA/iucABCD*), salmochelin siderofor sistemi (*iroBCDEN*) ve sit (*sitABCD*) sisteminin

kodlanmasını sağlayan operonlar bulunmaktadır (Lemaître & ark., 2014: 1343). NMEC'lerden izole edilen genlerden *iss* geni serum sağaltımı yoluyla konak hücre savunmasından korunmayı sağlayan bir diğer virölans genidir. NMEC suşlarında virölans özelliklerinin oluşumunda görevli *ibeA*, *B*, *C*, *traT*, *iss*, *colV*, *cvaC*, *gimB*, *sfa/foc* genleri plazmit üzerinde yer almaktadır. Ayrıca NMEC'lerde yüzeysel virölans faktörleri arasında yer alan Tip 1 fimbria, S fimbria, Menenjit ve ısı kaynaklı fimbriaların sentezinden sorumlu gen operonları (fim operonu, odak operonu ve mat operonu) yer almaktadır (Sarowska & ark., 2019: 10). NMEC'lerde istiladan sorumlu *ibe A*, *B*, *C* genleri tarafından sentezlenen proteinler beyin endotel hücrelerine patojenlerin kolayca girip istila etmesi sağlar. Ayrıca K1 kapsüller genleri olan *kpsM*, *neuA* ile sentezlenen kapsül antijenleri fagositozdan kaçmada görev alırlar (Bonacorsi & Bingen, 2005: 373). Toksin üretiminden sorumlu *hlyF*, *tsh*, *astA* ve *cdtB* genlerinin NMEC izolatlarında ikili ya da üçlü gruplar şeklinde bulunduğu gözlenmiştir. Demir taşıma mekanizması olan *fyuA*, *iroN*, *iutA*, *ire* siderofor genlerinin NMEC'lerde gruplar halinde (ikili ya da daha fazla sayıda) patotiplerde bulunarak patojeniteyi güçlendirdiği gözlenmiştir (Mellata & ark., 2018: 103).

1.5.8.4. Avian patojenik *E. coli* (APEC)

Tavuklar, hindiler ve diğer kuş türleri gibi kanatlı kümes hayvanlarında çeşitli lokal ve sistemik enfeksiyonların oluşumundan sorumlu Avian Patojenik *E. coli* (APEC) ExPEC grubu patotiplerdir. APEC'ler kuş kolibasillozu olarak adlandırılan kuşlarda görülen yaygın enfeksiyonların (perihepatit, hava kesesi iltihabı, perikardit, yumurta peritoniti, salfinjit, koligranülom, omfalit, selülit ve osteomyelit/artrit) oluşumunda görev alır (Dziva & Stevens, 2008: 355). Kanatlı kuşlarda gözlenen APEC'ler; gen tavuklarının yarısından fazlasının (%53,5) ve kanatlıların 1/5'inin ölümüne, et miktarı ve yumurta sayısının azalmasına neden olan enfeksiyon sebepleridir.

APEC'lerde patojeniteden sorumlu çeşitli virölans faktörleri bulunmaktadır. Bunlar arasında; adezyon, kolonileşme, proliferasyon, istila ve konak immun yanıtlarından kaçma

görevlerini yerine getiren fimbrialar, adezinler, toksinler, demir alım sistemleri, invazinler ve koruyucular görev alırlar. Patojenitede bunların yanında transkripsiyonel düzenleyiciler, metabolizmada görevli genler, quorum sistemleri (QS), TipIII ve Tip IV segresyon sistemleri gibi ek virülans faktörleri de görev al (Kathayat & ark., 2021: 467). APEC'lerde Tip 1 fimbria, P fimbria, S fimbria ailesinden Avian *E. coli* 1 (AC/1) fimbria ve Tip IV fimbriyalara rastlanmıştır (Dziva & Stevens, 2008: 355). İzole edilen APEC suşlarında Tip 1 fimbria'nın görülme oranı %92,7'dir (Janben & ark., 2001: 371). P fimbriaların görülme oranı %25 olup bu fimbriaların sentezinden sorumlu 11 genin dahil olduğu pap operonu PAI üzerinde yer alır (Ewers & ark., 2007: 163). S fimbria ailesine dahil AC/1 fimbria ya da diğer adı ile fac fimbriasının APEC'lerde görülme oranı %10'dur ve kuş koliseptisemide görevli virülans faktörüdür (Yerushalmi & ark., 1990: 1129). Stg fimbria *stgABCD* operonundan oluşan bulunması durumunda APEC'lerde adezyonu tetiklediği gözlenen ve APEC izolatlarının yaklaşık yarısında (%44,5) rastlanan diğer adetif virülans faktörüdür (Lymberopoulos & ark., 2006: 6449). Curli lifi genellikle insan patojenitesinde kendini göstermesine rağmen kuşlardan elde edilen *E. coli* izolatlarının %99'nunda curli operonları olan *csgABC* ve *csgDEFG*'nin *csgA* genine rastlanmıştır ve APEC'lerde hemoglütinasyon ve fibronektin bağlanma düzeyinde artışla ilişkilidir (Aleksandrowicz & ark., 2021: 109095). Hem patojen hem de patojen olmayan suşlarda gözlenen mat fimbria diye belirtilen (menenjitile ilişkili ve sıcaklık kontrollü) *ecpRABCDE* operonu tarafından kodlanan *E. coli* yaygın fimbria (ECP)'ların *ecpA* geni izole APEC'lerin %76'sında gözlenip enfeksiyonun erken evrelerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Stacy & ark., 2014: e86565). Adezif faktör sentezleyen fimbria APEC izolatlarının %54,4'ünde görülen ve Ygi fimbria denilen yapışma faktörünün kodlanmasında *ygiL* genine sahip olduğu bilinen ExPEC'ler için önemli bir virülans faktörüdür (Antão & ark., 2009: e7796). APEC'ler için adezin sentezleyerek yapışmada görev alan bir diğer fimbria yad olup *yadL* geninin silinmesinin yapışmayı azalttığı gözlenmiştir (Dziva & ark., 2013: 838). APEC suşlarında fimbrial olmayan adezinler arasında AFA'lar, Tip V salgılama

sistemi içinde sınıflandırılan ototransporter'lar (AatA, AatB, TSH ve FdeC) sayılır ve bu genlerdeki hasarların yapışmayı azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca bakteri hareketinden sorumlu olan ve biyofilm oluşumunu tetikleyen flagella; kompleman savunma sistemine karşı direnç oluşumu ve kolonizasyonda görevli bakteri membran parçası LPS'ler; adezyon, proliferasyon ve fagositozdan kaçarak makrofaj içinde hayatta kalmada görev alan Tip VI salgılama sistemleri (T6SS) proteinleri APEC'ler için önemli diğer virülans faktörleridir (Aleksandrowicz & ark., 2021: 109095).

Sonuç

Bu kitap bölümü, *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin özellikle İyi Üretim Uygulamaları (GMP) ve İyi Hijyen Uygulamaları (GHP) ile ilişkisini ele alırken, *Escherichia coli* türünün genetik, patojenik ve ekolojik özelliklerine detaylı bir bakış sunmaktadır. Enterobacteriaceae üyelerinin, gıda güvenliği ve halk sağlığı açısından taşıdığı riskler, dirençli bakteriyel suşların yayılımı ve bunların küresel etkileri bağlamında değerlendirilmiştir.

Özellikle *E. coli*'nin çeşitli patotipleri (EAEC, EHEC, EIEC, ETEC, vb.) incelenerek, bu suşların genomik yapıları, patogeneiz mekanizmaları ve enfeksiyonlarla ilişkili klinik sonuçları ortaya konmuştur. Bu bilgiler ışığında, hem gıda üretimi ve işleme süreçlerinde hem de toplum sağlığını koruma çabalarında GMP ve GHP uygulamalarının etkinliğinin artırılmasının gerekliliği vurgulanmıştır.

Sonuç olarak, antimikrobiyal direnç mekanizmalarının ortaya çıkışını ve yayılımını önlemek için entegre stratejiler geliştirilmesi gerektiği ortaya çıkmıştır. Bu stratejiler, yalnızca hijyen ve üretim uygulamalarını değil, aynı zamanda eğitim, politika geliştirme ve uluslararası iş birliğini de kapsamalıdır. Elde edilen bilgiler, *Enterobacteriaceae* üyelerinin kontrol altına alınmasına yönelik daha etkili yaklaşımlar geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bu çalışmanın, ilgili alanlarda çalışan araştırmacılara ve uzmanlara rehberlik edebilecek bir kaynak olması hedeflenmiştir.

KAYNAKLAR

- Abbasi, P., Kargar, M., Doosti, A., Mardaneh, J., Ghorbani-Dalini, S., & Dehyadegari, M. A. (2017). Molecular Detection of Diffusely Adherent *Escherichia coli* Strains Associated with Diarrhea in Shiraz, Iran. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*, 5(2). doi: 10.5812/pedinfect.37629
- Abdelhalim, K. A., Uzel, A., & Ünal, N. G. (2020). The role of major virulence factors and pathogenicity of adherent-invasive *Escherichia coli* in patients with Crohn's disease. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 15(4), 279-288. doi: 10.5114/pg.2020.93235
- Agarwal, J., Srivastava, S., & Singh, M. (2012). Pathogenomics of uropathogenic *Escherichia coli*. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 30(2), 141-149. doi: 10.4103/0255-0857.96657
- Aguiniga, L. M., Yaggie, R. E., Schaeffer, A. J., & Klumpp, D. J. (2016). Lipopolysaccharide Domains Modulate Urovirulence. *Infection and Immunity*, 84(11), 3131-3140. doi: 10.1128/IAI.00315-16
- Aleksandrowicz, A., Khan, M. M., Sidorczuk, K., Noszka, M., & Kolenda, R. (2021). Whatever makes them stick—Adhesins of avian pathogenic *Escherichia coli*. *Veterinary Microbiology*, 257, 109095. doi: 10.1016/j.vetmic.2021.109095
- Al-Helwany, Z., Alomar, A., Kseibi, B., & Keshe, M. (2017). Studying and Determination of *Escherichia coli* from for Kinds of Food Samples are Fit for Human Consumption. *Food Science and Quality Management*, 63(0), 13.
- Antão, E.-M., Ewers, C., Gürlebeck, D., Preisinger, R., Homeier, T., Li, G., & Wieler, L. H. (2009). Signature-tagged mutagenesis in a chicken infection model leads to the identification of a novel avian pathogenic *Escherichia coli* fimbrial adhesin. *PloS One*, 4(11), e7796. doi: 10.1371/journal.pone.0007796
- Baldini, M. M., Nataro, J. P., & Kaper, J. B. (1986). Localization of a determinant for HEP-2 adherence by enteropathogenic *Escherichia coli*. *Infection and Immunity*, 52(1), 334-336. doi: 10.1128/iai.52.1.334-336.1986
- Balsalobre, C., Morschhäuser, J., Jass, J., Hacker, J., & Uhlin, B. E. (2003). Transcriptional Analysis of the *sfa* Determinant Revealing Multiple mRNA Processing Events in the Biogenesis of S Fimbriae in Pathogenic

- Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 185(2), 620-629. doi: 10.1128/jb.185.2.620-629.2003
- Barnich, N., Boudeau, J., Claret, L., & Darfeuille-Michaud, A. (2003). Regulatory and functional co-operation of flagella and type 1 pili in adhesive and invasive abilities of AIEC strain LF82 isolated from a patient with Crohn's disease. *Molecular Microbiology*, 48(3), 781-794. doi: 10.1046/j.1365-2958.2003.03468.x
- Begum, Y. A., Talukder, K. A., Nair, G. B., Qadri, F., Sack, R. B., & Svennerholm, A.-M. (2005). Enterotoxigenic *Escherichia coli* isolated from surface water in urban and rural areas of Bangladesh. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(7), 3582-3583. doi: 10.1128/JCM.43.7.3582-3583.2005
- Behzadi, P. (2017). Uropathogenic *Escherichia coli* and Fimbrial Adhesins Virulome. İçinde *Urinary Tract Infection—The Result of the Strength of the Pathogen, or the Weakness of the Host*. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.71374
- Behzadi, P. (2020). Classical chaperone-usher (CU) adhesive fimbriome: Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) and urinary tract infections (UTIs). *Folia Microbiologica*, 65(1), 45-65. doi: 10.1007/s12223-019-00719-x
- Beinke, C., Laarmann, S., Wachter, C., Karch, H., Greune, L., & Schmidt, M. A. (1998). Diffusely Adhering *Escherichia coli* Strains Induce Attaching and Effacing Phenotypes and Secrete Homologs of Esp Proteins. *Infection and Immunity*, 66(2), 528-539.
- Bien, J., Sokolova, O., & Bozko, P. (2012). Role of Uropathogenic *Escherichia coli* Virulence Factors in Development of Urinary Tract Infection and Kidney Damage. *International Journal of Nephrology*, 2012, 681473. doi: 10.1155/2012/681473
- Boisen, N., Krogfelt, K. A., & Nataro, J. P. (2013). Enteroaggregative *Escherichia coli*. İçinde Michael S. Donnenberg (Ed.), *Escherichia coli (Second Edition)* (ss. 247-273). Boston: Academic Press. doi: 10.1016/B978-0-12-397048-0.00008-5
- Boisen, N., Struve, C., Scheutz, F., Krogfelt, K. A., & Nataro, J. P. (2008). New adhesin of enteroaggregative *Escherichia coli* related to the Afa/Dr/AAF family. *Infection and Immunity*, 76(7), 3281-3292. doi: 10.1128/IAI.01646-07

- Bonacorsi, S., & Bingen, E. (2005). Molecular epidemiology of *Escherichia coli* causing neonatal meningitis. *International Journal of Medical Microbiology*: *IJMM*, 295(6-7), 373-381. doi: 10.1016/j.ijmm.2005.07.011
- Boudeau, J., Glasser, A. L., Masseret, E., Joly, B., & Darfeuille-Michaud, A. (1999). Invasive ability of an *Escherichia coli* strain isolated from the ileal mucosa of a patient with Crohn's disease. *Infection and Immunity*, 67(9), 4499-4509. doi: 10.1128/IAI.67.9.4499-4509.1999
- Bradley, D. E., Finlayson, M., & March, S. (1988). Presence of type I-like fimbriae and thin filaments on diarrhoeagenic *Escherichia coli*. *FEMS Microbiology Letters*, 52(1), 139-143.
- Bray, J. (1945). Isolation of antigenically homogeneous strains of Bact. Coli neapolitanum from summer diarrhoea of infants. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 57(2), 239-247. doi: 10.1002/path.1700570210
- Brunder, W., Schmidt, H., & Karch, H. (1996). KatP, a novel catalase-peroxidase encoded by the large plasmid of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Microbiology (Reading, England)*, 142 (Pt 11), 3305-3315. doi: 10.1099/13500872-142-11-3305
- Brunder, W., Schmidt, H., & Karch, H. (1997). EspP, a novel extracellular serine protease of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 cleaves human coagulation factor V. *Molecular Microbiology*, 24(4), 767-778. doi: 10.1046/j.1365-2958.1997.3871751.x
- Brunder, Werner, Schmidt, H., Frosch, M., & Karch, H. (1999). The large plasmids of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) are highly variable genetic elements. *Microbiology (Reading, England)*, 145 (Pt 5), 1005-1014. doi: 10.1099/13500872-145-5-1005
- Cabrera-Sosa, L., & Ochoa, T. J. (2020). *Escherichia coli* Diarrhea. İçinde E. T. Ryan, D. R. Hill, T. Solomon, N. E. Aronson, & T. P. Endy (Ed.), *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases (Tenth Edition)* (ss. 481-485). London: Elsevier. doi: 10.1016/B978-0-323-55512-8.00046-6
- Chapman, T. A., Wu, X.-Y., Barchia, I., Bettelheim, K. A., Driesen, S., Trott, D., ... Chin, J. J.-C. (2006). Comparison of virulence gene profiles of *Escherichia coli* strains isolated from healthy and diarrheic swine.

- Applied and Environmental Microbiology*, 72(7), 4782-4795. doi: 10.1128/AEM.02885-05
- Chassaing, B., Rolhion, N., de Vallée, A., Salim, S. Y., Prorok-Hamon, M., Neut, C., ... Darfeuille-Michaud, A. (2011). Crohn disease—Associated adherent-invasive *E. coli* bacteria target mouse and human Peyer's patches via long polar fimbriae. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(3), 966-975. doi: 10.1172/JCI44632
- Cieza, R. J., Hu, J., Ross, B. N., Sbrana, E., & Torres, A. G. (2015). The IbeA invasin of adherent-invasive *Escherichia coli* mediates interaction with intestinal epithelia and macrophages. *Infection and Immunity*, 83(5), 1904-1918. doi: 10.1128/IAI.03003-14
- Collins, J., Tack, D., Pindyck, T., & Griffin, P. (2024). *Escherichia coli*, Diarrheagenic | CDC Yellow Book 2024. Geliş tarihi 25 Aralık 2024, gönderen <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/escherichia-coli-diarrheagenic>
- Conceição, R. A., Ludovico, M. S., Andrade, C. G. T. J., & Yano, T. (2012). Human sepsis-associated *Escherichia coli* (SEPEC) is able to adhere to and invade kidney epithelial cells in culture. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 45(5), 417-424. doi: 10.1590/S0100-879X2012007500057
- Cordier, J. L. (2006). Enterobacteriaceae. İçinde Y. Motarjemi & M. Adams (Ed.), *Emerging Foodborne Pathogens*. Woodhead Publishing. Geliş tarihi gönderen <https://shop.elsevier.com/books/emerging-foodborne-pathogens/motarjemi/978-1-85573-963-5>
- Croxen, M. A., Law, R. J., Scholz, R., Keeney, K. M., Wlodarska, M., & Finlay, B. B. (2013). Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(4), 822-880. doi: 10.1128/CMR.00022-13
- Czeczulin, J. R., Balepur, S., Hicks, S., Phillips, A., Hall, R., Kothary, M. H., ... Nataro, J. P. (1997). Aggregative adherence fimbria II, a second fimbrial antigen mediating aggregative adherence in enteroaggregative *Escherichia coli*. *Infection and Immunity*, 65(10), 4135-4145. doi: 10.1128/iai.65.10.4135-4145.1997
- Darfeuille-Michaud, A., Neut, C., Barnich, N., Lederman, E., Di Martino, P., Desreumaux, P., ... Colombel, J. F. (1998). Presence of adherent *Escherichia coli* strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease.

- Gastroenterology*, 115(6), 1405-1413. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70019-8
- Desmarchelier, P., & Fegan, N. (2011). Pathogens in Milk | *Escherichia coli*. İçinde J. W. Fuquay (Ed.), *Encyclopedia of Dairy Sciences (Second Edition)* (ss. 60-66). San Diego: Academic Press. doi: 10.1016/B978-0-12-374407-4.00393-9
- Disanto, C., Celano, G., Dambrosio, A., Quaglia, N. C., Bozzo, G., Tritto, A., & Celano, G. V. (2021). Food safety in collective catering: Knowledge, attitudes and correct application of GHP/GMP knowledge among foodservice workers. *Italian Journal of Food Safety*, 9(4), 8453. doi: 10.4081/ijfs.2020.8453
- Dogan, B., Suzuki, H., Herlekar, D., Sartor, R. B., Campbell, B. J., Roberts, C. L., ... Simpson, K. W. (2014). Inflammation-associated adherent-invasive *Escherichia coli* are enriched in pathways for use of propanediol and iron and M-cell translocation. *Inflammatory Bowel Diseases*, 20(11), 1919-1932. doi: 10.1097/MIB.0000000000000183
- Dong-Woo, L., Gwack, J., & Youn, S.-K. (2012). Enteropathogenic *Escherichia coli* Outbreak and its Incubation Period: Is it Short or Long? *Osong Public Health and Research Perspectives*, 3(1), 43-47. doi: 10.1016/j.phrp.2012.01.007
- Donnenberg, M. S., Calderwood, S. B., Donohue-Rolfe, A., Keusch, G. T., & Kaper, J. B. (1990). Construction and analysis of TnphoA mutants of enteropathogenic *Escherichia coli* unable to invade HEp-2 cells. *Infection and Immunity*, 58(6), 1565-1571. doi: 10.1128/iai.58.6.1565-1571.1990
- Dziva, F., Hauser, H., Connor, T. R., van Diemen, P. M., Prescott, G., Langridge, G. C., ... Stevens, M. P. (2013). Sequencing and functional annotation of avian pathogenic *Escherichia coli* serogroup O78 strains reveal the evolution of *E. coli* lineages pathogenic for poultry via distinct mechanisms. *Infection and Immunity*, 81(3), 838-849. doi: 10.1128/IAI.00585-12
- Dziva, F., & Stevens, M. P. (2008). Colibacillosis in poultry: Unravelling the molecular basis of virulence of avian pathogenic *Escherichia coli* in their natural hosts. *Avian Pathology: Journal of the W.V.P.A.*, 37(4), 355-366. doi: 10.1080/03079450802216652

- Elias, W. P., Suzart, S., Trabulsi, L. R., Nataro, J. P., & Gomes, T. A. T. (1999). Distribution of aggA and aafA gene sequences among *Escherichia coli* isolates with genotypic or phenotypic characteristics, or both, of enteroaggregative *E. coli*. *Journal of Medical Microbiology*, 48(6), 597-599. doi: 10.1099/00222615-48-6-597
- Elliott, S. J., Wainwright, L. A., McDaniel, T. K., Jarvis, K. G., Deng, Y. K., Lai, L. C., ... Kaper, J. B. (1998). The complete sequence of the locus of enterocyte effacement (LEE) from enteropathogenic *Escherichia coli* E2348/69. *Molecular Microbiology*, 28(1), 1-4. doi: 10.1046/j.1365-2958.1998.00783.x
- Elsinghorst, E. A., & Weitz, J. A. (1994). Epithelial cell invasion and adherence directed by the enterotoxigenic *Escherichia coli* tib locus is associated with a 104-kilodalton outer membrane protein. *Infection and Immunity*, 62(8), 3463-3471. doi: 10.1128/iai.62.8.3463-3471.1994
- Escherich, T. (1885). Die Darmbakterien des Neugeborenen und Sauglinge. *Fortschr Medicine*, 3, 515-522.
- Escherich, T. (1988). The intestinal bacteria of the neonate and breast-fed infant. 1884. *Reviews of Infectious Diseases*, 10(6), 1220-1225. doi: 10.1093/clinids/10.6.1220
- Etefia, E. (2021). Virulence Factors of Uropathogenic *Escherichia coli*. In *Çinde Escherichia coli—Old and New Insights*. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.99891
- Etymologia: *Escherichia coli*. (2015). *Emerging Infectious Diseases*, 21(8), 1310. doi: 10.3201/eid2108.ET2108
- Ewers, C., Li, G., Wilking, H., Kiessling, S., Alt, K., Antão, E.-M., ... Wieler, L. H. (2007). Avian pathogenic, uropathogenic, and newborn meningitis-causing *Escherichia coli*: How closely related are they? *International Journal of Medical Microbiology: IJMM*, 297(3), 163-176. doi: 10.1016/j.ijmm.2007.01.003
- Ewing, W. H., & Gravatti, J. L. (1947). Shigella Types Encountered in the Mediterranean Area. *Journal of Bacteriology*, 53(2), 191-195. doi: 10.1128/jb.53.2.191-195.1947
- Finlay, B. B., & Falkow, S. (1997). Common themes in microbial pathogenicity revisited. *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR*, 61(2), 136-169. doi: 10.1128/mmbr.61.2.136-169.1997

- Fleckenstein, J. M., Hardwidge, P. R., Munson, G. P., Rasko, D. A., Sommerfelt, H., & Steinsland, H. (2010). Molecular mechanisms of enterotoxigenic *Escherichia coli* infection. *Microbes and Infection*, 12(2), 89-98. doi: 10.1016/j.micinf.2009.10.002
- Foxman, B. (2010). The epidemiology of urinary tract infection. *Nature Reviews. Urology*, 7(12), 653-660. doi: 10.1038/nrurol.2010.190
- Frazão, N., Sousa, A., Lässig, M., & Gordo, I. (2019). Horizontal gene transfer overrides mutation in *Escherichia coli* colonizing the mammalian gut. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(36), 17906-17915. doi: 10.1073/pnas.1906958116
- Friedman, E. S., Bittinger, K., Esipova, T. V., Hou, L., Chau, L., Jiang, J., ... Wu, G. D. (2018). Microbes vs. Chemistry in the origin of the anaerobic gut lumen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(16), 4170-4175. doi: 10.1073/pnas.1718635115
- Friedmann, H. C. (2006). Escherich and Escherichia. İçinde *Advances in Applied Microbiology* (C. 60, ss. 133-196). Academic Press. doi: 10.1016/S0065-2164(06)60005-1
- Gaastra, W., & Svennerholm, A. M. (1996). Colonization factors of human enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC). *Trends in Microbiology*, 4(11), 444-452. doi: 10.1016/0966-842x(96)10068-8
- Ghanbarpour, R., & Oswald, E. (2009). Characteristics and virulence genes of *Escherichia coli* isolated from septicemic calves in southeast of Iran. *Tropical Animal Health and Production*, 41(7), 1091-1099. doi: 10.1007/s11250-008-9289-0
- Gibold, L., Garenaux, E., Dalmasso, G., Gallucci, C., Cia, D., Mottet-Auselo, B., ... Delmas, J. (2016). The Vat-AIEC protease promotes crossing of the intestinal mucus layer by Crohn's disease-associated *Escherichia coli*. *Cellular Microbiology*, 18(5), 617-631. doi: 10.1111/cmi.12539
- Girón, J. A., Ho, A. S., & Schoolnik, G. K. (1993). Characterization of fimbriae produced by enteropathogenic *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 175(22), 7391-7403. doi: 10.1128/jb.175.22.7391-7403.1993
- GLASS report: Early implementation 2017-2018. (t.y.). Geliş tarihi 25 Aralık 2024, gönderen
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241515061>

- Glasser, A. L., Boudeau, J., Barnich, N., Perruchot, M. H., Colombel, J. F., & Darfeuille-Michaud, A. (2001). Adherent invasive *Escherichia coli* strains from patients with Crohn's disease survive and replicate within macrophages without inducing host cell death. *Infection and Immunity*, 69(9), 5529-5537. doi: 10.1128/IAI.69.9.5529-5537.2001
- Goller, C. C., & Seed, P. C. (2010). Revisiting the *Escherichia coli* polysaccharide capsule as a virulence factor during urinary tract infection: Contribution to intracellular biofilm development. *Virulence*, 1(4), 333-337. doi: 10.4161/viru.1.4.12388
- Gomes, T. A. T., Elias, W. P., Scaletsky, I. C. A., Guth, B. E. C., Rodrigues, J. F., Piazza, R. M. F., ... Martinez, M. B. (2016). Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Brazilian Journal of Microbiology: [Publication of the Brazilian Society for Microbiology]*, 47 Suppl 1(Suppl 1), 3-30. doi: 10.1016/j.bjm.2016.10.015
- Gonzales-Siles, L., & Sjöling, Å. (2016). The different ecological niches of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Environmental Microbiology*, 18(3), 741-751. doi: 10.1111/1462-2920.13106
- Gunsalus, R. P., & Park, S. J. (1994). Aerobic-anaerobic gene regulation in *Escherichia coli*: Control by the ArcAB and Fnr regulons. *Research in Microbiology*, 145(5-6), 437-450. doi: 10.1016/0923-2508(94)90092-2
- Guth, B. E. (2000). Enterotoxigenic *Escherichia coli*—An overview. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 95 Suppl 1, 95-97. doi: 10.1590/s0074-02762000000700017
- Hales, B. A., Hart, C. A., Batt, R. M., & Saunders, J. R. (1992). The large plasmids found in enterohemorrhagic and enteropathogenic *Escherichia coli* constitute a related series of transfer-defective Inc F-IIA replicons. *Plasmid*, 28(3), 183-193. doi: 10.1016/0147-619x(92)90050-k
- Halkman, H. B. D., & Halkman, A. K. (2014). Indicator Organisms. İçinde C. A. Batt & M. L. Tortorello (Ed.), *Encyclopedia of Food Microbiology (Second Edition)* (ss. 358-363). Oxford: Academic Press. doi: 10.1016/B978-0-12-384730-0.00396-7
- Harrington, S. M., Dudley, E. G., & Nataro, J. P. (2006). Pathogenesis of enteroaggregative *Escherichia coli* infection. *FEMS Microbiology Letters*, 254(1), 12-18. doi: 10.1111/j.1574-6968.2005.00005.x

- Hassan, A., Khan, M. K. I., Fordos, S., Hasan, A., Khalid, S., Naeem, M. Z., & Usman, A. (2023). Emerging Foodborne Pathogens: Challenges and Strategies for Ensuring Food Safety. *Biology and Life Sciences Forum*, 31(1), 32. doi: 10.3390/ECM2023-16596
- Hassan, A. N., & Frank, J. F. (2011). *MICROORGANISMS ASSOCIATED WITH MILK*. 447-457. Elsevier. doi: 10.1016/B978-0-12-374407-4.00309-5
- Hernandes, R. T., Elias, W. P., Vieira, M. A. M., & Gomes, T. A. T. (2009). An overview of atypical enteropathogenic *Escherichia coli*. *FEMS Microbiology Letters*, 297(2), 137-149. doi: 10.1111/j.1574-6968.2009.01664.x
- Hicks, S., Candy, D. C., & Phillips, A. D. (1996). Adhesion of enteroaggregative *Escherichia coli* to pediatric intestinal mucosa in vitro. *Infection and Immunity*, 64(11), 4751-4760. doi: 10.1128/iai.64.11.4751-4760.1996
- Hjort, R. G., Pola, C. C., Soares, R. R. A., Oliveira, D. A., Stromberg, L., Claussen, J. C., & Gomes, C. L. (2024). Advances in Biosensors for Detection of Foodborne Microorganisms, Toxins, and Chemical Contaminants. İçinde G. W. Smithers (Ed.), *Encyclopedia of Food Safety (Second Edition)* (ss. 372-384). Oxford: Academic Press. doi: 10.1016/B978-0-12-822521-9.00187-8
- Horesh, G., Blackwell, G. A., Tonkin-Hill, G., Corander, J., Heinz, E., & Thomson, N. R. (2021). A comprehensive and high-quality collection of *Escherichia coli* genomes and their genes. *Microbial Genomics*, 7(2), 000499. doi: 10.1099/mgen.0.000499
- Imhoff, J. F. (2005). "Enterobacteriales". İçinde D. J. Brenner, N. R. Krieg, J. T. Staley, G. M. Garrity, D. R. Boone, P. De Vos, ... K.-H. Schleifer (Ed.), *Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology: Volume Two The Proteobacteria Part B The Gammaproteobacteria* (ss. 587-850). Boston, MA: Springer US. doi: 10.1007/0-387-28022-7_13
- Jackson, D. D. (1911). Classification of the b. Coli group. *Journal of the American Public Health Association*, 1(12), 930-938. doi: 10.2105/AJPH.1.12.930
- Jahandeh, N., Ranjbar, R., Behzadi, P., & Behzadi, E. (2015). Uropathogenic *Escherichia coli* virulence genes: Invaluable approaches for designing DNA microarray probes. *Central European Journal of Urology*, 68(4), 452-458. doi: 10.5173/ceju.2015.625

- Janben, T., Schwarz, C., Preikschat, P., Voss, M., Philipp, H. C., & Wieler, L. H. (2001). Virulence-associated genes in avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) isolated from internal organs of poultry having died from colibacillosis. *International Journal of Medical Microbiology: IJMM*, 291(5), 371-378. doi: 10.1078/1438-4221-00143
- Jarocki, V. M., Reid, C. J., Chapman, T. A., & Djordjevic, S. P. (2019). *Escherichia coli* ST302: Genomic Analysis of Virulence Potential and Antimicrobial Resistance Mediated by Mobile Genetic Elements. *Frontiers in Microbiology*, 10, 3098. doi: 10.3389/fmicb.2019.03098
- Javadi, K., Mohebi, S., Motamedifar, M., & Hadi, N. (2020). Characterization and antibiotic resistance pattern of diffusely adherent *Escherichia coli* (DAEC), isolated from paediatric diarrhoea in Shiraz, southern Iran. *New Microbes and New Infections*, 38, 100780. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100780
- Jung, D., Park, S., Ruffini, J., Dussault, F., Dufour, S., & Ronholm, J. (2021). Comparative genomic analysis of *Escherichia coli* isolates from cases of bovine clinical mastitis identifies nine specific pathotype marker genes. *Microbial Genomics*, 7(7), 000597. doi: 10.1099/mgen.0.000597
- Kaas, R. S., Friis, C., Ussery, D. W., & Aarestrup, F. M. (2012). Estimating variation within the genes and inferring the phylogeny of 186 sequenced diverse *Escherichia coli* genomes. *BMC Genomics*, 13, 577. doi: 10.1186/1471-2164-13-577
- Kaleta, C., Schäuble, S., Rinas, U., & Schuster, S. (2013). Metabolic costs of amino acid and protein production in *Escherichia coli*. *Biotechnology Journal*, 8(9), 1105-1114. doi: 10.1002/biot.201200267
- Kalman, D., Weiner, O. D., Goosney, D. L., Sedat, J. W., Finlay, B. B., Abo, A., & Bishop, J. M. (1999). Enteropathogenic *E. coli* acts through WASP and Arp2/3 complex to form actin pedestals. *Nature Cell Biology*, 1(6), 389-391. doi: 10.1038/14087
- Kaper, J. B., Nataro, J. P., & Mobley, H. L. T. (2004). Pathogenic *Escherichia coli*. *Nature Reviews Microbiology*, 2(2), 123-140. doi: 10.1038/nrmicro818
- Karch, H. (2001). The role of virulence factors in enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC)—Associated hemolytic-uremic syndrome. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 27(3), 207-213. doi: 10.1055/s-2001-15250

- Karch, H., Schubert, S., Zhang, D., Zhang, W., Schmidt, H., Olschläger, T., & Hacker, J. (1999). A genomic island, termed high-pathogenicity island, is present in certain non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* clonal lineages. *Infection and Immunity*, 67(11), 5994-6001. doi: 10.1128/IAI.67.11.5994-6001.1999
- Karmali, M. A. (2018). Factors in the emergence of serious human infections associated with highly pathogenic strains of shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *International Journal of Medical Microbiology: IJMM*, 308(8), 1067-1072. doi: 10.1016/j.ijmm.2018.08.005
- Kathayat, D., Lokesh, D., Ranjit, S., & Rajashekara, G. (2021). Avian Pathogenic *Escherichia coli* (APEC): An Overview of Virulence and Pathogenesis Factors, Zoonotic Potential, and Control Strategies. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 10(4), 467. doi: 10.3390/pathogens10040467
- Kenny, B., DeVinney, R., Stein, M., Reinscheid, D. J., Frey, E. A., & Finlay, B. B. (1997). Enteropathogenic *E. coli* (EPEC) transfers its receptor for intimate adherence into mammalian cells. *Cell*, 91(4), 511-520. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80437-7
- Khan, A. S., Kniep, B., Oelschlaeger, T. A., Van Die, I., Korhonen, T., & Hacker, J. (2000). Receptor Structure for F1C Fimbriae of Uropathogenic *Escherichia coli*. *Infection and Immunity*, 68(6), 3541-3547.
- Kürekci, C., Aydın, M., Tekeli, İ. O., Ambarcıoğlu, P., Şengül, S. A., & Sakin, F. (2021). Occurrence and characterization of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* from bovine and ovine bulk tank milk samples in Turkey. *Journal of Food Safety*, 41(3), e12881. doi: 10.1111/jfs.12881
- Lai, X. H., Xu, J. G., Melgar, S., & Uhlin, B. E. (1999). An apoptotic response by J774 macrophage cells is common upon infection with diarrheagenic *Escherichia coli*. *FEMS Microbiology Letters*, 172(1), 29-34. doi: 10.1111/j.1574-6968.1999.tb13445.x
- Lane, M. C., & Mobley, H. L. T. (2007). Role of P-fimbrial-mediated adherence in pyelonephritis and persistence of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) in the mammalian kidney. *Kidney International*, 72(1), 19-25. doi: 10.1038/sj.ki.5002230
- Le Bouguénec, C., & Servin, A. L. (2006). Diffusely adherent *Escherichia coli* strains expressing Afa/Dr adhesins (Afa/Dr DAEC): Hitherto unrecognized pathogens. *FEMS Microbiology Letters*, 256(2), 185-194. doi: 10.1111/j.1574-6968.2006.00144.x

- Lee, H., Popodi, E., Tang, H., & Foster, P. L. (2012). Rate and molecular spectrum of spontaneous mutations in the bacterium *Escherichia coli* as determined by whole-genome sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(41), E2774-2783. doi: 10.1073/pnas.1210309109
- Lemaître, C., Bidet, P., Benoist, J.-F., Schlemmer, D., Sobral, E., d'Humières, C., & Bonacorsi, S. (2014). The ssbL gene harbored by the ColV plasmid of an *Escherichia coli* neonatal meningitis strain is an auxiliary virulence factor boosting the production of siderophores through the shikimate pathway. *Journal of Bacteriology*, 196(7), 1343-1349. doi: 10.1128/JB.01153-13
- Levine, M. M., & Edelman, R. (1984). Enteropathogenic *Escherichia coli* of classic serotypes associated with infant diarrhea: Epidemiology and pathogenesis. *Epidemiologic Reviews*, 6, 31-51. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036274
- Levine, M. M., Kaper, J. B., Black, R. E., & Clements, M. L. (1983). New knowledge on pathogenesis of bacterial enteric infections as applied to vaccine development. *Microbiological Reviews*, 47(4), 510-550. doi: 10.1128/mr.47.4.510-550.1983
- Levine, M. M., Nataro, J. P., Karch, H., Baldini, M. M., Kaper, J. B., Black, R. E., ... O'Brien, A. D. (1985). The diarrheal response of humans to some classic serotypes of enteropathogenic *Escherichia coli* is dependent on a plasmid encoding an enteroadhesiveness factor. *The Journal of Infectious Diseases*, 152(3), 550-559. doi: 10.1093/infdis/152.3.550
- Liu, Y.-F., Yan, J.-J., Lei, H.-Y., Teng, C.-H., Wang, M.-C., Tseng, C.-C., & Wu, J.-J. (2012). Loss of outer membrane protein C in *Escherichia coli* contributes to both antibiotic resistance and escaping antibody-dependent bactericidal activity. *Infection and Immunity*, 80(5), 1815-1822. doi: 10.1128/IAI.06395-11
- Lothigius, A., Sjöling, A., Svennerholm, A.-M., & Bölin, I. (2010). Survival and gene expression of enterotoxigenic *Escherichia coli* during long-term incubation in sea water and freshwater. *Journal of Applied Microbiology*, 108(4), 1441-1449. doi: 10.1111/j.1365-2672.2009.04548.x
- Luna-Pineda, V. M., Moreno-Fierros, L., Cázares-Domínguez, V., Ilhuicatzí-Alvarado, D., Ochoa, S. A., Cruz-Córdova, A., ... Xicohtencatl-Cortes, J. (2019). Curli of Uropathogenic *Escherichia coli* Enhance Urinary

- Tract Colonization as a Fitness Factor. *Frontiers in Microbiology*, 10, 2063. doi: 10.3389/fmicb.2019.02063
- Lymberopoulos, M. H., Houle, S., Daigle, F., Lévêillé, S., Brée, A., Moulin-Schouleur, M., ... Dozois, C. M. (2006). Characterization of Stg Fimbriae from an Avian Pathogenic *Escherichia coli* O78:K80 Strain and Assessment of Their Contribution to Colonization of the Chicken Respiratory Tract. *Journal of Bacteriology*, 188(18), 6449-6459. doi: 10.1128/JB.00453-06
- MacDonald, E., Møller, K. E., Wester, A. L., Dahle, U. R., Hermansen, N. O., Jenum, P. A., ... Vold, L. (2015). An outbreak of enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) infection in Norway, 2012: A reminder to consider uncommon pathogens in outbreaks involving imported products. *Epidemiology and Infection*, 143(3), 486-493. doi: 10.1017/S0950268814001058
- Manges, A. R., Geum, H. M., Guo, A., Edens, T. J., Fibke, C. D., & Pitout, J. D. (2019). Global Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) Lineages. *Clinical Microbiology Reviews*, 32(3), e00135-18. doi: 10.1128/CMR.00135-18
- Mansan-Almeida, R., Pereira, A. L., & Giugliano, L. G. (2013). Diffusely adherent *Escherichia coli* strains isolated from children and adults constitute two different populations. *BMC Microbiology*, 13, 22. doi: 10.1186/1471-2180-13-22
- Martinez-Medina, M., Mora, A., Blanco, M., López, C., Alonso, M. P., Bonacorsi, S., ... Blanco, J. (2009). Similarity and divergence among adherent-invasive *Escherichia coli* and extraintestinal pathogenic *E. coli* strains. *Journal of Clinical Microbiology*, 47(12), 3968-3979. doi: 10.1128/JCM.01484-09
- Mead, P. S., Slutsker, L., Dietz, V., McCaig, L. F., Bresee, J. S., Shapiro, C., ... Tauxe, R. V. (1999). Food-related illness and death in the United States. *Emerging Infectious Diseases*, 5(5), 607-625. doi: 10.3201/eid0505.990502
- Mears, P. J., Koirala, S., Rao, C. V., Golding, I., & Chemla, Y. R. (2014). *Escherichia coli* swimming is robust against variations in flagellar number. *eLife*, 3, e01916. doi: 10.7554/eLife.01916
- Meconi, S., Vercellone, A., Levillain, F., Payré, B., Al Saati, T., Capilla, F., ... Altare, F. (2007). Adherent-invasive *Escherichia coli* isolated from

- Crohn's disease patients induce granulomas in vitro. *Cellular Microbiology*, 9(5), 1252-1261. doi: 10.1111/j.1462-5822.2006.00868.x
- Meier-Kolthoff, J. P., Hahnke, R. L., Petersen, J., Scheuner, C., Michael, V., Fiebig, A., ... Klenk, H.-P. (2014). Complete genome sequence of DSM 30083(T), the type strain (U5/41(T)) of *Escherichia coli*, and a proposal for delineating subspecies in microbial taxonomy. *Standards in Genomic Sciences*, 9, 2. doi: 10.1186/1944-3277-9-2
- Mellata, M., Johnson, J. R., & Curtiss, R. (2018). *Escherichia coli* isolates from commercial chicken meat and eggs cause sepsis, meningitis and urinary tract infection in rodent models of human infections. *Zoonoses and Public Health*, 65(1), 103-113. doi: 10.1111/zph.12376
- Melton-Celsa, A. R. (2014). Shiga Toxin (Stx) Classification, Structure, and Function. *Microbiology Spectrum*, 2(4), EHEC-0024-2013. doi: 10.1128/microbiolspec.EHEC-0024-2013
- Meza-Segura, M., & Estrada-Garcia, T. (2016). Diffusely Adherent *Escherichia coli*. İçinde A. G. Torres (Ed.), *Escherichia coli in the Americas* (ss. 125-147). Cham: Springer International Publishing. doi: 10.1007/978-3-319-45092-6_6
- Morin, N., Santiago, A. E., Ernst, R. K., Guillot, S. J., & Nataro, J. P. (2013). Characterization of the AggR regulon in enteroaggregative *Escherichia coli*. *Infection and Immunity*, 81(1), 122-132. doi: 10.1128/IAI.00676-12
- Mortezaei, N., Epler, C. R., Shao, P. P., Shirdel, M., Singh, B., McVeigh, A., ... Bullitt, E. (2015). Structure and function of enterotoxigenic *Escherichia coli* fimbriae from differing assembly pathways. *Molecular Microbiology*, 95(1), 116-126. doi: 10.1111/mmi.12847
- Mulvey, M. A. (2002). Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cellular Microbiology*, 4(5), 257-271. doi: 10.1046/j.1462-5822.2002.00193.x
- Nguyen, Y., & Sperandio, V. (2012). Enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC) pathogenesis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2, 90. doi: 10.3389/fcimb.2012.00090
- Nurye, M., & Berhe, T. (2023). Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) and Recent Technologies for Microbial Inactivation in Mozzarella Production. İçinde *Food Safety—New Insights*. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.112981

- Ochoa, T. J., Barletta, F., Contreras, C., & Mercado, E. (2008). New insights into the epidemiology of enteropathogenic *Escherichia coli* infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 102(9), 852-856. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.03.017
- Octavia, S., & Lan, R. (2014). The Family Enterobacteriaceae. İçinde E. Rosenberg, E. F. DeLong, S. Lory, E. Stackebrandt, & F. Thompson (Ed.), *The Prokaryotes: Gammaproteobacteria* (ss. 225-286). Berlin, Heidelberg: Springer. doi: 10.1007/978-3-642-38922-1_167
- Onbaşı, E., & Çınar, A. (2021). ÇEVRESEL İZLEME PROGRAMI: GIDA ENDÜSTRİSİNDE MİKROBİYOLOJİK GÜVENLİĞİ DESTEKLEYEN ERKEN UYARI SİSTEMİ. *Gıda*, 46(5), 1313-1330. doi: 10.15237/gida.GD21105
- Orth, D., & Würzner, R. (2006). What Makes an Enterohemorrhagic *Escherichia coli*? *Clinical Infectious Diseases*, 43(9), 1168-1169. doi: 10.1086/508207
- Ott, M., Hoschützky, H., Jann, K., Van Die, I., & Hacker, J. (1988). Gene clusters for S fimbrial adhesin (sfa) and F1C fimbriae (foc) of *Escherichia coli*: Comparative aspects of structure and function. *Journal of Bacteriology*, 170(9), 3983-3990. doi: 10.1128/jb.170.9.3983-3990.1988
- Oyofe, B. A., el-Etr, S. H., Wasfy, M. O., Peruski, L., Kay, B., Mansour, M., ... Murphy, J. R. (1995). Colonization factors of enterotoxigenic *E. coli* (ETEC) from residents of northern Egypt. *Microbiological Research*, 150(4), 429-436. doi: 10.1016/S0944-5013(11)80027-3
- Palmer, C., Bik, E. M., DiGiulio, D. B., Relman, D. A., & Brown, P. O. (2007). Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biology*, 5(7), e177. doi: 10.1371/journal.pbio.0050177
- Pasqua, M., Michelacci, V., Di Martino, M. L., Tozzoli, R., Grossi, M., Colonna, B., ... Prosseda, G. (2017). The Intriguing Evolutionary Journey of Enteroinvasive *E. coli* (EIEC) toward Pathogenicity. *Frontiers in Microbiology*, 8, 2390. doi: 10.3389/fmicb.2017.02390
- Pitout, J. D. D. (2012). Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*: A Combination of Virulence with Antibiotic Resistance. *Frontiers in Microbiology*, 3, 9. doi: 10.3389/fmicb.2012.00009
- Poirel, L., Madec, J.-Y., Lupo, A., Schink, A.-K., Kieffer, N., Nordmann, P., & Schwarz, S. (2018). Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli*.

Microbiology Spectrum, 6(4). doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0026-2017

- Qadri, F., Svennerholm, A.-M., Faruque, A. S. G., & Sack, R. B. (2005). Enterotoxigenic *Escherichia coli* in developing countries: Epidemiology, microbiology, clinical features, treatment, and prevention. *Clinical Microbiology Reviews*, 18(3), 465-483. doi: 10.1128/CMR.18.3.465-483.2005
- Riley, L. W. (2014). Pandemic lineages of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(5), 380-390. doi: 10.1111/1469-0691.12646
- Rojas-Lopez, M., Monterio, R., Pizza, M., Desvaux, M., & Rosini, R. (2018). Intestinal Pathogenic *Escherichia coli*: Insights for Vaccine Development. *Frontiers in Microbiology*, 9, 440. doi: 10.3389/fmicb.2018.00440
- Saitz, W., Montero, D. A., Pardo, M., Araya, D., De la Fuente, M., Hermoso, M. A., ... Vidal, R. M. (2022). Characterization of Adherent-Invasive *Escherichia coli* (AIEC) Outer Membrane Proteins Provides Potential Molecular Markers to Screen Putative AIEC Strains. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 9005. doi: 10.3390/ijms23169005
- Sarkar, S., Ulett, G. C., Totsika, M., Phan, M.-D., & Schembri, M. A. (2014). Role of capsule and O antigen in the virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *PloS One*, 9(4), e94786. doi: 10.1371/journal.pone.0094786
- Sarowska, J., Futoma-Koloch, B., Jama-Kmiecik, A., Frej-Madrzak, M., Ksiazczyk, M., Bugla-Ploskonska, G., & Choroszy-Krol, I. (2019). Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: Recent reports. *Gut Pathogens*, 11, 10. doi: 10.1186/s13099-019-0290-0
- Saygi, S., & Aydın, M. (2025). Molecular characterization of antimicrobial resistance genes in processed red meat-derived *Escherichia coli* isolates. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 33(1), 300–309. doi: 10.30574/gscbps.2025.33.1.0416
- Schwartz, T., Kohnen, W., Jansen, B., & Obst, U. (2003). Detection of antibiotic-resistant bacteria and their resistance genes in wastewater, surface water,

- and drinking water biofilms. *FEMS Microbiology Ecology*, 43(3), 325-335. doi: 10.1111/j.1574-6941.2003.tb01073.x
- Seed, P. C. (2020). *Escherichia coli*. İçinde R. M. Kliegman, J. W. Geme, N. J. Blum, S. S. Shah, R. C. Tasker, & K. M. Wilson (Ed.), *Nelson Textbook of Pediatrics* (21. bs, ss. 1511-1515). Amsterdam: Elsevier.
- Senerwa, D., Olsvik, O., Mutanda, L. N., Lindqvist, K. J., Gathuma, J. M., Fossum, K., & Wachsmuth, K. (1989). Enteropathogenic *Escherichia coli* serotype O111:HNT isolated from preterm neonates in Nairobi, Kenya. *Journal of Clinical Microbiology*, 27(6), 1307-1311. doi: 10.1128/jcm.27.6.1307-1311.1989
- Servin, A. L. (2005). Pathogenesis of Afa/Dr Diffusely Adhering *Escherichia coli*. *Clinical Microbiology Reviews*, 18(2), 264-292. doi: 10.1128/CMR.18.2.264-292.2005
- Servin, A. L. (2014). Pathogenesis of human diffusely adhering *Escherichia coli* expressing Afa/Dr adhesins (Afa/Dr DAEC): Current insights and future challenges. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(4), 823-869. doi: 10.1128/CMR.00036-14
- Smith, M. W., & Neidhardt, F. C. (1983). Proteins induced by anaerobiosis in *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 154(1), 336-343.
- So, M., Dallas, W. S., & Falkow, S. (1978). Characterization of an *Escherichia coli* plasmid encoding for synthesis of heat-labile toxin: Molecular cloning of the toxin determinant. *Infection and Immunity*, 21(2), 405-411. doi: 10.1128/iai.21.2.405-411.1978
- Spurbeck, R. R., Stapleton, A. E., Johnson, J. R., Walk, S. T., Hooton, T. M., & Mobley, H. L. T. (2011). Fimbrial profiles predict virulence of uropathogenic *Escherichia coli* strains: Contribution of ygi and yad fimbriae. *Infection and Immunity*, 79(12), 4753-4763. doi: 10.1128/IAI.05621-11
- Stacy, A. K., Mitchell, N. M., Maddux, J. T., De la Cruz, M. A., Durán, L., Girón, J. A., ... Mellata, M. (2014). Evaluation of the prevalence and production of *Escherichia coli* common pilus among avian pathogenic *E. coli* and its role in virulence. *PloS One*, 9(1), e86565. doi: 10.1371/journal.pone.0086565
- Stender, H., Broomer, A. J., Oliveira, K., Perry-O'Keefe, H., Hyldig-Nielsen, J. J., Sage, A., & Coull, J. (2001). Rapid Detection, Identification, and

- Enumeration of *Escherichia coli* Cells in Municipal Water by Chemiluminescent In Situ Hybridization. *Applied and Environmental Microbiology*, 67(1), 142-147. doi: 10.1128/AEM.67.1.142-147.2001
- Stokes, H. W., & Gillings, M. R. (2011). Gene flow, mobile genetic elements and the recruitment of antibiotic resistance genes into Gram-negative pathogens. *FEMS Microbiology Reviews*, 35(5), 790-819. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00273.x
- Stone, K. D., Zhang, H. Z., Carlson, L. K., & Donnenberg, M. S. (1996). A cluster of fourteen genes from enteropathogenic *Escherichia coli* is sufficient for the biogenesis of a type IV pilus. *Molecular Microbiology*, 20(2), 325-337. doi: 10.1111/j.1365-2958.1996.tb02620.x
- Tanimoto, Y., Tamai, S., Matsuzaki, T., Takeuchi, N., Noju, T., Yanagida, S., ... Nishikawa, Y. (2019). Diffusely Adherent *Escherichia coli* Strains Isolated from Healthy Carriers Suppress Cytokine Secretions of Epithelial Cells Stimulated by Inflammatory Substances. *Infection and Immunity*, 87(1), e00683-18. doi: 10.1128/IAI.00683-18
- Tanwar, J., Das, S., Fatima, Z., & Hameed, S. (2014). Multidrug resistance: An emerging crisis. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2014, 541340. doi: 10.1155/2014/541340
- Tarr, P. I., Bilge, S. S., Vary, J. C., Jelacic, S., Habeeb, R. L., Ward, T. R., ... Besser, T. E. (2000). Iha: A novel *Escherichia coli* O157:H7 adherence-conferring molecule encoded on a recently acquired chromosomal island of conserved structure. *Infection and Immunity*, 68(3), 1400-1407. doi: 10.1128/IAI.68.3.1400-1407.2000
- Teixeira, N. B., Rojas, T. C. G., da Silveira, W. D., Matheus-Guimarães, C., Silva, N. P., & Scaletsky, I. C. A. (2015). Genetic analysis of enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) adherence factor (EAF) plasmid reveals a new deletion within the EAF probe sequence among O119 typical EPEC strains. *BMC Microbiology*, 15, 200. doi: 10.1186/s12866-015-0539-9
- Tenaillon, O., Skurnik, D., Picard, B., & Denamur, E. (2010). The population genetics of commensal *Escherichia coli*. *Nature Reviews. Microbiology*, 8(3), 207-217. doi: 10.1038/nrmicro2298
- Tenover, F. C. (2006). Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *The American Journal of Medicine*, 119(6 Suppl 1), S3-10; discussion S62-70. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.03.011

- Terlizzi, M. E., Gribaudo, G., & Maffei, M. E. (2017). UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1566. doi: 10.3389/fmicb.2017.01566
- Tobe, T., Hayashi, T., Han, C. G., Schoolnik, G. K., Ohtsubo, E., & Sasakawa, C. (1999). Complete DNA sequence and structural analysis of the enteropathogenic *Escherichia coli* adherence factor plasmid. *Infection and Immunity*, 67(10), 5455-5462. doi: 10.1128/IAI.67.10.5455-5462.1999
- Trabulsi, L. R., Keller, R., & Tardelli Gomes, T. A. (2002). Typical and atypical enteropathogenic *Escherichia coli*. *Emerging Infectious Diseases*, 8(5), 508-513. doi: 10.3201/eid0805.010385
- Ulett, G. C., Mabbett, A. N., Fung, K. C., Webb, R. I., & Schembri, M. A. (2007). The role of F9 fimbriae of uropathogenic *Escherichia coli* in biofilm formation. *Microbiology (Reading, England)*, 153(Pt 7), 2321-2331. doi: 10.1099/mic.0.2006/004648-0
- Vidal, R. M., Muhsen, K., Tennant, S. M., Svennerholm, A.-M., Sow, S. O., Sur, D., ... Levine, M. M. (2019). Colonization factors among enterotoxigenic *Escherichia coli* isolates from children with moderate-to-severe diarrhea and from matched controls in the Global Enteric Multicenter Study (GEMS). *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(1), e0007037. doi: 10.1371/journal.pntd.0007037
- von Wulffen, J., RecogNice-Team, Sawodny, O., & Feuer, R. (2016). Transition of an Anaerobic *Escherichia coli* Culture to Aerobiosis: Balancing mRNA and Protein Levels in a Demand-Directed Dynamic Flux Balance Analysis. *PloS One*, 11(7), e0158711. doi: 10.1371/journal.pone.0158711
- Walters, M. S., & Mobley, H. L. T. (2009). Identification of uropathogenic *Escherichia coli* surface proteins by shotgun proteomics. *Journal of Microbiological Methods*, 78(2), 131-135. doi: 10.1016/j.mimet.2009.04.013
- Werneburg, G. T., & Thanassi, D. G. (2018). Pili Assembled by the Chaperone/Usher Pathway in *Escherichia coli* and Salmonella. *EcoSal Plus*, 8(1). doi: 10.1128/ecosalplus.ESP-0007-2017

- Wurpel, D. J., Beatson, S. A., Totsika, M., Petty, N. K., & Schembri, M. A. (2013). Chaperone-usher fimbriae of *Escherichia coli*. *PloS One*, 8(1), e52835. doi: 10.1371/journal.pone.0052835
- Wurpel, D. J., Totsika, M., Allsopp, L. P., Hartley-Tassell, L. E., Day, C. J., Peters, K. M., ... Schembri, M. A. (2014). F9 fimbriae of uropathogenic *Escherichia coli* are expressed at low temperature and recognise Gal β 1-3GlcNAc-containing glycans. *PloS One*, 9(3), e93177. doi: 10.1371/journal.pone.0093177
- Yelimlibağ, B., & Aydin, M. (2023). Characterization of multiple resistance genes of *Escherichia coli* strains isolated from food and clinical samples: Characterization of multiple resistant *E. coli*. *Cellular and Molecular Biology*, 69(7), 118–126. doi: 10.14715/cmb/2023.69.7.19
- Yerushalmi, Z., Smorodinsky, N. I., Naveh, M. W., & Ron, E. Z. (1990). Adherence pili of avian strains of *Escherichia coli* O78. *Infection and Immunity*, 58(4), 1129-1131. doi: 10.1128/iai.58.4.1129-1131.1990
- Zamani, H., & Salehzadeh, A. (2018). Biofilm formation in uropathogenic *Escherichia coli*: Association with adhesion factor genes. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 48(1), 162-167. doi: 10.3906/sag-1707-3
- Zuppi, M., Tozzoli, R., Chiani, P., Quiros, P., Martinez-Velazquez, A., Michelacci, V., ... Morabito, S. (2020). Investigation on the Evolution of Shiga Toxin-Converting Phages Based on Whole Genome Sequencing. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1472. doi: 10.3389/fmicb.2020.01472

BÖLÜM 6

ALG KAYNAKLI ANTİMİKROBİYAL BİLEŞİKLER

1. OSMAN UÇ¹

2. KÖKSAL PABUÇCU²

Giriş

Algler yeryüzündeki tüm sucul ortamlarda yaşayan, makro ve mikro düzeydeki fotosentetik organizmalardır (Altuner, Pabuçcu, & Türkekul, 2002, s. 77). Makro ve mikroalgler, sahip oldukları yüksek biyokimyasal çeşitlilik ve denizel ekosistemlerde üstlendikleri temel roller nedeniyle son yıllarda bilimsel araştırmaların odak noktalarından biri hâline gelmiştir (Raja, Hemaiswarya, Kumar, Sridhar, & Rengasamy, 2008, s. 78-82; Mimouni, ve diğerleri, 2012, s. 2734–2738). Bu organizmalar, fotosentetik aktiviteleri nedeniyle küresel karbon döngüsüne önemli katkılar sağlamakta; aynı zamanda denizel besin ağlarının temel bileşenleri olarak ekosistemlerin sürekliliğinde kritik bir rol

¹Dr., Dicle Üniversitesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Orcid: 0000-0002-3738-9836

²Prof. Dr., Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Meslek Bilimleri Bölümü, Farmakognozi Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-4473-8002

oynamaktadır (Borowitzka, 2013, s. 744–747; Stengel, Connan, & Popper, 2011, s. 484–487). Alglerin bu ekolojik önemi, onların yalnızca çevresel açıdan değil, aynı zamanda biyoteknolojik ve farmasötik potansiyelleri açısından da değerlendirilmesine zemin hazırlamaktadır (Plaza, Herrero, Alejandro Cifuentes, & Ibáñez, 2009, s. 7160–7165; Guedes, Amaro, & Malcata, 2011, s. 598–602).

Algler, genellikle zaman zorlu çevresel şartlarına uyum sağlayabilecek, son derece zengin bir metabolik repertuara sahiptirler (Stengel, Connan, & Popper, 2011, s. 487–491). Denizel ortamda karşılaşılan ışık dalganmaları, tuzluluk değişimleri, sıcaklık stresleri, besin elementlerinin sınırlılığı ve yoğun mikrobiyal rekabet gibi faktörler, alglerin savunma ve uyum mekanizmalarına etki eden faktörlerdir (Santos, Félix, Pais, Rocha, & Silvestre, 2019, s. 2–5). Bu faktörler sonucunda algler, yapısal ve fonksiyonel açıdan özgün biyoaktif bileşiklerin sentezlenmesinde avantajlı konumdadırlar (Carroll, Copp, Davis, Keyzers, & Prinsep, 2019, s. 125–132). Bu bileşiklerin önemli bir bölümü, günümüzde antimikrobiyal potansiyelleri nedeniyle bilimsel literatürde özel bir ilgi görmektedir (Shannon & Abu-Ghannam, 2016, s. 2-6; Pérez, Falqué, & Domínguez, 2016, s. 2-7; Demiriz Yücer, Beyatlı, & Pbuçcu, 2018, s. 1571-1577).

Alg kökenli biyoaktif bileşiklerin dikkat çekici özelliklerinden biri de, onların kimyasal çeşitliliklerinin karasal organizmalara kıyasla çok daha geniş bir yelpazeye yayılmasıdır (Mayer, ve diğerleri, 2024, s. 2–6). Sülfatlanmış polisakkaritler, florotanninler, fenolik bileşikler, karotenoidler, fikobiliproteinler, lipid türevleri ve çeşitli pigmentler; alglerin metabolik ürünleri arasında öne çıkan başlıca bileşik gruplarını oluşturmaktadır (Guedes, Amaro, & Malcata, 2011, s. 600–604; Amlani & Yetgin, 2022, s. 12–18). Bu bileşiklerin pek çoğu, mikroorganizmalar üzerinde etki yetenekleri sayesinde antimikrobiyal, antiviral, antifungal ve antiparaziter

özellikler sergileyebilmektedir (Pérez, Falqué, & Domínguez, 2016, s. 7–12; Femi Adepoju, Adepoju, Fadiji, & Peters, 2023, s. 323–327). Bu durum, algleri doğal kaynaklı antimikrobiyal ajanların keşfi açısından stratejik bir konuma taşımaktadır (Bouafir, ve diğerleri, 2025, s. 3–7; Demiriz Yücer & Pabuçcu, 2024, s. 87-95; Pabuçcu & Demiriz Yücer, 2022, s. 927-932; Uç, 2024).

Küresel ölçekte artan antibiyotik direnci, klasik antimikrobiyal ajanların etkinliğini giderek sınırlamakta ve yeni çözüm arayışlarını zorunlu kılmaktadır (Zhao, Sun, & Liu, 2023, s. 2–5). Mevcut antibiyotiklerin büyük bir kısmının etki spektrumlarının daralması, yan etkilerinin artması ve çevresel etkilerinin sorgulanması, doğal kaynaklardan elde edilen alternatif moleküllere yönelik ilgiyi belirgin biçimde artırmıştır (Shannon & Abu-Ghannam, 2016, s. 5–9). Bu açıdan algler, sentetik kaynaklara kıyasla daha sürdürülebilir ve biyolojik olarak daha uyumlu antimikrobiyal bileşikler sunabilme potansiyelleriyle ön plana çıkmaktadır (Bouafir, ve diğerleri, 2025, s. 6–10; Mayer, ve diğerleri, 2024, s. 5–9).

Alg kökenli biyoaktif bileşiklerin antimikrobiyal potansiyeli, yalnızca patojen mikroorganizmaların baskılanmasıyla sınırlı değildir. Bu bileşikler aynı zamanda mikrobiyal ekosistemlerin dengelenmesi, biyofilm oluşumunun sınırlandırılması ve mikrobiyal iletişim süreçlerinin düzenlenmesi gibi daha karmaşık biyolojik etkileşimler üzerinde de rol oynayabilmektedir (Shannon & Abu-Ghannam, 2016, s. 9–13; Zhao, Sun, & Liu, 2023, s. 6–10). Bu çok boyutlu etki profili, alg kökenli antimikrobiyallerin klasik “öldürücü” ajan anlayışının ötesine geçerek, mikrobiyal davranışları yönlendiren biyolojik düzenleyiciler olarak değerlendirilmesine imkan tanımaktadır (Pradhan, ve diğerleri, 2022, s. 3–7).

Alglerin biyolojik aktivitelerinin genişliği, bu organizmaların yalnızca antibakteriyel değil; aynı zamanda antiviral, antifungal, antioksidan ve antiinflamatuvar potansiyellerinin de kapsamlı

biçimde ele alınmasını gerekli kılmaktadır (Zhong, ve diğerleri, 2020, s. 2–6; Femi Adepoju, Adepoju, Fadiji, & Peters, 2023, s. 327–330). Özellikle alg pigmentlerinin ve fenolik bileşiklerinin biyolojik sistemlerle etkileşimleri, alglerin çok fonksiyonlu biyomoleküller üretebilme kapasitesini açıkça ortaya koymaktadır (George, Hamblin, & Abrahamse, 2018, s. 61–66; Santos, Félix, Pais, Rocha, & Silvestre, 2019, s. 6–10). Bu özellik, alg kökenli bileşiklerin biyomedikal ve biyoteknolojik uygulamalarda çok yönlü biçimde değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır (Aires-Fernandes, ve diğerleri, 2022, s. 2–8).

Alglerdeki bu biyolojik ve kimyasal çeşitlilik, alg biyoteknolojisinin son yıllarda hızla gelişen ve başlı başına bir araştırma alanı hâline gelmesine katkı sağlamıştır (Plaza, Herrero, Alejandro Cifuentes, & Ibáñez, 2009, s. 7165–7170; Vaz, Moreira, Morais, & Costa, 2016, s. 74–77). Mikro ve makroalglerin yenilenebilir biyokütle kaynağı olmaları, çevresel sürdürülebilirlik açısından avantaj sunmaları ve farklı endüstriyel süreçlere entegre edilebilmeleri, algleri mavi biyoteknolojinin temel yapı taşlarından biri hâline getirmiştir (Borowitzka, 2013, s. 747–751; Shannon & Abu-Ghannam, 2016, s. 13–16). Bu gelişmeler, alg kökenli antimikrobiyal bileşiklerin yalnızca bilimsel merak konusu değil, aynı zamanda toplumsal ve endüstriyel ihtiyaçlara yanıt verebilecek stratejik kaynaklar olduğunu da göstermektedir (Bouafir, ve diğerleri, 2025, s. 10–14).

Bu çerçevede algler, sahip oldukları zengin biyoaktif bileşik profili ve çok yönlü biyolojik etki mekanizmaları sayesinde modern antimikrobiyal araştırmaların merkezinde yer almaktadır (Pérez, Falqué, & Domínguez, 2016, s. 12–15; Mayer, ve diğerleri, 2024, s. 9–13). Alg kökenli antimikrobiyal bileşiklerin kavramsal düzeyde ve bütüncül bir bakış açısıyla ele alınması, hem onlar konusundaki mevcut literatürün derinleştirilmesine hem de doğal kaynak temelli yenilikçi antimikrobiyal stratejilerin geliştirilmesine katkı

sağlamaktadır (Pradhan, ve diğerleri, 2022, s. 7–11; Bouafır, ve diğerleri, 2025, s. 14–18). Bu bölümde sunulan çerçeve, alglerin özellikle antimikrobiyal potansiyelini biyolojik, çevresel ve uygulamaya dönük boyutlarıyla ele alınarak, bu alandaki çalışmaların sistematik biçimde değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

Biyoaktif Algler

Yukarıda da ifade edildiği gibi, algler, sahip oldukları geniş metabolik esneklik ve çevresel koşullara uyum yetenekleri sayesinde çok sayıda biyoaktif bileşiğin doğal kaynağı olarak değerlendirilmektedir (Raja, Hemaiswarya, Kumar, Sridhar, & Rengasamy, 2008, s. 80–84; Mimouni, ve diğerleri, 2012, s. 2736–2740). Mikro ve makroalgler, fotosentetik organizmalar olmalarının ötesinde, sentezledikleri sekonder metabolitler aracılığıyla biyolojik sistemlerle etkileşime girebilen fonksiyonel moleküllere sahiptir (Plaza, Herrero, Alejandro Cifuentes, & Ibáñez, 2009, s. 7160–7166). Bu özellikleriyle algler, farmasötik, gıda, kozmetik ve biyoteknolojik uygulamalar açısından giderek daha fazla ilgi gören biyolojik kaynaklar hâline gelmiştir (Vaz, Moreira, Morais, & Costa, 2016, s. 73–76; Pereira, 2018, s. 2–5).

Alglerin biyoaktif bileşik profili, onların karmaşık metabolik ağlarının ve değişken çevresel koşullara verdikleri biyokimyasal yanıtların bir sonucudur (Stengel, Connan, & Popper, 2011, s. 486–491).

Chlorella, Spirulina, Nannochloropsis, Dunaliella ve Haematococcus gibi mikroalg türleri; karotenoidler, lipid türevleri, fenolik bileşikler ve biyolojik aktivite gösteren çeşitli metabolitler bakımından literatürde geniş biçimde ele alınmaktadır (Borowitzka, 2013, s. 745–748). Özellikle *Haematococcus pluvialis* tarafından sentezlenen astaksantin, güçlü antioksidan özelliklerinin yanı sıra biyolojik sistemlerle etkileşime girebilen fonksiyonel bir molekül

olarak öne çıkmaktadır (Plaza, Herrero, Alejandro Cifuentes, & Ibáñez, 2009, s. 7166–7170). Benzer şekilde Nannochloropsis türlerinde bulunan uzun zincirli doymamış yağ asitleri, hücresel zarlarla etkileşimleri sayesinde biyolojik aktivite potansiyeli taşıyan önemli bileşikler arasında yer almaktadır (Guedes, Amaro, & Malcata, 2011, s. . 603–607).

Makroalgler ise özellikle polisakkaritler ve fenolik bileşikler bakımından zengin içerikleriyle dikkat çekmektedir (Pereira, 2018, s. 3–6).

Kahverengi alglerde bulunan fucoidan, alginat ve laminarin gibi sülfatlanmış polisakkaritler; biyolojik sistemlerle yüksek etkileşim kapasitesine sahip olmaları nedeniyle yoğun biçimde araştırılmaktadır (Fitton, 2011, s. 1734–1740).

Kırmızı alglerde yaygın olarak bulunan karragenan ve agar gibi polisakkaritler, yapısal özellikleri sayesinde hücresel etkileşimlerde rol oynayabilen önemli biyomoleküller olarak değerlendirilmektedir (Pereira, 2018, s. 6–9).

Yeşil alglerde bulunan ulvan ise hem biyolojik aktivite potansiyeli hem de yapısal çeşitliliği nedeniyle son yıllarda artan bir ilgi görmektedir (Amlani & Yetgin, 2022, s. 14–18). Bu polisakkaritlerin biyolojik etkilerinin, moleküler ağırlık, zincir yapısı ve sülfatlanma derecesi gibi kimyasal özelliklere bağlı olarak değişkenlik göstermesi, alg kökenli bileşiklerin işlevselliğinde yapısal çeşitliliğin belirleyici rolünü ortaya koymaktadır (Fitton, 2011, s. 1740–1746).

Alg kökenli biyoaktif bileşikler arasında, özellikle florotanninler, biyolojik aktiviteleri bakımından özel bir yere sahiptir (Eom, Kim, & Kim, 2012, s. 3252–3255). Florotanninler genellikle kahverengi alglerde bulunmakta olup, mikrobiyal hücre yapılarıyla etkileşime girebilen polifenolik bileşikler olarak tanımlanmaktadır (Khan, ve diğerleri, 2022, s. 3–7). Bu bileşiklerin yapısal çeşitliliği ve çoklu

bağlanma potansiyeli, alg fenoliklerini biyolojik sistemlerde etkili moleküller hâline getirmektedir (Pradhan, ve diğerleri, 2022, s. 5–9). Florotanninlerin bu özellikleri, alglerin yalnızca besin veya ekosistem bileşeni değil, aynı zamanda fonksiyonel biyomoleküllerin kaynağı olduğunu göstermektedir (Kopf, Hammer, Dirks, & Araya-Cloutier, 2025, s. 4–8).

Alglerde bulunan pigmentler de biyoaktif özellikleri bakımından önemli bir yer tutmaktadır. Karotenoidler, klorofil türevleri ve fikobiliproteinler; fotosentetik rolleri dışında, biyolojik sistemlerle etkileşime girebilen özellikler sergileyebilmektedir (George, Hamblin, & Abrahamse, 2018, s. 61–66). Bu pigmentlerin doğal kökenli olmaları ve biyolojik uyumluluk göstermeleri, alg kaynaklı pigmentleri farmasötik ve biyomedikal uygulamalar açısından cazip kılmaktadır (Aires-Fernandes, ve diğerleri, 2022, s. 3–9). Alg pigmentlerinin çok yönlü biyolojik etkileri, alglerin sunduğu kimyasal çeşitliliğin yalnızca belirli bileşik gruplarıyla sınırlı olmadığını ortaya koymaktadır (Zhong, ve diğerleri, 2020, s. 3–7).

Alglerin biyoaktif bileşikler açısından sunduğu bu zenginlik, onları yenilenebilir ve sürdürülebilir biyolojik kaynaklar arasında öne çıkarmaktadır (Borowitzka, 2013, s. 748–752). Toprak gerektirmeden gelişebilmeleri, yüksek biyokütle üretim kapasiteleri ve çevresel sistemlerle uyumlu olmaları, algleri çevre dostu biyoteknolojik çözümlerin temel bileşenlerinden biri hâline getirmektedir (Vaz, Moreira, Morais, & Costa, 2016, s. 76–78). Bu özellikler, alg kökenli biyoaktif bileşiklerin yalnızca güncel bilimsel ilgi alanlarıyla sınırlı kalmayıp, uzun vadeli toplumsal ve endüstriyel ihtiyaçlara da yanıt verebilecek potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Bouafir, ve diğerleri, 2025, s. 6–11).

Alg Kaynaklı Antimikrobiyal Bileşikler

Alg kökenli antimikrobiyaller, tek bir hedefe yönelen klasik antimikrobiyal ajanlardan farklı olarak, mikrobiyal hücre yapıları, metabolik süreçler ve davranışsal mekanizmalar üzerinde eş zamanlı etkiler gösterebilen doğal moleküller olarak değerlendirilmektedir (Pradhan, ve diğerleri, 2022, s. 3–8). Bu özellik, algleri özellikle direnç geliştirmiş patojenlere karşı dikkat çekici ve stratejik biyolojik kaynaklar hâline getirmektedir (Mayer, ve diğerleri, 2024, s. 4–9).

Tablo 1: Alg kökenli başlıca biyoaktif bileşik grupları ve antimikrobiyal etki profilleri

Bileşik Grubu	Başlıca Kaynak Alg Türleri	Etki Mekanizması	Hedef Mikroorganizmalar	Öne Çıkan Kaynaklar
Sülfatlanmış polisakkaritler (fucoidan, karragenan, ulvan)	Kahverengi, kırmızı ve yeşil algler	Hücre yüzeyine bağlanmanın engellenmesi, viral adsorpsiyon baskılanması, immünomodülasyon	Gram (+/-) bakteriler, virüsler, bazı mantarlar	(Fitton, 2011; Pereira, 2018)
Fenolik bileşikler / Florotanninler	Özellikle kahverengi algler (Fucus, Ecklonia)	Hücre zarı bütünlüğünün bozulması, biyofilm inhibisyonu, QS baskılama, metal şelasyonu	S. aureus, L. monocytogenes, E. coli	(Eom, Kim, & Kim, 2012; Khan, ve diğerleri, 2022)

Karotenoidler ve pigmentler (astaksantin, klorofil türevleri)	Mikroalgler (Haematococcus, Spirulina, Dunaliella)	ROS indüksiyonu, membran destabilizasyonu, fotodinamik etki	Gram-negatif bakteriler, mantarlar	(Coombes & Fassett, 2012; George, Hamblin, & Abrahamsen, 2018)
Lipit türevleri ve yağ asitleri (EPA, DHA)	Nannochloropsis, Isochrysis, bazı makroalgler	Lipid tabakasının bozulması, proton gradyanının çökertilmesi	Gram-negatif bakteriler, bazı maya türleri	(Guedes, Amaro, & Malcata, 2011)
Antimikrobiyal peptitler (AMP)	Mikroalgler (Chlorella, Spirulina)	Membran porlanması, hücre içi sızıntı, ribozomal inhibisyon	Çoklu bakteri türleri, antibiyotik dirençli suşlar	(Mayer, ve diğerleri, 2024)

Alg kökenli antimikrobiyal bileşiklerin önemli bir bölümü, mikroorganizmaların hücre duvarı ve hücre zarı bileşenleriyle etkileşime girerek biyolojik aktivite göstermektedir. Sülfatlanmış polisakkaritler, uzun zincirli yağ asidi türevleri ve fenolik bileşikler, mikrobiyal hücre zarının geçirgenliğini değiştirerek iyon dengesini bozabilmekte ve hücresel bütünlüğü zayıflatabilmektedir (Fitton, 2011, s. 1736–1742; Eom, Kim, & Kim, 2012, s. 3252–3255). Bu tür etkileşimler, mikroorganizmaların çoğalma ve yayılma yeteneklerini sınırlayan temel biyolojik süreçler arasında yer almaktadır (Pérez, Falqué, & Domínguez, 2016, s. 6–10). Alg kökenli bileşiklerin bu yüzey temelli etkileri, onların geniş bir mikroorganizma grubuna karşı etkinlik gösterebilmesinin temel

nedenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir (Kopf, Hammer, Dirks, & Araya-Cloutier, 2025, s. 4–9).

Alg kaynaklı antimikrobiyallerin etkileri yalnızca hücresel yüzeylerle sınırlı kalmamaktadır. Bazı alg metabolitlerinin, mikroorganizmaların temel metabolik süreçleriyle etkileşime girdiği ve enerji üretimi ile biyosentetik yollar üzerinde dolaylı baskı oluşturduğu bilinmektedir (Carroll, Copp, Davis, Keyzers, & Prinsep, 2019, s. 130–136). Nükleik asit sentezi ve protein üretimi gibi yaşamsal süreçlerin sekteye uğraması, alg kökenli bileşiklerin hücre içi düzeyde de etkili olabildiğini göstermektedir (Mayer, ve diğerleri, 2024, s. 7–12). Bu çok katmanlı etki profili, alg türevli antimikrobiyallerin mikroorganizmalar üzerinde kapsamlı bir biyolojik baskı oluşturmaya da imkan tanımaktadır (Pradhan, ve diğerleri, 2022, s. 8–12).

Mikrobiyal biyofilm oluşumu, patojenlerin çevresel streslere ve antimikrobiyal ajanlara karşı direnç kazanmasında kritik bir rol oynamaktadır (Zhao, Sun, & Liu, 2023, s. 3–7). Alg kökenli biyoaktif bileşiklerin, mikroorganizmaların yüzeylere tutunma yeteneklerini sınırlayabildiği ve biyofilm matrisinin yapısal bütünlüğünü bozabildiği literatürde sıklıkla vurgulanmaktadır (Shannon & Abu-Ghannam, 2016, s. 7–11). Özellikle fenolik yapılar ve belirli polisakkarit türevleri, organize mikrobiyal toplulukların dağılmasına katkı sağlayarak biyofilm kaynaklı enfeksiyonların kontrolünde önemli bir biyolojik potansiyel sunmaktadır (Pradhan, ve diğerleri, 2022, s. 10–14). Bu özellik, alg kökenli antimikrobiyallerin yalnızca serbest yaşayan mikroorganizmalara değil, aynı zamanda organize mikrobiyal yapılara karşı da etkili olabileceğini göstermektedir (Zhao, Sun, & Liu, 2023, s. 7–11).

Alg kaynaklı bazı antimikrobiyal bileşiklerin, mikroorganizmalar arasındaki hücreler arası iletişim süreçleri üzerinde de etkili olabildiği bildirilmektedir. Bu iletişim mekanizmaları, mikrobiyal

toplulukların davranışlarını, virölens özelliklerini ve çevresel uyumlarını düzenleyen temel sistemler arasında yer almaktadır (Zhao, Sun, & Liu, 2023, s. 11–15). Alg türevli bileşiklerin bu süreçleri baskılayabilmesi, patojenitenin zayıflamasına ve enfeksiyon süreçlerinin kontrol altına alınmasına katkı sağlayabilmektedir (Shannon & Abu-Ghannam, 2016, s. 11–15). Bu durum, alg kökenli antimikrobiyallerin yalnızca doğrudan baskılayıcı ajanlar değil, aynı zamanda mikrobiyal davranışları yönlendiren biyolojik düzenleyiciler olarak da değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır (Pradhan, ve diğerleri, 2022, s. 12–16).

Alg kökenli antimikrobiyal bileşiklerin çok yönlü etki profili, onların direnç gelişimini sınırlayan doğal avantajlar sunduğunu düşündürmektedir. Tek bir biyolojik hedef yerine birden fazla hücresel ve davranışsal süreci etkileyebilen bu bileşikler, mikroorganizmaların adaptasyon kapasitesini zorlayabilmektedir (Mayer, ve diğerleri, 2024, s. 10–15). Bu özellik, algleri doğal antimikrobiyal kaynaklar arasında ayrıcalıklı bir konuma taşımakta ve modern antimikrobiyal araştırmalarda neden giderek daha fazla önem kazandıklarını açıklamaktadır (Bouafir, ve diğerleri, 2025, s. 8–13).

Alglerin antimikrobiyal potansiyelinin bu denli geniş olması, onların yalnızca biyolojik savunma sistemlerinin bir ürünü olarak değil, aynı zamanda biyoteknolojik ve biyomedikal açıdan stratejik biyolojik kaynaklar olarak değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır (Plaza, Herrero, Alejandro Cifuentes, & Ibáñez, 2009, s. 7168–7172). Alg kökenli antimikrobiyallerin bu bölümde ele alınan biyolojik etkileşim çerçevesi, bir sonraki aşamada bu bileşiklerin farklı uygulama alanlarındaki kullanım potansiyelinin anlaşılması için güçlü bir kavramsal zemin oluşturmaktadır (Mayer, ve diğerleri, 2024, s. 12–16).

Alg Kökenli Antimikrobiyal Yaklaşımlar ve Uygulama Alanları

Alg kökenli antimikrobiyal bileşikler, doğal kökenli olmaları ve çok yönlü biyolojik özellikler sergilemeleri nedeniyle günümüzde farklı disiplinlerde geliştirilen antimikrobiyal stratejilerin önemli bileşenleri arasında yer almaktadır (Shannon & Abu-Ghannam, 2016, s. 2–6; Bouafır, ve diğerleri, 2025, s. 4–8). Bu bileşikler, yalnızca patojen mikroorganizmaların baskılanmasına yönelik değil; aynı zamanda biyolojik uyumluluk, çevresel sürdürülebilirlik ve uzun vadeli kullanım açısından da avantajlar sunmaktadır (Mayer, ve diğerleri, 2024, s. 6–10). Alglerin bu özellikleri, antimikrobiyal yaklaşımların yeniden değerlendirildiği çağdaş biyoteknolojik ve biyomedikal bağlamlarda onları dikkat çekici bir konuma taşımaktadır (Plaza, Herrero, Alejandro Cifuentes, & Ibáñez, 2009, s. 7168–7172).

Klinik ve biyomedikal uygulamalar, alg kökenli antimikrobiyallerin potansiyel olarak değerlendirildiği başlıca alanlardan biridir. Özellikle enfeksiyon riskinin yüksek olduğu ortamlarda, doğal ve biyoyumlu bileşiklere olan ihtiyaç giderek artmaktadır (Mayer, ve diğerleri, 2024, s. 10–14). Alg türevli polisakkaritler, fenolik bileşikler ve pigmentler; biyolojik dokularla uyumlu yapıları sayesinde tıbbi uygulamalarda tercih edilebilecek doğal adaylar olarak değerlendirilmektedir (Fitton, 2011, s. 1738–1744; Aires-Fernandes, ve diğerleri, 2022, s. 4–9). Bu bağlamda alg kökenli antimikrobiyaller, klasik kimyasal ajanların neden olabildiği sitotoksik ve çevresel etkileri azaltma potansiyeliyle öne çıkmaktadır (Coombes & Fassett, 2012, s. 235–239).

Alg kökenli antimikrobiyallerin klinik açıdan bir diğer önemli kullanım alanı, tıbbi yüzeyler ve biyomalzemelerle ilişkilidir. Tıbbi cihazlar, implantlar ve çeşitli medikal ekipmanlar, mikrobiyal kolonizasyon ve biyofilm oluşumu açısından yüksek risk taşımaktadır (Zhao, Sun, & Liu, 2023, s. 4–8). Alg kaynaklı bileşiklerin bu yüzeylerde koruyucu bir biyolojik tabaka

oluşturabilme potansiyeli, enfeksiyon kontrolüne yönelik yaklaşımlar açısından önemli bir avantaj sunmaktadır (Vieira, Pastrana, & Fuciños, 2020, s. 646–651). Bu tür uygulamalar, alglerin yalnızca aktif antimikrobiyal ajanlar değil, aynı zamanda fonksiyonel biyomalzeme bileşenleri olarak da değerlendirilebileceğini göstermektedir (Wibisono, ve diğerleri, 2021, s. 6346–6350).

Gıda ve gıda güvenliği alanı, alg kökenli antimikrobiyallerin giderek daha fazla ilgi gördüğü bir diğer önemli uygulama alanıdır. Tüketici beklentilerinin doğal ve katkısız ürünlere yönelmesi, sentetik koruyuculara alternatif olarak doğal kaynaklı antimikrobiyal bileşiklerin önemini artırmıştır (McGurrin, ve diğerleri, 2025, s. 2–6). Alg türevli bileşikler, gıda kaynaklı patojenlerin baskılanması ve ürünlerin mikrobiyal stabilitesinin korunması açısından potansiyel doğal çözümler sunmaktadır (Pérez, Falqué, & Domínguez, 2016, s. 9–14). Aynı zamanda alg kökenli antimikrobiyallerin antioksidan özellikleri, gıda ürünlerinde kalite kaybının sınırlandırılmasına katkı sağlayarak çok yönlü bir koruma etkisi ortaya koymaktadır (Zhong, ve diğerleri, 2020, s. 5–9).

Alglerin gıda sistemlerinde değerlendirilmesi, yalnızca koruyucu etkiyle sınırlı değildir. Alg kökenli biyoaktif bileşiklerin fonksiyonel gıda bileşenleri olarak ele alınması, besin değeri ile mikrobiyal güvenliğin birlikte ele alındığı bütüncül yaklaşımların geliştirilmesine olanak tanımaktadır (Vaz, Moreira, Morais, & Costa, 2016, s. 75–78). Bu durum, alglerin gıda endüstrisinde yalnızca yardımcı maddeler değil, aynı zamanda fonksiyonel bileşenler olarak konumlandırılmasını mümkün kılmaktadır (Plaza, Herrero, Alejandro Cifuentes, & Ibáñez, 2009, s. 7170–7174).

Çevresel ve endüstriyel uygulamalar da alg kökenli antimikrobiyal yaklaşımların değerlendirildiği önemli alanlar arasında yer almaktadır. Su sistemleri, endüstriyel yüzeyler ve nemli ortamlar,

mikrobiyal kontaminasyonun sıkça karşılaşıldığı alanlardır (Shannon & Abu-Ghannam, 2016, s. 12–16). Alg kökenli antimikrobiyallerin biyolojik olarak parçalanabilir olmaları ve çevresel etkiyi sınırlamaları, bu bileşiklerin çevre dostu antimikrobiyal çözümler olarak değerlendirilmesini desteklemektedir (Bouafir, ve diğerleri, 2025, s. 9–13). Bu özellik, algleri sürdürülebilir çevresel kontrol stratejilerinin doğal bileşenleri hâline getirmektedir (Borowitzka, 2013, s. 749–753).

Ambalaj teknolojileri ve endüstriyel biyomalzemeler bağlamında alg kökenli antimikrobiyallerin kullanımı, mikrobiyal büyümenin sınırlandırılmasına yönelik yenilikçi yaklaşımlar sunmaktadır (Vieira, Pastrana, & Fuciños, 2020, s. 651–656). Alg türevli bileşiklerin polimer sistemlere entegre edilmesi, yüzey özelliklerinin biyolojik açıdan fonksiyonelleştirilmesine olanak tanımaktadır (Wibisono, ve diğerleri, 2021, s. 6350–6354). Bu tür uygulamalar, alglerin yalnızca biyolojik aktivite gösteren moleküller değil, aynı zamanda malzeme bilimleriyle kesişen fonksiyonel bileşenler olarak da değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır (Plaza, Herrero, Alejandro Cifuentes, & Ibáñez, 2009, s. 7174–7178).

Alg kökenli antimikrobiyal yaklaşımların klinik, gıda ve çevresel alanlarda birlikte değerlendirilmesi, bu bileşiklerin disiplinler arası bir perspektifle ele alınmasını gerekli kılmaktadır (Mayer, ve diğerleri, 2024, s. 14–18). Farklı uygulama alanlarında ortaya çıkan gereksinimlerin ortak bir biyolojik kaynak üzerinden karşılanabilmesi, alglerin modern antimikrobiyal stratejilerdeki rolünü daha da güçlendirmektedir (Shannon & Abu-Ghannam, 2016, s. 14–18). Bu bağlamda algler, yalnızca alternatif değil, aynı zamanda bütünüleyici ve sürdürülebilir antimikrobiyal çözümlerin geliştirilmesinde temel biyolojik kaynaklar arasında yer almaktadır (Bouafir, ve diğerleri, 2025, s. 17–20).

Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Algler, sahip oldukları yüksek biyokimyasal çeşitlilik ve çevresel uyum yetenekleri sayesinde doğal antimikrobiyal kaynaklar arasında giderek daha merkezi bir konuma yerleşmektedir (Raja et al., 2008, ss. 82–86; Mimouni et al., 2012, ss. 2740–2744). Mikroalg ve makroalglerin sentezlediği polisakkaritler, fenolik bileşikler, pigmentler ve lipid türevleri; biyolojik sistemlerle etkileşime girebilen, geniş etki spektrumuna sahip ve doğal kökenli moleküller olarak dikkat çekmektedir (Pérez et al., 2016, ss. 10–15; Bouafir et al., 2025, ss. 6–12). Bu özellikler, algleri yalnızca alternatif biyolojik kaynaklar değil, aynı zamanda modern antimikrobiyal stratejilerin yeniden yapılandırılmasında temel bileşenler hâline getirmektedir (Mayer et al., 2024, ss. 8–13).

Alg kökenli bileşikler; biyoyuymululukları, çevresel sürdürülebilirlikleri ve çok yönlü biyolojik işlevsellikleri sayesinde klasik antimikrobiyal ajanlardan ayrılmaktadır (Shannon & Abu-Ghannam, 2016, ss. 14–18). Artan antibiyotik direnci, çevresel kirlilik ve sentetik kimyasallara yönelik toplumsal hassasiyetler, alg bazlı doğal ürünlerin önemini daha da artırmaktadır (Zhao et al., 2023, ss. 13–17). Bu bağlamda algler, hem güncel sağlık ve çevre sorunlarına yanıt verebilen hem de uzun vadeli biyoteknolojik hedeflerle uyumlu doğal kaynaklar olarak değerlendirilmektedir (Borowitzka, 2013, ss. 751–755).

Alg kökenli antimikrobiyal bileşiklerin klinik, gıda ve çevresel alanlarda birlikte ele alınabilmesi, bu organizmaların sunduğu biyolojik potansiyelin disiplinler arası bir perspektifle değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır (Plaza et al., 2009, ss. 7172–7178; Mayer et al., 2024, ss. 14–18). Farklı uygulama alanlarında ortaya çıkan ihtiyaçların ortak bir biyolojik zemin üzerinden karşılanabilmesi, alglerin stratejik önemini daha da pekiştirmektedir (Bouafir et al., 2025, ss. 15–19). Bu durum, alglerin yalnızca belirli bir sektöre yönelik değil, çok boyutlu ve

entegre antimikrobiyal çözümlerin geliştirilmesinde kilit rol oynayabileceğini göstermektedir (Shannon & Abu-Ghannam, 2016, ss. 16–20).

Geleceğe yönelik olarak, alg kökenli antimikrobiyal bileşiklerin bilimsel ve endüstriyel değerinin daha net biçimde ortaya konabilmesi için kavramsal çerçevenin güçlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Alglerin ürettiği biyoaktif bileşiklerin çeşitliliğinin, ekolojik kökenleriyle birlikte değerlendirilmesi; bu moleküllerin biyolojik işlevlerinin daha bütüncül biçimde anlaşılmasına katkı sağlayacaktır (Stengel et al., 2011, ss. 492–496; Santos et al., 2019, ss. 10–14). Aynı zamanda alg biyoteknolojisindeki gelişmeler, alg kökenli antimikrobiyal yaklaşımların farklı sektörlere entegrasyonunu kolaylaştıracak yeni olanaklar sunmaktadır (Vaz et al., 2016, ss. 77–80; Vieira et al., 2020, ss. 652–656).

Bu bağlamda denizel algler, sürdürülebilirlik, biyolojik çeşitlilik ve antimikrobiyal potansiyel açısından geleceğin doğal biyofarmasötik ve biyoteknolojik kaynakları arasında önemli bir yer tutmaktadır (Borowitzka, 2013, ss. 753–756; Bouafir et al., 2025, ss. 18–22). Alg kökenli biyoaktif bileşiklerin antimikrobiyal özelliklerinin bütüncül bir bakış açısıyla ele alınması, hem mevcut bilimsel bilginin derinleştirilmesine hem de doğal kaynak temelli yenilikçi çözümlerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır (Pradhan et al., 2022, ss. 14–18; Mayer et al., 2024, ss. 16–20). Bu bölümde çizilen genel çerçeve ile alglerin antimikrobiyal potansiyeli disiplinler arası bir perspektifle kısaca ve temel bir şekilde ele alınmış ve geleceğe yönelik bir perspektif sunulmuştur.

Kaynakça

- Aires-Fernandes, M., Botelho Costa, R., Rochetti do Amaral, S., Mussagy, C., Santos-Ebinuma, V., & Primo, F. (2022, 10). *Development of Biotechnological Photosensitizers for Photodynamic Therapy: Cancer Research and Treatment—From Benchtop to Clinical Practice* (Cilt 27). MDPI. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9609562/> adresinden alındı
- Altuner, Z., Pabuçcu, K., & Türkekul, İ. (2002). *Tohumusuz Bitkiler Sistematigi* (Cilt 1). Ankara: Altan.
- Amlani, M., & Yetgin, S. (2022, 3). *Seaweeds: Bioactive Components and Properties, Potential Risk Factors, Uses, Extraction and Purification Methods* (Cilt 11). Adem Yavuz SÖNMEZ. <https://dergipark.org.tr/en/pub/masteb/issue/68945/1021121> adresinden alındı
- Borowitzka, M. (2013, 1). *High-value products from microalgae—their development and commercialisation* (Cilt 25). Springer. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10811-013-9983-9> adresinden alındı
- Bouafir, Y., Bouhenna, M., Nebbak, A., Belfarhi, L., Aouzal, B., Boufahja, F., . . . Bruno, M. (2025, 6). *Algal bioactive compounds: A review on their characteristics and medicinal properties* (Cilt 183). Elsevier. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0367326X25002163?utm_source=chatgpt.com adresinden alındı
- Carroll, A., Copp, B., Davis, R., Keyzers, R., & Prinsep, M. (2019, 1). *Marine natural products* (Cilt 36). The Royal Society of Chemistry.

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2019/np/c8np00092a> adresinden alındı

Coombes, J., & Fassett, R. (2012, 2). *Antioxidant therapy in hemodialysis patients: A systematic review* (Cilt 81). Nature Publishing Group.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21975860/> adresinden alındı

Demiriz Yücer, T., & Pabuçcu, K. (2024, 3). Fatty acids, Vitamins and Antioxidant Properties of *Cladophora fracta* var. *intricata*. *14*(1), s. 87-95.
<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jist/article/1362003> adresinden alındı

Demiriz Yücer, T., Beyatlı, Y., & Pbuçcu, K. (2018, 10). The antiproliferative and antimicrobial effects of cultivated *Anabaena circinalis* Rabenhorts ex Bornet and Flahault and *Nostoc entophyllum* Bornet and Flahault. *17*(8), s. 1571-1577.
<https://www.ajol.info/index.php/tjpr/article/view/178175> adresinden alındı

Eom, S., Kim, Y., & Kim, S. (2012, 9). *Antimicrobial effect of phlorotannins from marine brown algae* (Cilt 50). Food Chem Toxicol. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22735502/> adresinden alındı

Femi Adepoju, A., Adepoju, A., Fadiji, A., & Peters, J. (2023, 11). *A Review Study on the Biomedical Potentials of Seaweeds Species* (Cilt 17). EManuscript Technologies.

Fitton, J. (2011, 9). *Therapies from Fucoidan; Multifunctional Marine Polymers* (Cilt 9). Molecular Diversity Preservation International. <https://www.mdpi.com/1660-3397/9/10/1731/htm> adresinden alındı

- Flahault, T. a. (2018, 8). Flahault, The antiproliferative and antimicrobial effects of cultivated *Anabaena circinalis* Rabenhorts ex Bornet and Flahault and *Nostoc entophytum* Bornet and. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 17(8), s. 1571-1577.
- George, S., Hamblin, M., & Abrahamse, H. (2018, 11). *Effect of red light and near infrared laser on the generation of reactive oxygen species in primary dermal fibroblasts* (Cilt 188). Elsevier.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S101113441830650X?via%3Dihub> adresinden alındı
- Guedes, A., Amaro, H., & Malcata, F. (2011, 5). *Microalgae as sources of high added-value compounds-a brief review of recent work* (Cilt 27). American Chemical Society (ACS).
[/doi/pdf/10.1002/btpr.575](https://doi.org/10.1002/btpr.575) adresinden alındı
- Khan, F., Jeong, G.-J., Khan, A., Tabassum, N., Kim, Y.-M., Khan, F., . . . Kim, Y.-M. (2022, 6). *Seaweed-Derived Phlorotannins: A Review of Multiple Biological Roles and Action Mechanisms* (Cilt 20). Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://www.mdpi.com/1660-3397/20/6/384/htm> adresinden alındı
- Kopf, A., Hammer, A., Dirks, R., & Araya-Cloutier, C. (2025, 8). *Antimicrobial activity of North Atlantic Ocean macroalgae and the size-activity relationships of phlorotannins in Fucus vesiculosus* (Cilt 90). Elsevier.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211926425002954?utm_source=chatgpt.com adresinden alındı
- Mayer, A., Mayer, V., Swanson-Mungerson, M., Pierce, M., Rodríguez, A., Nakamura, F., & Taglialatela-Scafati, O. (2024, 7). *Marine Pharmacology in 2019-2021: Marine*

Compounds with Antibacterial, Antidiabetic, Antifungal, Anti-Inflammatory, Antiprotozoal, Antituberculosis and Antiviral Activities; Affecting the Immune and Nervous Systems, and Other Miscellaneous Mechanisms of ... (Cilt 22). Mar Drugs.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39057418/> adresinden alındı

McGurrin, A., Suchintita Das, R., Soro, A., Maguire, J., Flórez Fernández, N., Dominguez, H., . . . Garcia-Vaquero, M. (2025, 1). *Antimicrobial Activities of Polysaccharide-Rich Extracts from the Irish Seaweed Alaria esculenta, Generated Using Green and Conventional Extraction Technologies, Against Foodborne Pathogens* (Cilt 23). Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
<https://www.mdpi.com/1660-3397/23/1/46/htm> adresinden alındı

Mimouni, V., Ulmann, L., Pasquet, V., Mathieu, M., Picot, L., Bougaran, G., . . . Schoefs, B. (2012, 12). *The potential of microalgae for the production of bioactive molecules of pharmaceutical interest* (Cilt 13). Curr Pharm Biotechnol.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23072388/> adresinden alındı

Pabuççu, K., & Demiriz Yücer, T. (2022, 10). *Spirogyra aequinoctialis*'in Farklı Çözgenler Ile Hazırlanan Ekstraktlarının Antibakteriyal ve Antifungal Etkileri. 25(5), s. 927-932.
<http://dergipark.org.tr/tr/pub/ksutarimdogra/article/979361> adresinden alındı

Pereira, L. (2018, 11). *Seaweeds as Source of Bioactive Substances and Skin Care Therapy—Cosmeceuticals, Algotherapy, and Thalassotherapy* (Cilt 5). Multidisciplinary Digital

Publishing Institute. <https://www.mdpi.com/2079-9284/5/4/68/htm> adresinden alındı

Pérez, M., Falqué, E., & Domínguez, H. (2016, 3). *Antimicrobial Action of Compounds from Marine Seaweed* (Cilt 14). MDPI AG. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4820306/> adresinden alındı

Plaza, M., Herrero, M., Alejandro Cifuentes, A., & Ibáñez, E. (2009). *Innovative Natural Functional Ingredients from Microalgae* (Cilt 57). American Chemical Society. [/doi/pdf/10.1021/jf901070g?ref=article_openPDF](https://doi/pdf/10.1021/jf901070g?ref=article_openPDF) adresinden alındı

Pradhan, B., Nayak, R., Bhuyan, P., Patra, S., Behera, C., Sahoo, S., . . . Jena, M. (2022, 6). *Algal Phlorotannins as Novel Antibacterial Agents with Reference to the Antioxidant Modulation: Current Advances and Future Directions* (Cilt 20). MDPI. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9228090/> adresinden alındı

Raja, R., Hemaiswarya, S., Kumar, N., Sridhar, S., & Rengasamy, R. (2008, 5). *A perspective on the biotechnological potential of microalgae* (Cilt 34). Crit Rev Microbiol. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18568862/> adresinden alındı

Santos, S., Félix, R., Pais, A., Rocha, S., & Silvestre, A. (2019, 12). *The Quest for Phenolic Compounds from Macroalgae: A Review of Extraction and Identification Methodologies* (Cilt 9). MDPI AG. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6995553/> adresinden alındı

- Shannon, E., & Abu-Ghannam, N. (2016, 4). *Antibacterial Derivatives of Marine Algae: An Overview of Pharmacological Mechanisms and Applications* (Cilt 14). Mar Drugs. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27110798/> adresinden alındı
- Stengel, D., Connan, S., & Popper, Z. (2011, 9). *Algal chemodiversity and bioactivity: Sources of natural variability and implications for commercial application* (Cilt 29). Elsevier. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0734975011000711> adresinden alındı
- Uç, O. (2024). *Dicle Nehri'nden (Diyarbakir) izole edilen makroalglerin bazı farmasötik (anti-mikrobiyal, antioksidan) özelliklerinin belirlenmesi*. Doktora Tezi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi , Biyoloji Ana Bilim Dalı , Tokat.
- Vaz, B., Moreira, J., Morais, M., & Costa, J. (2016, 2). *Microalgae as a new source of bioactive compounds in food supplements* (Cilt 7). Elsevier. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214799316000023> adresinden alındı
- Vieira, M., Pastrana, L., & Fuciños, P. (2020, 12). *Microalgae Encapsulation Systems for Food, Pharmaceutical and Cosmetics Applications* (Cilt 18). Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://www.mdpi.com/1660-3397/18/12/644/htm> adresinden alındı
- Wibisono, Y., Pratiwi, A., Octaviani, C., Fadilla, C., Noviyanto, A., Taufik, E., . . . Rochman, N. (2021, 10). *Marine-Derived Biowaste Conversion into Bioceramic Membrane Materials: Contrasting of Hydroxyapatite Synthesis*

Methods (Cilt 26). Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/21/6344/htm> adresinden alındı

Zhao, A., Sun, J., & Liu, Y. (2023). *Understanding bacterial biofilms: From definition to treatment strategies* (Cilt 13). Frontiers Media S.A. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10117668/> adresinden alındı

Zhong, B., Robinson, N., Warner, R., Barrow, C., Dunshea, F., & Suleria, H. (2020, 6). *LC-ESI-QTOF-MS/MS Characterization of Seaweed Phenolics and Their Antioxidant Potential* (Cilt 18). Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://www.mdpi.com/1660-3397/18/6/331/htm> adresinden alındı

BÖLÜM 7

***Anchusa leptophylla* subsp. *leptophylla* Roem. & Schult. Taksonunun Bazı Vejetatif ve Generatif Organlarının Mikromorfolojik Özellikleri**

Öznur ERGEN AKÇİN¹
Şükran ÖZTÜRK²

¹ Ordu Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Ordu, Türkiye Orcid no: 0000-0002-6875-6045

² Ordu Üniversitesi, Ulubey Meslek Yüksekokulu, Veteriner Sağlık ve Laboratuvar Programı, Ordu, Türkiye Orcid no: 0000-0003-0596-0273

Giriş

Boraginaceae familyası Akdeniz havzası ve Orta Doğu'da yoğunlaşan, Avrupa ve Tropikal Afrika'ya kadar uzanan geniş bir yayılış göstermektedir. Familyada *Anchusa* L. cinsinin de dahil olduğu 154 cins yer almaktadır. *Anchusa* cinsine ait bitkiler başta Akdeniz olmak üzere Avrupa, Batı Asya ve Tropikal Afrika'da da yayılış göstermektedir. Balkan Yarımadası'nın güneyi, Akdeniz ve Orta Avrupa elementlerinin yanı sıra endemik türlerin kesişmesi nedeniyle cins için önemli bir çeşitlilik alanını oluşturmaktadır. Cinsin dünya genelinde kabul edilmiş 35 türü mevcuttur (Selvi ve Bigazzi, 2001: 269; Akçin ve Ulu, 2007:317; Plants of the World Online, 2025). Ülkemizde yayılış gösteren 14 türü mevcuttur. Bunlardan *Anchusa konyaensis* Yıld. ve *Anchusa leptophylla* türlerine ait iki alt takson endemiktir. Ülkemizde "Sığırdili" adıyla bilinen bazı *Anchusa* türlerinin diüretik ve diaforetik etkilere sahip olduğu bildirilmektedir. Tür *Anchusa leptophylla* subsp. *incana* (Ledeb.) D.F.Chamb., *Anchusa leptophylla* subsp. *leptophylla* ve *Anchusa leptophylla* subsp. *tomentosa* (Boiss.) D.F.Chamb. olmak üzere üç alt türe sahiptir (Baytop, 1994: 241; Körüklü, 2012: 223).

A. leptophylla kısa ve sert tüylerle kaplı iki ya da çok yıllık bir türdür; gövdesi dik olup genellikle dallıdır. Yaprakları dar ve şerit biçimindedir. Çiçek durumu ipeksi ya da kısa sert tüylü olup meyve döneminde uzar. Küçük mızrak biçimli brakteleri ve çiçeklenmede kısa, meyvede ise belirgin şekilde uzayan çanak yaprakları vardır. Taç çoğunlukla parlak mavi ve boğazı beyazdır; bazı bireylerde beyaz ya da sarı renkte de olabilir. Meyveleri küçük, irregular-ovati şekilli fındıkçıklardan oluşur. Haziran–Temmuz aylarında çiçek açar ve kayalık yamaçlar ile kumlu steplerde doğal olarak yetişmektedir (Chamberlain,1978: 390).

Anchusa cinsinin de dâhil olduğu 54 türde, yaprak mikromorfolojik özelliklerinin ekolojik faktörlerle etkileşim içinde olduğu belirlenmiştir. İncelenen türlerin stoma özellikleri, yaprak

kalınlığı, epidermis yapısı ve trikom tiplerinin belirgin farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca bitkilerin yaşadıkları habitatlara göre yaprak ve epidermis duvar kalınlığı ve stoma yoğunluğu farklılık göstermektedir. Çalışmada çeşitli trikom tipleri tanımlanmış olup, bunların bazıları türlerin ayırt edilmesinde önemli bulunmuştur (Selvi ve Bigazzi, 2001:269).

Anchusa meyvelerinin mikromorfolojik incelenmelerinde fındıkçık şekil, ebatları, yüzey ornemantasyonu, yüzeydeki papilla şekli ve yoğunluğu ve üzerindeki damarlanma şekli önemli karakter olarak belirlenmiştir (Akçin ve Ulu, 2007:317; Akçin ve Ulu, 2008:63; Nasrollahi ve ark., 2013:47; Serdaroğlu, 2019:1).

Anchusa türlerinde, taç tüpünün girişini kaplayan beyaz-pembe tonlardaki yoğun tüylerle örtülü boğaz pulları, çiçeğin taç yapraklarıyla oluşturduğu belirgin renk farkı sayesinde uzaktan bile kolayca fark edilmesini sağlar. Bu sık yapılı tüyler, hem yağmurun nektar ve polen üzerinde yaratabileceği olumsuz etkileri azaltabilir hem de çiçeği tozlaştırmayan küçük böceklerin iç kısımlara ulaşmasını engelleyebilir. Parlak tüylerin bir diğer olası görevi, güneş ışığını dağıtarak taç tüpünün derinlerine ulaşan ışığı azaltmak ve böylece anter ile dişiçik tepeciğini UV ışınlarından korumaktır. Szafer ve Wojtusiakowa (1969), taç yaprağı epidermisindeki kapitat ya da villöz yapıdaki tüylerin çiçek içinin ışık alımını etkileyebileceğini belirtmiştir. Boğaz pullarındaki tüy hücrelerinde bulunan yağ damlacıkları ise bu yapıların bazı maddelerin sentezlendiği bölgeler olabileceğine işaret eder (Chwil ve Weryszko-Chmielewska, 2009:37).

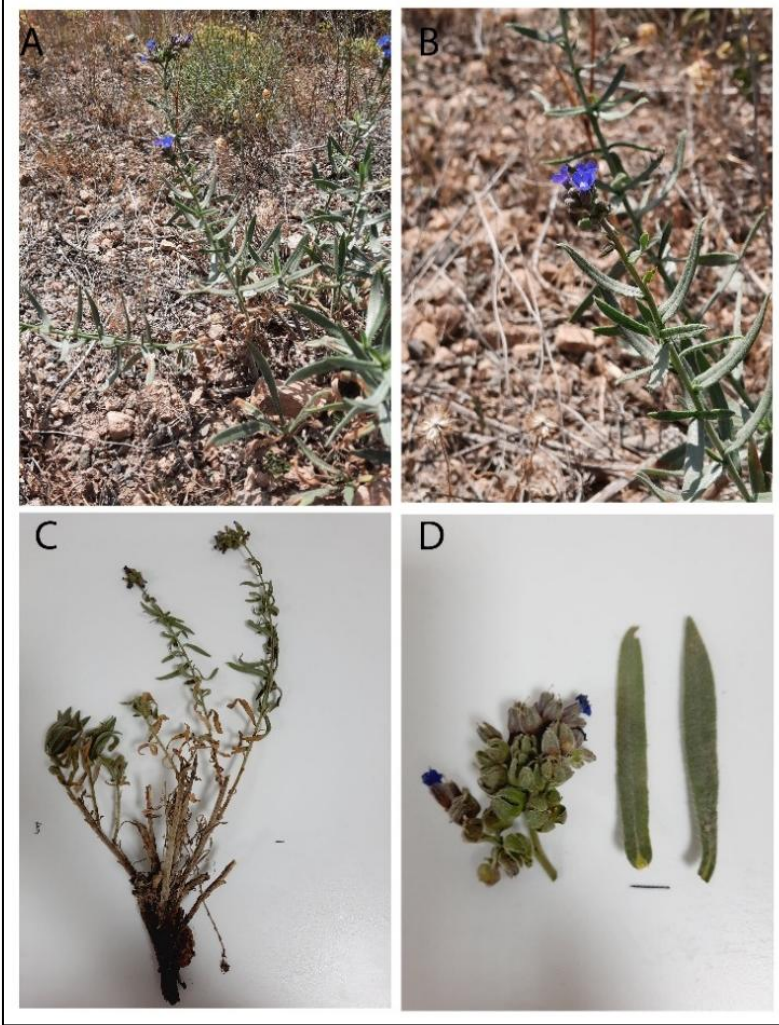
Bu çalışma ile Doğu Karadeniz bölgesinde yayılış gösteren *Anchusa leptophylla* subsp. *leptophylla* türünün bazı vejetatif ve generatif organlarının mikromorfolojik karakterlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bitki, Doğu Karadeniz Bölgesi'nde Giresun–Sivas il sınırında 2021 yılı temmuz ayında toplanmıştır. Taksonun bulunduğu lokalitede sıcak iklim koşulları hâkimdir. Örnek, kurak ve taşlık bir araziden toplanmıştır (Şekil1 A-B). Araziden toplanan bitki mavi renkli çiçeklere ve olgun meyvelere sahiptir. Bitkinin morfolojik görüntüleri laboratuvar ortamında çekilmiştir (Şekil1 C-D). Numuneler, mikromorfolojik araştırmalarda kullanılmak üzere herbaryum tekniği ile muhafaza edilmiştir.

Çalışmada bitkinin vejetatif organları olarak gövde ve yaprak; generatif organları olarak çiçek yapılarına (kaliks, korolla) ve meyve incelenmiştir. Kuru örnekler, çift taraflı karbon bantlara yapıştırılmıştır. Stapa yerleştirilen örnekler 2,5–15 nm altın ile kaplanmıştır. Görüntülemeler, Hitachi marka SU 1510 model Tarayıcı Elektron Mikroskobu (SEM) kullanılarak 5 kV'lık voltaj altında gerçekleştirilmiştir (Akçin, 2023:744).

Şekil 1 *Anchusa leptophylla* subsp. *leptophylla* türünün genel görüntüsü. A-B: Habitat görüntüsü C-D: bitkinin genel görüntüsü
bar: 1cm



Bulgular ve Tartışma

Vejetatif Organın Mikromorfolojik Özellikleri

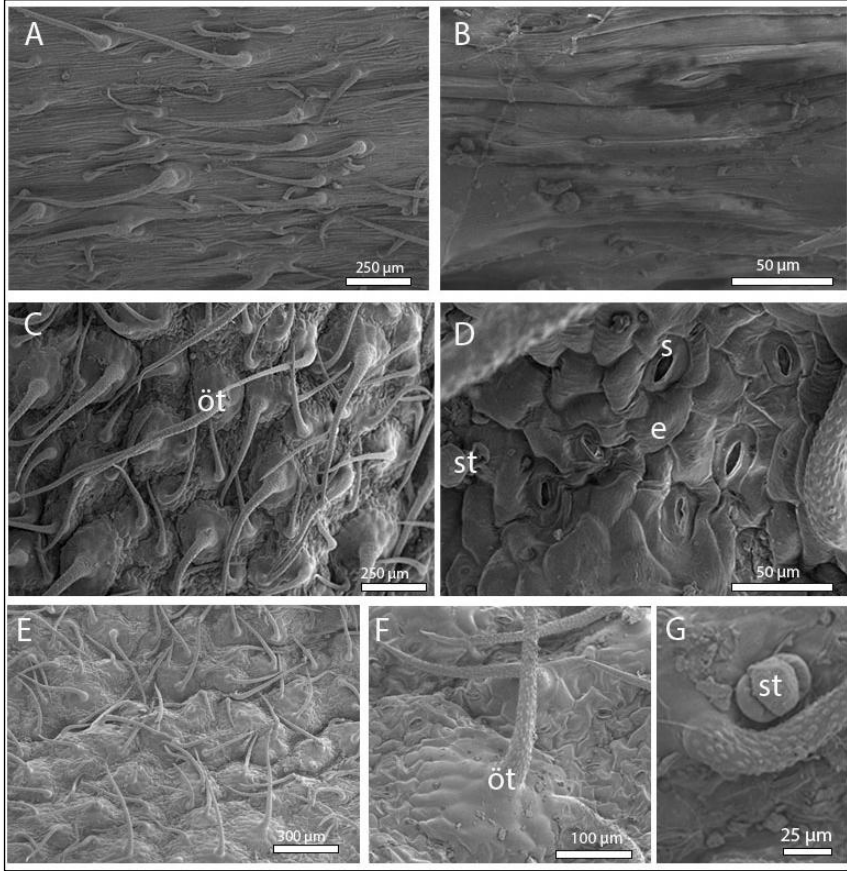
Taksonun vejetatif organları olarak gövde ve yaprak incelenmiştir.

Gövde üzerinde iki tip örtü tüyü bulunmaktadır. Birinci tip örtü tüyleri yaklaşık 200 µm uzunluğunda, tek hücreli, sert, kısa, tek yönde yatık ve papillar ornemantasyona sahiptir. İkinci tip örtü tüyleri ise yaklaşık 500 µm uzunluğunda, taban hücreleri şişkin, tek hücreli, sert, uzun, tek yönde yatık ve papillar ornemantasyon gösteren yapılardır (Şekil 2 A). Epiderma hücrelerinin periklinal çeperleri belirgin, antiklinal çeperleri ise daha az seçilebilir. Kütiküller katlanma mevcuttur. Epidermis hücreleri arasında seyrek diziliimli stoma hücreleri bulunmaktadır (Şekil 2 B).

Yaprak amphistomatik tiptedir. Yaprak üst ve alt yüzeyinde gövdedeki gibi iki tip örtü tüyü mevcuttur. Yaprak üst yüzeyindeki örtü tüyleri alt yüzeye göre daha sık aralıklarla diziliş göstermektedir. Her iki yüzeydeki örtü tüyü taban hücreleri tüberküllü yapıya sahiptir. (Şekil 2 C-F). Örtü tüylerinin yanı sıra salgı tüyleri sekonder bileşikler taşıyan tek hücreli bir baş ve tek hücreli bir sap hücrelerinden oluşmaktadır (Şekil 2 G). Yaprak üst yüzeyinde epidermis hücrelerinin çeperleri belirgin olup, dikdörtgensin yapıdadır. Her iki yüzeyde stomalar anizostomatik tiptedir (Şekil 2 D-F). Akçin ve Ulu (2007) *A. leptophylla* ya ait iki takson üzerinde yaptıkları çalışmada hem gövde hem de yaprak yüzeyinde tek veya çok hücreli salgı ve örtü tüylerinin varlığını bildirmişlerdir. Ayrıca her iki taksonun ayrımında kaliks ve yaprak özelliklerinin önemli olduğu belirtilmiştir. Boraginales takımını ait bitkilerinde yapılan biomineralisasyon çalışmasında tüylerin farklı minerallerle kaplandığını bildirilmektedir. Çoğu türde kalsiyum karbonat, birçok türde silis ve kalsiyum fosfat bulunmaktadır. Bazı türlerde bu üç mineral birden yer almaktadır. Tüylerin uç, gövde ve

taban kısımlarındaki mineraller ise türden türe değişiklik göstermektedir (Mustafa ve ark., 2018:741).

Şekil 2 *Anchusa leptophylla* subsp. *leptophylla* türünün vejetatif organlarının SEM görüntüleri. A-B: Gövde, C-D: yaprak üst yüzey, E-G: yaprak alt yüzey.



Generatif Organların Mikromorfolojik Özellikleri

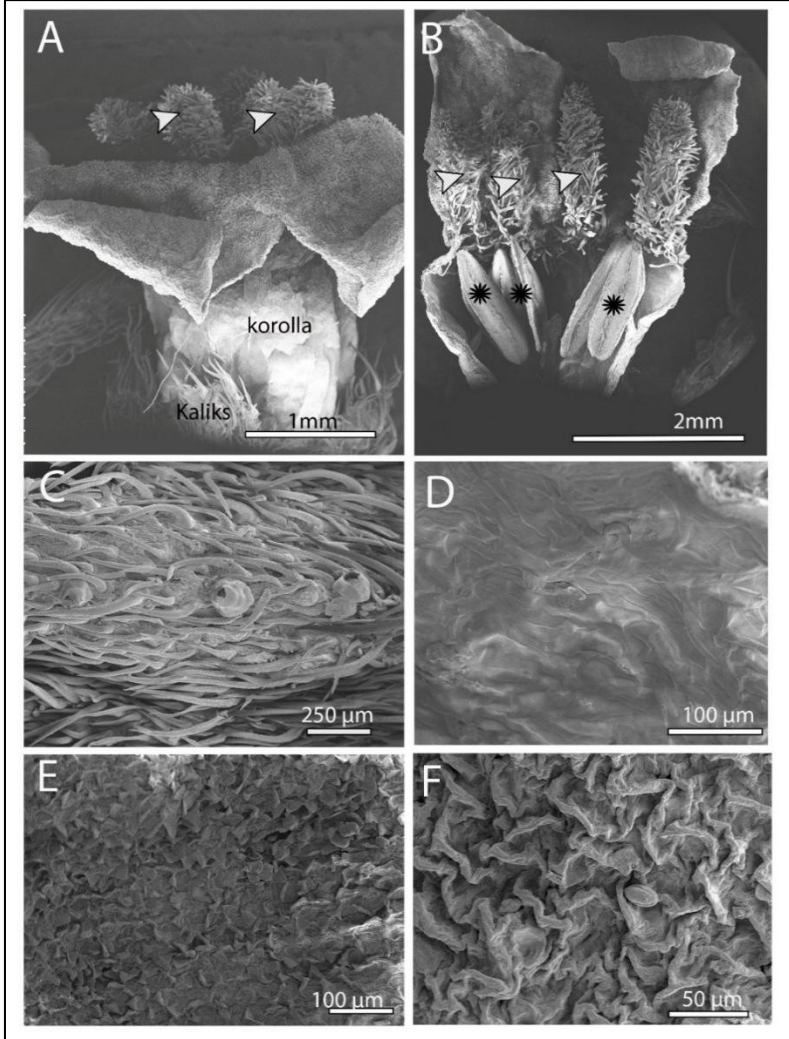
Anchusa leptophylla subsp. *leptophylla* türünün generatif organları kapsamında çiçek yapısı (kaliks, korolla) ve meyve yüzeyleri incelenmiştir. Çiçekte, korolla tüpünün girişinde beyaz–pembe tonlarında yoğun tüylerle örtülü boğaz pulları yer almaktadır (Şekil 3A–B). Bu pullar, çiçeğin sepal yapraklarıyla oluşturduğu belirgin renk farkı sayesinde uzaktan bile kolayca fark edilebilmektedir. Pullar çok sayıda örtü tüyü ile kaplıdır. Bu sık yapılu tüylerin, hem yağmurun nektar ve polen üzerinde oluşturabileceği olumsuz etkileri azaltabileceği hem de çiçeği tozlaştırmayan küçük böceklerin iç kısımlara ulaşmasını engelleyebileceği düşünülmektedir.

Parlak tüylerin bir diğer olası görevi, güneş ışığını dağıtarak taç tüpünün derinlerine ulaşan ışığı azaltmak ve böylece anter ile dişiçik tepciğini UV ışınlarının zararından korumaktır. Szafer ve Wojtusiakowa (1969), taç yaprağı epidermisindeki kapitat veya villöz yapıdaki tüylerin çiçek içinin ışık alımını etkileyebileceğini belirtmiştir. Boğaz pullarındaki tüy hücrelerinde bulunan yağ damlacıkları ise bu yapıların bazı maddelerin sentezlendiği bölgeler olabileceğine işaret etmektedir (Chwil ve Weryszko-Chmielewska, 2009:37).

Kaliks lobları, tüm kaliksin yaklaşık 1/3'ü kadardır. Kaliksin dış yüzeyi, çok sayıda kısa–uzun, papillalı ornemantasyonlu ve taban epidermal hücreleri belirgin tüylerle kaplıdır. Tüy yoğunluğu oldukça fazladır. Kaliks epidermal hücrelerinin antiklinal ve periklinal çeperleri belirgin olup dikdörtgenimsi ya da çokgen şekillidir. Kaliksin dış yüzeyinde, epidermal hücreler arasında stomalar yer almaktadır (Şekil 3C). Kaliksin iç yüzeyi ise periklinal çeperleri dalgalı epidermal hücrelerden oluşmaktadır. Kaliks yapısı bu türün alt türlerinin belirlenmesi için önemli bir karakterdir (Chamberlain, 1978:390; Akçin ve Ulu, 2007:317). Korollanın hem iç hem de dış yüzeyinde epidermal hücreler arasında yüzeysel

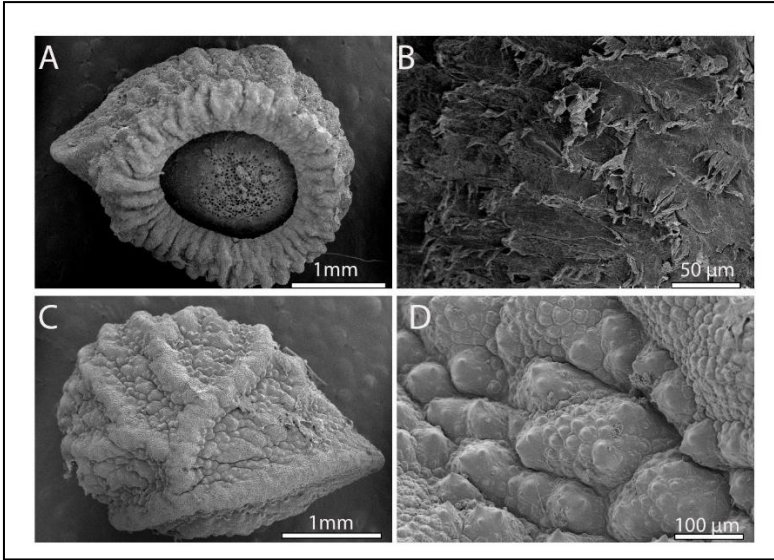
katlanmaların meydana getirdiği papiller yapı mevcuttur (Şekil 3 E-F). Bu papillalar ışığın yakalanmasında ve dağıtılmasında görev yapmaktadır. Ayrıca petal epidermisindeki papiller yapı çiçek-tozlayıcı etkileyerek özellikle arıların tercihini artırdığı bildirilmektedir. (Kay ve ark. 1981:37; Rands ve ark., 2011:279).

Şekil 3 *Anchusa leptophylla* subsp. *leptophylla* türünün generatif organlarının SEM görüntüleri. A-B çiçek genel görüntüsü, C- Kaliks dış yüzeyi, D-Kaliks iç yüzeyi, E-Korolla dış yüzeyi, F- Korolla iç yüzeyi. Oklar: Boğaz pulları, yıldız: Anter



Fındıkçıklar, belirgin bir lateral gaga yapısı taşımakta olup yüzeyleri yoğun ve düzenli damarlarla örülüdür. Epidermal yüzey, türberkülot şeklinde organize olmuş, çeşitli büyüklüklerde çok sayıda papilladan oluşan bir mikromorfoloji sergilemektedir (Şekil 4 A-D). *Anchusa* cinsine ait türler için fındıkçık şeklinin ebatları, şekli ve pozisyonu önemli karakterler olarak bilinmektedir (Nasrollahi ve ark., 2013:47).

Şekil 4 *Anchusa leptophylla* subsp. *leptophylla* taksonunun meyve SEM görüntüleri. A- Meyve alt yüzeyi B-Hilum yüzeyi, C- Meyve lateral görüntüsü, D- Meyve yüzeyindeki papillar yapı



Sonuç

Sonuç olarak, bu araştırmada *Anchusa leptophylla* subsp. *leptophylla*'nın generatif ve vejetatif organları ayrıntılı morfolojik ve mikromorfolojik analizlerle değerlendirilmiş; taksonun sistematik açıdan önem taşıyan karakterleri net biçimde tanımlanmış ve literatüre yeni veriler kazandırılmıştır.

Kaynakça

Akçin, T. A., & Ulu, S. (2007). A morphological and anatomical study on *Anchusa leptophylla* Roemer & Schultes (Boraginaceae) distributed in the Black Sea Region of Turkey. *Turkish Journal of Botany*, 31(4), 317–325.

Akçin, T. A., & Ulu, S. (2008). Micromorphological characters of fruits of some *Anchusa* L. (Boraginaceae) species from Turkey. *International Journal of Natural and Engineering Sciences*, 2(1), 63–67.

Akçin, Y. (2023). The leaf properties, stomatal index and chlorophyll content of Turkish hazelnut (*Corylus avellana* L.) cultivars. *Journal of Agricultural Sciences*, 29(3), 744-755.

Baytop, T. (1994). Türkçe Bitki Adları Sözlüğü. Atatürk Kültür, Dil ve Tarih Kurumu Yayınları, 241.

Chamberlain, D. F. (1978). *Anchusa leptophylla* Roem. & Schult. In P. H. Davis (Ed.), *Flora of Turkey and the East Aegean Islands* (Vol. 6). *Edinburgh University Press*.390.

Chwil, M., & Weryszko-Chmielewska, E. (2009). The structure of floral elements of *Anchusa officinalis* L. creating attractants for insects. *Acta Agrobotanica*, 62(1), 37-47.

Kay, Q. O. N., Daoud, H. S., & Stirton, C. H. (1981). Pigment distribution, light reflection and cell structure in petals. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 83(1), 57–83.

Körüklü, S. T. (2012). *Anchusa*. In A. Güner, S. Aslan, T. Ekim, M. Vural, & M. T. Babaç (Eds.), *Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler)*. Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi & Flora Araştırma Derneği Yayını, 223.

Mustafa, A., Ensikat, H. J., & Weigend, M. (2018). Mineralized trichomes in Boraginales: Complex microscale heterogeneity and simple phylogenetic patterns. *Annals of Botany*, 121(4), 741–751.

Nasrollahi, F., Keshavarzi, M., & Sheidai, M. (2013). Fruit morphological and micro-morphological study of the *Anchusa* species (Boraginaceae) in Iran. *Phytologia Balcanica*, 19(1), 47–52.

Plants of the World Online. (2025). *Anchusa* L. Retrieved December 9, 2025, from <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:4451-1>

Rands, S. A., Glover, B. J., & Whitney, H. M. (2011). Floral epidermal structure and flower orientation: Getting to grips with awkward flowers. *Arthropod-Plant Interactions*, 5(4), 279–285.

Selvi, F., & Bigazzi, M. (2001). Leaf surface and anatomy in Boraginaceae tribe Boragineae with respect to ecology and taxonomy. *Flora*, 196(4), 269–285.

Serdaroğlu, M. (2019). Türkiye'de yetişen bazı *Anchusa* L. (Boraginaceae) taksonlarının polen ve tohum morfolojileri (Yüksek lisans tezi, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi).1-81.

Szafer, W., & Wojtusiakowa, H. (1969). Kwiaty i zwierzęta. Zarys ekologii kwiatów. Państwowe Wydawnictwo Naukowe.

BÖLÜM 8

ELİSİTÖRLERİN BİTKİ STRES TOLERANSINDAKİ ROLÜ

PINAR KARAKUŞ ORCAN¹
İBRAHİM SELÇUK KURU²

Giriş

Küresel mahsul üretiminde önemli verim kayıplarına yol açan biyotik ve abiyotik stres faktörleri gıda güvenliği açısından da önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Bu stresler, bitkilerin büyüme, fizyolojik ve metabolik süreçlerini olumsuz etkileyerek; hücre zar bütünlüğünün bozulmasına, besin ve su alımının azalmasına, fotosentetik mekanizmanın zarar görmesine ve antioksidan aktivitenin düşmesine neden olmaktadır.

Bitkiler, bu stres koşullarına karmaşık tepkiler geliştirerek fizyolojik, morfolojik ve metabolik düzeylerde değişikliklere yol açabilir. Ancak bu tepkilerin çeşitliliği ve karmaşıklığı, streslerin yönetimini zorlaştırmaktadır. Son yıllarda, iklim değişikliği ile birlikte artan stres yoğunluğu altında mahsul üretimini sürdürebilmek için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Elisitörler, bitki

¹ Doç. Dr., Batman Üniversitesi, Gıda İşleme Bölümü, Orcid: 0000-0001-8666-4542

² Doç. Dr., Batman Üniversitesi, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Orcid: 0000-0001-6179-3081

hormonları ve nanopartiküller, bitkilerin streslere karşı dayanıklılığını artırmak ve verim kaybını azaltmak amacıyla kullanılan yeni nesil stratejiler olarak öne çıkmaktadır.

Bu bağlamda, bitki stres fizyolojisi, dünya çapında dikkat çekmekte ve önemini gün geçtikçe arttırmaktadır (Tan & ark., 2006: 60; Miller & ark., 2010: 453; Arbona & ark., 2017: 1; Das & Das, 2019: 1; Kandhol & ark., 2022: 7; Prakash & ark., 2025: 5107; Jiang & ark., 2025: 2462497). Bu nedenle bitki stres fizyolojisindeki bazı önemli araçlar ve bunların bitki stres toleransındaki etkileri bu bölümde ele alınmıştır.

Bitkilerde Stres

Büyüdükleri yere bağlı, sabit organizmalar olan bitkilerin, çevrelerindeki elverişsiz koşulları önleme kapasiteleri sınırlıdır. Bitki üzerinde olumsuz etki yaratan her türlü dış faktör genellikle “stres” olarak tanımlanır (Taiz & Zeiger, 2002: 1).

Stresler; kuraklık, tuzluluk, sıcak, soğuk ve ağır metal maruziyeti gibi cansız faktörlerin neden olduğu abiyotik stresler ile bakteri, mantar, böcek veya virüs gibi patojenik veya parazitik organizmaların neden olduğu biyotik stresler olmak üzere iki ana sınıfa ayrılabilir. Abiyotik stresler, ozmotik, besin dengesizliği, hormonal, oksidatif stres ve iyonik toksisite nedeniyle bitki morfolojisi, fizyolojisi, biyokimyasal ve moleküler değişikliklerin değişmesini ifade eder (Das & Das, 2019: 1). Benzer şekilde, biyotik stres, bitkilerin mikroorganizmalarla etkileşimini artırarak, stres toleransı ile ilişkili biyokimyasal, hücresel ve moleküler mekanizmalarda önemli ölçüde değişikliklere neden olur (Yadav & Yadav, 2018: 17; Rout & ark., 2023: 1). Doğal nedenlerin yanı sıra; iklim değişikliği, hızlanan sanayileşme, yoğun tarım ve yaygın madencilik gibi çeşitli küresel olaylar, biyosferde insan kaynaklı bozulmalara yol açmıştır.

Bu çevresel bozulmalar, artan nüfus ve hızlı kentleşme ile birleştğinde küresel ısınmanın etkilerini daha da arttırarak abiyotik

strese ve yařamın temel unsurları olan bitkilerin ciddi řekilde kirlenmesine ve verimlerinin dūřmesine sebep olmuřtur (Gopal & ark., 2024: 253).

Bitkisel űrűn verimlilięini sınırlayan en űnemli çevresel stres etmenlerinden biri, bitkilerin su yetersizlięine baęlı olarak yařadığı dehidrasyondur (Shao & ark., 2005: 143; Boudsocq & Lauriere, 2005: 1185). Bitkiler, űzellikle kuraklık, yűksek tuzluluk ve dűřűk sıcaklık gibi çevresel kořullarda dehidrasyona maruz kalmaktadır. Bu olumsuz çevresel faktűrler, turgor basıncında azalma ve su kaybı ile karakterize edilen hiperozmotik stresin oluřumuna neden olur (Sun & ark., 2005: 197; Braam, 2005: 373; Yao & ark., 2006: 579). Ozmotik stresin bitkilerde oksidatif hasara yol açtığı ve bu durumun, reaktif oksijen tűrlerinin (ROT) birikimiyle sonuçlandığı iyi bilinmektedir. Ancak bu zararlı etkiler, antioksidan enzimlerin aktivasyonu ve aynı zamanda ROT temizleyici űzelliklere sahip ozmolitlerin biyosentezi yoluyla űnemli űlűde hafifletilebilmektedir (Huq, 2006: 4; Sarowar & ark., 2005: 55). Strese tepki olarak yűkselen ROT, bitkilerin proteinlerine, zarlarına ve dięer yapısal bileřenlerine zarar verebilir ve bu da sonunda bitkilerin temel fizyolojik sűrelerinde bozulmalara yol açabilir (Arbona & ark., 2017: 1). Bu nedenle, bitki savunma mekanizmaları esas olarak antioksidan molekűlleri aktive ederek ROT'u temizlemeye odaklanır (Shao & ark., 2005: 143).

ROT'un zararlı etkileri gűz űnűne alındığında, bitkinin normal geliřimini sűrdűrmek için detoksifikasyonları oldukça űnemlidir. Bu noktada űnemli iřlevi olan antioksidanların artan aktiviteleri, oksidatif stres altında bitkilerin adaptasyon mekanizmalarını dűzenlemede űnemli bir rol oynar (Miller & ark., 2010: 453). Askorbat (AsA), glutatyon (GSH), tokoferoller (Toc), flavonoidler ve karotenoidler gibi enzimatik olmayan antioksidanlar ve sűperoksit dismutaz (SOD), askorbat peroksidaz (APX), katalaz (CAT), glutatyon redűktaz (GR), glutatyon S-transferaz (GST) ve glutatyon peroksidaz (GPX) gibi antioksidanlar, ROT'u temizlemede

rol alır ve bitkileri oksidatif hasardan korur (Hasanuzzaman & ark., 2020: 681).

Ekzojen olarak uygulanan tokoferol; antioksidan enzim aktiviteleri, glisin betain birikimi ve prolin içeriğini artırarak antioksidan potansiyel göstermiş ve tuz toleransını artırmıştır (Naqve & ark., 2021: 1382). Dışarıdan uygulanan fitohormonların da bitkilerde oksidatif stresi hafifletebileceği rapor edilmiştir. Al-Harthi & ark. (2021: 2768), giberellik asit ve jasmonik asit ile tohum çimlendirme uygulamış ve ardından bitkilerini tuzlu ortamda yetiştirmiştir. Uygulamalar sonucunda Na^+ , Cl^- konsantrasyonlarında ve klorofil a/b oranında azalma gözlemişlerdir. Ayrıca; SOD, CAT ve APX antioksidan enzimlerin aktiviteleri, RNA, DNA, klorofil b ve karotenoid miktarlarındaki artış, bitkilerin tuzlu koşullardaki gelişimini iyileştirmiştir.

Benzer şekilde, salisilik asit (SA) de metabolik işlevleri nedeniyle oksidatif strese karşı oldukça koruyucu bulunmuştur. Bu hormon, antioksidan savunma sistemini ve ozmolit metabolizmasını güçlendirmiş ve bu da bor toksitesine maruz kalan karpuz bitkilerinde oksidatif stres toleransının ana nedeni olmuştur (Moustafa-Farag & ark., 2020: 724). Mohi-Ud-Din & ark. (2021: 2066), metil jasmonat ve SA'nın etkileşimli etkilerinin, kuraklık kaynaklı oksidatif hasarı hafiflettiğini gözlemlemiştir. Bu fitohormonların birlikte uygulanması, bitkilerin kuraklığa dayanıklılığını önemli ölçüde artırmış; bu etki, fizyolojik aktivitelerin ve antioksidan savunma sisteminin geliştirilmesiyle sağlanmıştır.

ABA ve etilen gibi bitki hormonları da kuraklık stresi sırasında stoma kapanması gibi bitki savunma tepkilerinin birincil sinyalleri olarak işlev görür. Bu stres sinyal mekanizmaları, transkripsiyon faktörlerini aktive eder ve bu faktörler de stresin zorlu etkileriyle başa çıkmak için çeşitli stres tepkisi genlerini aktive eder (Cramer & ark., 2011: 163). Fenol ve flavonoid üretiminin artması, çeşitli abiyotik stresler altında birçok bitkide bildirilen yaygın bir

aktivitedir. Özellikle çeşitli ağır metal streslerinde belirgin miktarlarda fitokelatin üretimi gözlemlenmiştir. Prolin içeriğinin de, ozmolit görevi görerek çeşitli abiyotik streslerle başa çıkmak için arttığı bulunmuştur (Bidi & ark., 2021: 348).

Ayrıca son zamanlarda, nanoteknoloji de abiyotik strese tolerans konusunda uygulama alanı bulmuştur (Rajput & ark., 2021: 1221). Nanopartiküllerin, sürdürülebilir tarımda mevcut ve gelecekteki üretim kısıtlamalarını ele almak için bitkilerin abiyotik strese toleransını artırarak mahsul verimini değiştirmek için yararlı ve umut verici teknikler olduğu düşünülmektedir (Kandhol & ark., 2022: 7).

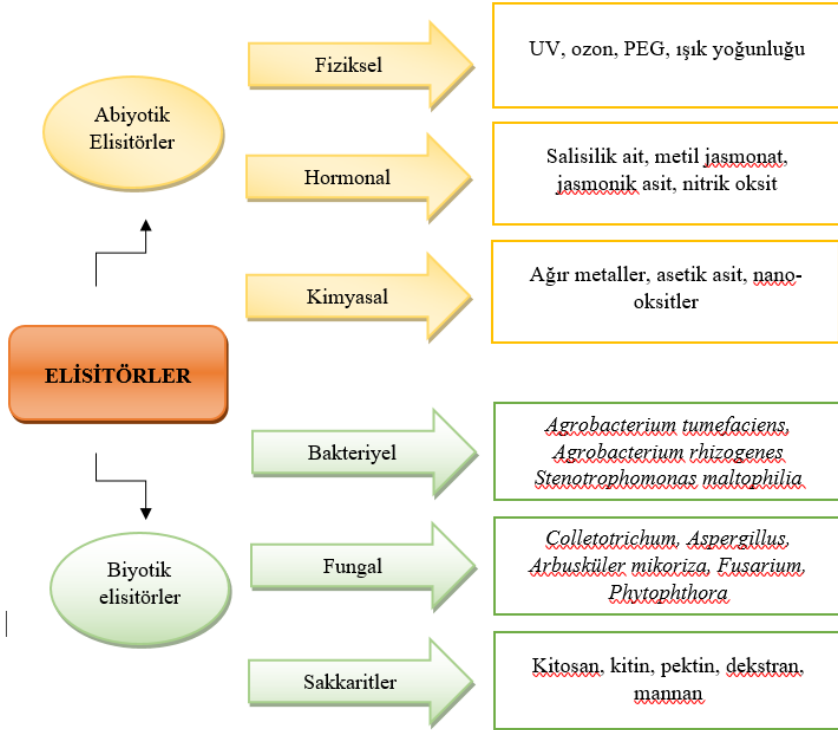
Bitkiler, canlılar aleminin üreticileri olarak kabul edildiğinden, bitkiler üzerinde olumsuz etkisi olan koşullar bitkileri doğal popülasyon alanlarında ve tarımsal üretim sahalarında tehdit ederek verim kayıplarına yol açmaktadır. Bu riskleri ortadan kaldırmak veya en aza indirmek amacıyla; dirençli çeşitlerin geliştirilmesi, ürün rotasyonu, biyolojik mücadele, zirai kimyasalların kullanımı ve toprak işleme gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Ancak, bilim insanları bu yöntemlere ek olarak yeni stratejiler geliştirmeye odaklanmıştır. Son yıllarda stres koşullarıyla başa çıkmak amacıyla geliştirilen stratejilerden biri de elisitör uygulamalarıdır.

Elisitörler

Elisitörler, bitkilerde fizyolojik ve morfolojik değişimlere yol açan, fitokimyasalların sentezini artıran ve çevresel uyaranlara karşı savunma mekanizmalarını aktive ederek stres faktörlerine yanıt verilmesini sağlayan kimyasal veya biyolojik etmenlerdir (Baenas & ark., 2014: 13541). Elisitörler kaynaklarına göre abiyotik ve biyotik olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (Şekil 1). Abiyotik elisitörler; fiziksel, kimyasal ve hormonal faktörleri kapsamaktadır. Bu grupta UV radyasyonu, ozmotik stres, kuraklık, tuzluluk, sıcaklık stresleri (yüksek ve düşük sıcaklık), ağır metaller ile jasmonik asit,

metil jasmonat, salisilik asit, brassinosteroidler, poliaminler, absisik asit, gibberellik asit, etilen ve nitrik oksit gibi gaz formundaki sinyal molekülleri yer almaktadır. Biyotik elisitörler, polisakkaritler ile maya, bakteri ve mantar özleri gibi patojen kökenli biyolojik bileşenlerden oluşmaktadır (Thakur & ark., 2019: 1; Guru & ark., 2022: 1029).

Şekil 1. Biyotik ve abiyotik elisitörler



Kaynak: Guru & ark., 2022

Bitkilerde stres toleransı mekanizmalarını artırmada dışarıdan uygulanan elisitörler büyük öneme sahiptir. Bu elisitörler arasında özellikle bitki büyüme düzenleyicilerinin ekzojen uygulamasının, bitkilerdeki farklı abiyotik stres tiplerini hafifletmede oldukça başarılı olduğu kanıtlanmıştır (Wani & ark., 2018: 101; Ahmad & ark., 2019: 273). Bu bağlamda, literatür

verilerinden yararlanılarak stres toleransının artırılmasında yaygın olarak uygulanan seçici ekzojen fitohormonlar [absisik asit (ABA), salisilik asit (SA), metil jasmonat (MeJA) ve nitrik oksit (NO)] ile nanopartiküllerin stres toleransındaki rolleri bu bölümde tartışılacaktır.

Absisik Asit

Plastidlerde 2-C-metil-D-eritritol-4-fosfat (MEP) yoluyla biyosentezlenen izoprenoid kökenli bir fitohormon olan absisik asit (ABA), bitkilerin abiyotik streslere karşı toleransında kritik işlev üstlenen ve yoğun şekilde araştırılmış sinyal moleküllerinden biri olup, literatürde sıklıkla 'stres hormonu' olarak tanımlanmaktadır (Dar & ark., 2017: 106). Bitkiler, stres koşullarını simüle etmek amacıyla absisik asidi kullanarak tohum dormansi ve çimlenme gecikmeleri, stomatal iletkenliğin uyarılması, yaprak senesensi, lipid ve protein biyosentezi, patojenlere karşı savunma ve embriyo gelişimi gibi ABA'ya ilişkin süreçleri modüle etmektedir (Chow & ark., 2004: 247).

Bitkiler optimal koşullar altında düşük konsantrasyonlarda endojen ABA seviyelerine sahipken, stres sinyalleriyle birlikte bu seviyeler artmaktadır (Parveen & ark., 2021: 101808). Stres koşulları altında artan ABA seviyeleri, araştırmacıların bitkilerde strese toleransı artırmak amacıyla ekzojen ABA uygulamalarına odaklanmalarını teşvik etmiştir. Kuraklık stresi altındaki mısır bitkisine ekzojen ABA uygulaması, malondialdehit, elektrolit sızıntısı ve H_2O_2 düzeylerini azaltmış; antioksidan enzim aktivitelerini artırarak AsA ve GSH redoks durumunu stabilize etmiş ve bitkinin kuraklık toleransını güçlendirmiştir (Jiang & ark., 2022: 2462497). ABA uygulaması, pirinç fidelerinde tuzluluk toksisitesini kısmen veya tamamen hafifletmiş, tuz stresinin tetiklediği değişen fizyolojik parametrelerin çoğunu tersine çevirmiştir. ABA'nın, tuz stresi koşullarında membran lipid peroksidasyonunun önlenmesi, antioksidan savunma sistemlerinin düzenlenmesi ve endojen

hormonal dengenin korunmasında yararlı etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Chen & ark., 2022: 8228). Ekzojen ABA uygulaması, mısır bitkilerinde glisin betain birikimini, kuru biyokütle ve su içeriğini artırarak kuraklığa toleransı geliştirmiştir. Ayrıca ozmotik stres altında, ekzojen ABA buğday yapraklarında prolin birikimini artırarak toleransı uyarmış (Pál & ark., 2018: 12839) ve kuraklık stresi altındaki mısırdaki başak başına düşen tane sayısı ve ağırlığı ile fotosentetik pigment içeriğini artırarak, kloroplast yapısı, işlevi ve fotosentetik enzimlerin aktivitesini düzenlemiştir (Jiang & ark., 2025: 2462497). ABA'nın bitki stresine yanıt ve yönetim sistemlerindeki kritik rolünün değerlendirilmesi, çevresel streslere dayanıklı bitkilerin üretimi veya genetik olarak modifikasyonu için eş zamanlı stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır (Rehman & ark., 2024: 1324176).

Salisilik Asit

Salisilik asit (SA; 2-hidroksi benzoik asit), bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan fenolik yapıya sahip endojen bitki büyüme düzenleyicisi olup, korizat üzerinden, izokorizat (IC) ve fenilalanin amonyak liyaz (PAL) olmak üzere iki ana biyosentetik yol aracılığıyla sentezlenmektedir (Zhang & Li, 2019: 29). SA genellikle tohum çimlenmesi, fide gelişimi, hücre büyümesi, solunum, stoma kapanması, senesensle ilişkili genlerin ekspresyonu, abiyotik stres yanıtları, baklagillerde nodülasyon ve meyve verimini etkiler (Vlot & ark., 2009: 177). SA, patojenez ile ilişkili genlerin ekspresyonu ve lokal direnç ile sistemik edinilmiş direncin oluşumunda rol oynayan savunma bileşiklerinin sentezini tetikler. Bu nedenle, patojen virölansı, ağır metal stresi, tuz stresi ve diğer elementlerin toksisitelerine karşı koruyucu bir rol oynayabilir. Ekzojen SA uygulamaları, stres altındaki bitkilerde fotosentez, büyüme ve diğer çeşitli fizyolojik ile biyokimyasal özellikleri iyileştirir. SA, reaktif oksijen türlerini doğrudan elimine eden bir antioksidan görevi görmek yanı sıra bitkilerin antioksidan sistemlerini aktive ederek

ve büyüme ortamlarından metallerin emilimini azaltarak metal toksisitesinin yol açtığı oksidatif hasarı dolaylı olarak antagonize eder (Wani & ark., 2017: 101).

Soğuk stresine maruz bırakılan yonca bitkisinde ekzojen SA uygulamasının, öncelikle fenilalanin amonyak-liyaz yolu aracılığıyla yapraklarda serbest SA birikimini artırabileceği gösterilmiştir. Bu durum, SOD, POD ve APX gibi antioksidan enzimlerin sentezini artırarak donma stresine karşı toleransı geliştirmiştir (Wang & ark., 2023: 1091077). Tuzluluk stresi altındaki arpa (*Hordeum vulgare* L.) bitkilerinde ekzojen SA'nın morfo-fizyolojik parametreleri (kök/sürgün uzunlukları ile kök/sürgün yaş ve kuru ağırlıkları) iyileştirdiği, fotosentetik pigmentleri artırdığı ve sodyum iyonlarının birikimini azaltarak tuz stresini hafiflettiği belirlenmiştir (Hanif & ark., 2024: 270).

Tuz stresi altında yetiştirilen *Mentha pulegium*'da artan MDA içeriği, ekzojen SA uygulaması sonucu azalırken, artan prolin içeriği SA ile daha fazla artış göstermiştir (Farhadi & Ghassemi-Golezani, 2020: 109325). *Salvia officinalis*'de tuz ile azalan pigment içeriği ekzojen SA ile artış göstermiş (Es-sbihi & ark., 2021: 25), kuraklık stresine maruz bırakılan *Hordeum vulgare*'de lipid peroksidasyonu, elektrolit sızıntısı, süperoksit (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2), salisilik asitle muamele edilmiş arpa bitkilerinde, yalnızca kuraklık uygulamasına kıyasla önemli ölçüde azalmıştır (Abdelaal & ark. 2020: 1736).

Araştırma bulguları, salisilik asidin bitkilerde stres toleransını artırmada önemli rol oynadığını göstermektedir. Ekzojen SA uygulamalarının farklı bitki türlerinde ve çeşitli stres koşullarında optimal konsantrasyon ve uygulama yöntemlerinin belirlenmesi, bitki dayanıklılığının artırılmasına yönelik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Jasmonatlar

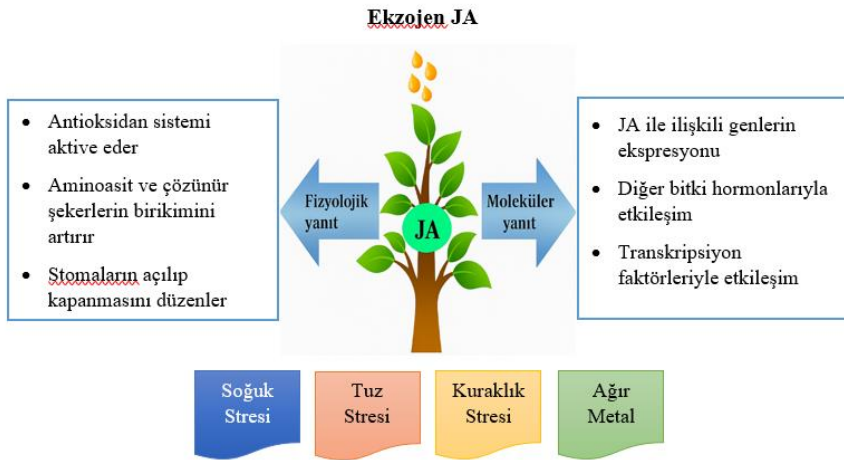
Jasmonatlar (JA), bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan yağ asidi türevi siklopentanonlardır. Jasmonatlar, oksilipinler olarak adlandırılan ve çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif metabolizması yoluyla üretilen oksijenli yağ asidi türevleri ailesine aittir (Dar & ark., 2015: 106). Jasmonik asit ve türevleri genel olarak jasmonatlar (JA'lar) olarak adlandırılır. Bu türevlerden bazıları cis-jasmon , metil jasmonat , jasmonat-amino asit , 12-hidroksi-JA-IIe , 12-O-glukozil-JA-IIe laktonları ve jasmonik izolösün vb. içerir (Kohli & ark., 2019: 641).

Jasmonik asit, bitki büyüme düzenleyicisi olarak görev yapan endojen bir biyomoleküldür ve yüksek bitki türlerinde stres tepkileriyle ilişkili bir hormon olarak tanımlanmıştır. JA, ilk olarak 1962 yılında *Jasminum grandiflorum*'dan metil ester formunda (metil jasmonat) izole edilmiş ve daha sonra stres toleransı, bitki hücrelerinin üreme ve büyüme süreçlerinde önemli roller üstlendiği ortaya konmuştur (Shekhawat & ark., 2023: 31). Ayrıca jasmonatların; tohum çimlenmesi, kök büyümesi, gravitropizm, trikom oluşumu, embriyo gelişimi, cinsiyet belirlenmesi (mısırda), doğurganlık, fide gelişimi, yumru oluşumu, meyve olgunlaşması ve yaprak hareketi ile senesensi gibi çeşitli gelişimsel süreçlerde rol alan önemli hücresel düzenleyiciler oldukları bildirilmiştir (Wasternack, 2014: 31). JA'nın bitki dokularındaki konsantrasyonu farklılık göstermektedir; çiçek ve üreme organlarında oldukça yüksek seviyelerde bulunurken, olgun kök ve yapraklarda daha düşüktür (Kanwar & ark., 2020: 44835).

Abiyotik stresler altındaki bitkilerde, JA'nın rolleri kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. JA'ların, UV, ozmotik stres, tuz, ağır metal stresi, ozon stresi vb. abiyotik stresleri hafifletmenin yanı sıra otçullar, nekrotrofik patojenler, nematodlar ve diğer mikroorganizmalara karşı savunma tepkilerini düzenlediği bilinmektedir. Abiyotik stresörlere yanıt olarak jasmonatlar, başta

antioksidan enzimler ve diğer koruyucu bileşiklerin indüklenmesiyle karakterize edilen bitki savunma mekanizmalarını aktive ederek stres toleransını artırmaktadır (Ali & Baek, 2020: 621). Jasmonatların ekzojen kullanımı, bitkilerde çeşitli abiyotik streslerin olumsuz etkilerini azaltmaya katkı sağlayabilir (Şekil 2).

Şekil 2. Bitkilerin abiyotik streslere verdiği yanıtta jasmonik asidin rolü



Kaynak: Wang & ark., 2020

Kadmiyum (Cd) ve arsenikle (As) kirlenmiş toprakta yetiştirilen pirinç fidelerine uygulanan ekzojen JA'nın, tanelerdeki Cd ve As birikimini önemli ölçüde azalttığı, tane ağırlığı yüzdesini artırdığı, ayrıca net fotosentez hızını ve klorofil içeriğini yükselttiği belirlenmiştir. Buna ek olarak, lipid peroksidasyonunu, H_2O_2 ve O_2^- seviyelerini azaltırken antioksidan enzim aktivitelerini destekleyerek stres kaynaklı hasarı hafiflettiği rapor edilmiştir (Li & ark., 2024). JA, kuraklık kaynaklı stres koşullarına maruz kalan fıstık fidelerinde oksidatif stresi azaltıp antioksidan enzim aktivitelerini artırarak lipid peroksidasyon sürecini önemli ölçüde azaltmıştır (Wang & ark., 2020: 1446). Başka bir araştırmada, JA'nın yaprak uygulamasının kök sisteminde H^+ -ATPaz üretimi ve

aktivitesini uyardığı, bunun da soya fasulyesinde sodyum alımının azalmasına yol açtığı belirlenmiştir. Bu bulgu, JA'nın bitkilerde tuz kaynaklı stresin hafifletilmesinde umut verici bir ajan olduğunu ortaya koymaktadır (Ndiaye & ark., 2022: 5158). JA uygulamasının arpa bitkilerinde ısı stresine yanıt olarak gen ekspresyonu ve ısı şoku proteinlerinin sinyalizasyonunu iyileştirdiği (Fugate & ark., 2018: 566); krom stresi altında yetiştirilen hardal bitkisinde klorofil içeriği, toplam çözünür protein, toplam çözünür şeker, prolin içeriği ve nitrat redüktaz aktivitesini artırdığı (Prakash & ark., 2025: 5107); ayrıca düşük sıcaklık koşulları altında ekzojen MeJA takviyesinin JA konsantrasyonunu artırarak lipoksijenazın (LOX) transkripsiyonel ve işlevsel aktivitelerini iyileştirdiği (Dai & ark., 2023: 112292) rapor edilmiştir.

Literatür bulguları, JA'nın tuz, ağır metal, ısı ve soğuk gibi çeşitli çevresel streslere karşı bitkileri koruyabileceğini göstermektedir. Gelecekte jasmonik asit ve metil jasmonat uygulamaları, tarımsal üretimde stres toleransını artırmak ve verim kayıplarını azaltmak amacıyla biyolojik düzenleyici olarak kullanılma potansiyeline sahiptir. Ayrıca, JA'nın farklı konsantrasyon ve uygulama yöntemlerinin optimize edilmesi, sürdürülebilir ve çevre dostu tarım stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Nitrik Oksit

Önemli bir sinyal molekülü olarak bilinen nitrik oksit (NO), bitkilerde büyüme ve gelişme süreçleri ile biyotik ve abiyotik stres tepkileri de dahil olmak üzere çeşitli biyolojik olaylarda kritik bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, bitkilerde NO oluşum mekanizması ile ilgili bazı temel oksidatif yollar tanımlanmasına rağmen hâlen tartışmalı bir konudur (Astier & ark., 2017: 3401). Hayvanlarda NO sentezinin enzimatik kaynağı olarak NO sentaz (NOS) tanımlanmış olsa da bitkilerde NO üreten enzimler hala araştırılmaktadır. Yüksek bitkilerde NO sentaz benzeri bir enzimin yokluğu, poliamin ve

hidroksilamin bazlı yollar dahil olmak üzere birkaç başka NO kaynağının önerilmesine yol açmıştır. Putresin, spermin ve spermidin gibi poliaminlerin (PA'lar) hepsi NO üretiminde rol oynamaktadır (Zhou & ark., 2016: 1777). Birkaç çalışma, saflaştırılmış organellerden, kültüre alınmış hücrelerden ve bitki dokularından çıkarılan proteinlerde NOS benzeri aktiviteye sahip enzimlerin varlığını bildirmiştir (Du & ark., 2015: 893; Santolini & ark., 2017: 30). Kloroplastlar, peroksizomlar, mitokondri ve plazma membranı gibi farklı bitki organelleri, farklı abiyotik stres koşulları altında NO üretiminin olası kaynakları olarak kabul edilmiştir (Gupta & ark., 2011: 160).

NO, farklı abiyotik stres koşullarıyla başa çıkmak için fitohormonlarla çapraz iletişim kurar. Sitokininler, SA, JA ve ABA, kuraklık stresinin baskılayıcı etkilerini hafifletmek için NO ile etkileşime giren fitohormonlardır (Lau & ark., 2021: 360). Oksinin, *Brassica juncea*'da tuz stresi hasarını hafifletmek için NO ile sinerjik olarak çalıştığı bildirilmiştir (Shiraz & ark., 2020: 2379). Ekzojen NO, GSH ve AsA seviyelerini artırarak antioksidan savunmayı güçlendirmiş; lipid peroksidasyonunu azaltıp Cu alımını sınırlayarak, arpa fidelerinde Cu toksisitesini etkili bir şekilde hafifletmiştir (Ben Massoud & ark., 2022: 1604). Tuz stresi koşullarında yetiştirilen marula ekzojen NO uygulaması, askorbik asit, antioksidan enzimler (SOD, POD, CAT ve APX) ve toplam fenol içeriğini artırmıştır. Bulguların, ekzojen NO uygulamasının tuz stresinin olumsuz etkilerini hafifletmede etkili olabileceğine dair kanıtlar sunduğu belirtilmiştir (Sardar & ark., 2023: 1115). Cd stresi altındaki pirinç bitkilerine uygulanan SNP (NO donörü), oksidatif stres azaltmış, fotosentetik sistemi iyileştirmiş ve yapraklar ile tanelerde Cd birikimini düşürmüştür (Imran & ark., 2024: 1857).

Nitrik oksitin bitkisel üretimde stres toleransını artırmadaki rolüne ilişkin araştırmalar, gelecekte sürdürülebilir tarım uygulamalarının geliştirilmesine önemli katkılar sunma potansiyeline sahiptir. NO'nun antioksidan savunma sistemlerini

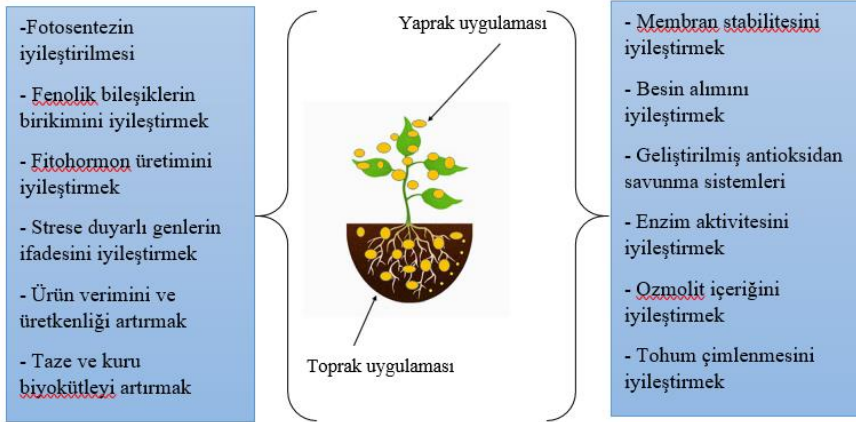
düzenlemesi, iyon homeostazını sağlaması ve sinyal iletiminde merkezi bir düzenleyici olarak görev yapması, onu tuz, ağır metal, kuraklık ve sıcaklık gibi farklı abiyotik streslere karşı umut verici bir biyoregülatör haline getirmektedir. Gelecekteki çalışmaların, NO'nun biyosentez yollarının daha ayrıntılı aydınlatılması, farklı bitki türlerinde optimum doz ve uygulama yöntemlerinin belirlenmesi ve NO'nun diğer fitohormonlar ile etkileşimlerinin açıklığa kavuşturulmasına odaklanması beklenmektedir. Bu bağlamda, NO temelli stratejilerin bitki stres toleransını artırmada kullanılabilirliği, verim kayıplarının azaltılmasına ve çevre dostu tarımsal üretim sistemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Nanopartiküller

Nanoteknoloji, disiplinlerarası yapısıyla son yıllarda popüler bir bilim dalı olup; tarım, gıda endüstrisi ve küresel çevre araştırmaları alanlarında geniş uygulama olanakları sunmaktadır. Nanoteknolojideki gelişmeler doğrultusunda, sürdürülebilir ürün üretiminin sağlanması, verimliliğin artırılması ve besinsel ile ekonomik kayıpların en aza indirilmesi amacıyla çeşitli nanopartiküller (NP) tasarlanmıştır (Rastogi & ark., 2019: 90). NP'lerin bitkiler üzerindeki etkisi, boyut, şekil, konsantrasyon ve bitki türlerine bağlı olarak yararlı veya toksik olabilir. NP'lerin, fizyolojik ve biyokimyasal düzeyde savunma sisteminin aktivasyonu ile stresle ilişkili gen ekspresyonunun modülasyonu gibi çeşitli tepkileri indükleyerek bitki büyümesi ve verimliliğini düzenlediği; bu yolla farklı biyotik ve abiyotik stres koşullarına karşı bitki adaptasyonu ve toleransını artırdığı rapor edilmiştir (Liu & ark., 2021: 103596; Kandhol & ark., 2022: 7).

NP'ler, bitkilerde çimlenme, antioksidan aktivite, makro ve mikro besin alımı, klorofil içeriği, kloroplast sayısı ve fotosentez gibi çeşitli fizyolojik süreçler üzerinde etkilidir (Cinisli & ark., 2019: 817). NP uygulamasının bitki büyümesi ve gelişimi üzerindeki etkileri Şekil 3'te listelenmiştir.

Şekil 3. NP'lerin bitki büyümesi ve gelişimi üzerindeki etkileri



Kaynak: Rehman & ark., 2024

AgNP'nin *Satureja hortensis*'e uygulanması, azalan çimlenme yüzdesi ve sürgün uzunluğunu iyileştirerek bitkinin tuz stresine karşı direncini artırmıştır (Nejatzadeh, 2021: 2). Öte yandan, NaCl stresine maruz bırakılan *Salvia virgata*'da ZnONP uygulamasının CAT, GR, APX ve SOD enzim aktivitelerini artırarak oksidatif strese karşı koruyucu bir etki sağladığı bildirilmiştir (Bozaba & Kuru, 2024: 788). Benzer biçimde, NaCl stresi altında AgNP uygulamasının artan MDA ve H₂O₂ seviyelerini azalttığı rapor edilmiştir (Andiç & Orcan, 2024: 308). Kuraklık koşullarında mısırdaki CuNP uygulaması yaprak su içeriğini, bitki biyokütlesini, antosiyanin, klorofil ve karotenoid içeriklerini artırmış (van Nguyen & ark., 2022: 364), Fe₃O₄NP'leri domates bitkilerinde besin alımını artırarak Cd birikimini azaltmış ve Cd toksisitesini hafifletmiştir (Rahmatizadeh & ark., 2019: 474). Bu bulgular, farklı NP türlerinin bitki fizyolojisini destekleyerek stres koşullarına adaptasyonu ve toleransı güçlendirdiğini göstermektedir.

Sonuç olarak nanopartiküller, bitkilerde stres toleransını artırmada etkili olup, sürdürülebilir tarım uygulamalarında verim ve

stres direncini artırmak için bitki türüne özgü NP doz ve uygulama stratejilerinin belirlenmesi kritik öneme sahiptir.

Sonuç ve Öneriler

Dünya nüfusunun 2050 yılı sonunda 9,6 milyara ulaşması beklenmektedir. Bu durum, artan nüfusun ihtiyaçlarını karşılamak için mahsul verimliliğinde %70-100 oranında bir artış gerektirmektedir (Rodrigues & ark., 2017: 767; Alabdallah & ark., 2021: 1730). Ancak, küresel ısınma ve iklim değişikliğinin artması, verimli arazilerin azalması, gübre ve pestisitlerin aşırı kullanımı ve abiyotik streslerin yoğunluğunun artması, önemli verim kayıplarına neden olmaktadır (Hasan & ark., 2021: 104436). Sonuç olarak, mahsul verimliliğindeki azalma, küresel gıda güvenliği için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Bu nedenle, küresel gıda güvenliğini sağlamak için abiyotik streslerin mahsuller üzerindeki zararlı etkilerini ortadan kaldırmak için uygun önlemlerin alınması zorunludur (Genc & ark., 2019: 1280). Bu olumsuz etkilerin önlenmesinde ABA, SA, JA, NO ve nanopartiküller gibi elisitörlerin ekzojen uygulanması, bitkilerde antioksidan sistemlerin ve stres yanıt mekanizmalarının aktive edilmesini sağlayarak oksidatif hasarı azaltmakta, metabolik süreçleri desteklemekte ve büyüme ile verim parametrelerinin korunmasına katkı sağlamaktadır. Dolayısıyla, elisitör uygulamaları, bitki türüne özgü uygun doz ve yöntemlerle kullanıldığında, bitkilerin stres koşullarına karşı dayanıklılığını artırmak ve sürdürülebilir tarımda verim kayıplarını minimize etmek için etkili bir strateji olarak değerlendirilebilir.

Kaynakça

Abdelaal, K.A.A., Attia, K.A., Alamery, S.F., El-Afry, M.M., Ghazy, A.I., Tantawy, D.S., Al-Doss, A.A., El-Shawy, E.-S.E.,M. Abu-Elsaoud, A. & Hafez, Y.M. (2020). Exogenous Application of Proline and Salicylic Acid can Mitigate the Injurious Impacts of

Drought Stress on Barley Plants Associated with Physiological and Histological Characters. *Sustainability*, 12(5), 1736.

Ahmad, B., Zaid, A., Sadiq, Y., Bashir, S., & Wani, S. H. (2019). Role of selective exogenous elicitors in plant responses to abiotic stress tolerance. In: Hasanuzzaman, M., Hakeem, K., Nahar, K., & Alharby, H. (eds.) *Plant Abiotic Stress Tolerance*, 273-290.

Alabdallah, N.M., Hasan, M.M., Hammami, I., Alghamdi, A.I., Alshehri, D., & Alatawi, H.A. (2021). Green synthesized metal oxide nanoparticles mediate growth regulation and physiology of crop plants under drought stress. *Plants*, 10,1730.

Al-Harthi, M.M., Bafeel, S.O., & El-Zohri, M. (2021). Gibberellic acid and jasmonic acid improve salt tolerance in summer squash by modulating some physiological parameters symptomatic for oxidative stress and mineral nutrition. *Plants*, 10, 2768.

Ali, M.S., & Baek, K.H. (2020). Jasmonic acid signaling pathway in response to abiotic stresses in plants. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2), 621.

Andiç, B., & Orcan, P. (2024). Responses of *Salvia nemorosa* L. to silver nanoparticle and methyl jasmonate stimuli under salt stress. *Turkish Journal of Botany*, 48(6), 308-320.

Arbona, V., Manzi, M., Zandalinas, S.I., Vives-Peris, V., Pérez-Clemente, R.M., & Gómez-Cadenas, A. (2017). Physiological, metabolic, and molecular responses of plants to abiotic stress. In *Stress Signaling in Plants: Genomics and Proteomics Perspective*; Al-Khayri, J.M., Ansari, M.I., Singh, A.K., Eds.; *Springer*, 2, 1–35.

Astier, J., Gross, I., & Durner, J. (2017). Nitric oxide production in plants: An update. *Journal of Experimental Botany*, 69, 3401-3411.

Ahmad, B., Zaid, A., Sadiq, Y., Bashir, S., & Wani, S. H. (2019). Role of selective exogenous elicitors in plant responses to abiotic

stress tolerance. *In: Hasanuzzaman, M., Hakeem, K., Nahar, K., & Alharby, H. (eds.) Plant Abiotic Stress Tolerance*, 273-290.

Baenas, N., García-Viguera, C., & Moreno, D. A. (2014). Elicitation: A tool for enriching the bioactive composition of foods. *Molecules*, 19(9), 13541-13563.

Ben Massoud, M., Kharbech, O., Mahjoubi, Y., Chaoui, A., & Wingler, A. (2022). Effect of exogenous treatment with nitric oxide (NO) on redox homeostasis in barley seedlings (*Hordeum vulgare* L.) under copper stress. *Journal of Soil Science and Plant Nutrition*, 22, 1604-1617.

Bidi, H., Fallah, H., Niknejad, Y., & Tari, D.B. (2021). Iron oxide nanoparticles alleviate arsenic phytotoxicity in rice by improving iron uptake, oxidative stress tolerance and diminishing arsenic accumulation. *Plant Physiology and Biochemistry*, 163, 348–357.

Bozaba, T. O., & Kuru, İ. S. (2024). The effect of the combined application of elicitors to *Salvia virgata* Jacq. under salinity stress on physiological and antioxidant defense. *BMC Plant Biology*, 24, 788.

Boudsocq, M., & Lauriere, C. (2005). Osmotic signaling in plants. Multiple pathways mediated by emerging kinase families. *Plant Physiology*, 138, 1185–1194.

Braam, J. (2005). In touch: plant responses to mechanical stimuli. *New Phytologist*, 165 (2), 373–389.

Chen, G., Zheng, D., Feng, N., Zhou, H., Mu, D., Zhao, L., Shen, X., Rao, G., Meng, F., & Huang, A. (2022). Physiological mechanisms of ABA-induced salinity tolerance in rice leaves and roots. *Scientific Reports*, 12, 8228.

Cinisli, K. T., Uçar, S. M., & Dikbaş, N. (2019). Use of nanomaterials in agriculture. *YYU Journal of Agricultural Science*, 29(4), 817-831.

Chow, B., & McCourt, P. (2004). Hormone signaling from a developmental context. *Journal of Experimental Botany*, 55(395), 247-251.

Cramer, G.R., Urano, K., Delrot, S., Pezzotti, M., & Shinozaki, K. (2011). Effects of abiotic stress on plants: A systems biology perspective. *BMC Plant Biology*, 11, 163

Dai, P., Zhai, M., Wang, A., Ma, H., & Lyu, D. (2023). Exogenous methyl jasmonate enhanced the antioxidant capacity of *Malus baccata* by stimulating jasmonate signalling under suboptimal low root-zone temperature. *Scientia Horticulturae*, 321, 112292.

Dar, N. A., Amin, I., Wani, W., Wani, S. A., Shikari, A. B., Wani, S. H., & Masoodi, K. Z. (2017). Absciscic acid: A key regulator of abiotic stress tolerance in plants. *Plant Gene*, 11, 106-111.

Dar, T. A., Uddin, M., Masroor, M., Khan, A., Hakeem, K. R., & Jaleel, H. (2015). Jasmonates counter plant stress: A review. *Environmental and Experimental Botany*, 115, 49-57.

Das, A., & Das, B. (2019). Nanotechnology a potential tool to mitigate abiotic stress in crop plants. In: Abiotic Biotic Stress on Plants (Ed. Alexandre Bosco de Oliveira). *UN SDG Publishers Compact*, 1–13

Du, S., Zhang, R., Zhang, P., Liu, H., Yan, M., Chen, N., Xie, H., & Ke, S. (2015). Elevated CO₂-induced production of nitric oxide (NO) by NO synthase differentially affects nitrate reductase activity in *Arabidopsis* plants under different nitrate supplies. *Journal of Experimental Botany*, 67, 893-904.

Es-sbihi, F. Z., Hazzoumi, Z., Aasfar, A., & Joutei, K. A. (2021). Improving salinity tolerance in *Salvia officinalis* L. by foliar application of salicylic acid. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 8, 25.

Farhadi, N., & Ghassemi-Golezani, K. (2020). Physiological changes of *Mentha pulegium* in response to exogenous salicylic acid under salinity. *Scientia Horticulturae*, 267, 109325.

Fugate, K. K., Lafta, A. M., Eide, J. D., Li, G., Lulai, E. C., Olson, L. L., Deckard, E. L., Khan, M. F., & Finger, F. L. (2018). Methyl jasmonate alleviates drought stress in young sugar beet (*Beta vulgaris* L.) plants. *Journal of Agronomy and Crop Science*, 204, 566-576.

Genc, Y., Taylor, J., Lyons, G., Li, Y., Cheong, J., Appelbee, M.,.... (2019). Bread wheat with high salinity and sodicity tolerance. *Frontiers in Plant Science*, 10, 1280.

Gopal, D., Prasad, T.N.V.K.V., Pradeep, T., Reddy, B. R., NirmalKumar, A. R., Naseeruddin, R., & Naidu, M.V.S. (2024). Effects of nanoparticulate delivery of silicon on the growth and yield of rice *Oryza sativa* L.). *Silicon*, 16, 253–263.

Gupta, K. J., Fernie, A. R., Kaiser, W. M., & van Dongen, J. (2011). On the origins of nitric oxide. *Trends in Plant Science*, 16, 160-168.

Guru, A., Dwivedi, P., Kaur, P., & Pandey, D. K. (2022). Exploring the role of elicitors in enhancing medicinal values of plants under *in vitro* conditions. *South African Journal of Botany*, 149, 1029-1043.

Hanif, S., Mahmood, A., & Javed, T.,.... (2024). Exogenous application of salicylic acid ameliorates salinity stress in barley (*Hordeum vulgare* L.). *BMC Plant Biology*, 24, 270.

Hasan, M. M., Gong, L., Nie, Z.-F., Li, F.-P., Ahammed, G. J., & Fang, X.-W. (2021). ABA-induced stomatal movements in vascular plants during dehydration and rehydration. *Environmental and Experimental Botany*, 186, 104436.

Hasanuzzaman, M., Bhuyan, M.H.M.B., Zulfiqar, F., Raza, A., Mohsin, S.M., Mahmud, J.A., & Fujita, M. (2020). Fotopoulos, V. Reactive oxygen species and antioxidant defense in plants under

abiotic stress: Revisiting the crucial role of a universal defense regulator. *Antioxidants*, 9, 681.

Huq, E. (2006). Degradation of negative regulators: a common theme in hormone and light signaling networks? *Trends in Plant Science*, 11 (1), 4–7.

Imran, M., Hussain, S., Rana, M. S., Iqbal, A., Rehman, N. U., Chen, X., & Tang, X. (2024). Exogenously applied sodium nitroprusside alleviated cadmium toxicity in aromatic rice cultivars by improving nitric oxide accumulation and modulating oxidative metabolism. *Agronomy*, 14(8), 1857.

Jiang, Z., Li, Y. P., Gai, P. Z., Gao, J., & Xu, L. (2025). Exogenously applied ABA alleviates dysplasia of maize (*Zea mays* L.) ear under drought stress by altering photosynthesis and sucrose transport. *Plant Signaling & Behavior*, 20(1), 2462497.

Kandhol, N., Singh, V. P., Peralta-Videa, J., Corpas, F. J., & Tripathi, D. K. (2022). Silica nanoparticles: The rising star in plant disease protection. *Trends in Plant Science*, 27(1), 7-9.

Kanwar, V. S., Sharma, A., Srivastav, A. L., Rani, L., & Research, P. (2020). Phytoremediation of toxic metals present in soil and water environment: A critical review. *Environmental Science and Pollution Research*, 27, 44835-44860.

Kohli, S. K., Khanna, K., Bhardwaj, R., Abd_Allah, E. F., Ahmad, P., & Corpas, F. J. (2019). Assessment of subcellular ROS and NO metabolism in higher plants: Multifunctional signaling molecules. *Antioxidants*, 8, 641.

Lau, S.-E., Hamdan, M. F., Pua, T.-L., Saidi, N. B., & Tan, B. C. (2021). Plant nitric oxide signaling under drought stress. *Plants*, 10, 360.

Li, Y., Sun, H., Liu, Z., Chu, Y., Huang, Y., & Bao, Q. (2024). Foliar jasmonic acid application reduces Cd and As accumulations in rice

grains by regulating physiological, biochemical, and ROS scavenging attributes. *Environmental Technology & Innovation*, 34, 103596.

Liu, J., Li, G., Chen, L., Gu, J., Wu, H., & Li, Z. (2021). Cerium oxide nanoparticles improve cotton salt tolerance by enabling better ability to maintain cytosolic K^+/Na^+ ratio. *Journal of Nanobiotechnology*, 19(1), 1-16.

Miller, G., Suzuki, N., Ciftci-Yilmaz, S., & Mittler, R. (2010). Reactive oxygen species homeostasis and signaling during drought and salinity stresses. *Plant, Cell & Environment*, 33, 453–467.

Mohi-Ud-Din, M., Talukder, D., Rohman, M., Ahmed, J.U., Jagadish, S.V.K., Islam, T., & Hasanuzzaman, M. (2021). Exogenous application of methyl jasmonate and salicylic acid mitigates drought-induced oxidative damages in french bean (*Phaseolus vulgaris* L.). *Plants*, 10, 2066.

Moustafa-Farag, M., Mohamed, H. I., Mahmoud, A., Elkelish, A., Misra, A. N., Guy, K. M., Kamran, M., Ai, S., & Zhang, M. (2020). Salicylic acid stimulates antioxidant defense and osmolyte metabolism to alleviate oxidative stress in watermelons under excess boron. *Plants*, 9(6), 724.

Naqve, M., Wang, X., Shahbaz, M., Fiaz, S., Naqvi, W., Naseer, M., Mahmood, A., & Ali, H. (2021). Foliar spray of alpha-tocopherol modulates antioxidant potential of okra fruit under salt stress. *Plants*, 10(7), 1382.

Ndiaye, A., Diallo, A. O., Fall, N. C., Diouf, R. D., Diouf, D., & Kane, N. A. (2022). Transcriptomic analysis of methyl jasmonate treatment reveals gene networks involved in drought tolerance in pearl millet. *Scientific Reports*, 12, 5158.

Nejatzadeh, F. (2021). Effect of silver nanoparticles on salt tolerance of *Satureja hortensis* L. during *in vitro* and *in vivo* germination tests. *Heliyon*, 7, 2.

Pál, M., Tajti, J., Szalai, G., Peeva, V., Végh, B., & Janda, T. (2018). Interaction of polyamines, abscisic acid and proline under osmotic stress in wheat leaves. *Scientific Reports*, 8(1), 12839.

Parveen, A., Ahmar, S., Kamran, M., Malik, Z., Ali, A., & Riaz, M. (2021). Absciscic acid signaling reduced transpiration flow, regulated Na⁺ ion homeostasis and antioxidant enzyme activities to induce salinity tolerance in wheat (*Triticum aestivum* L.) seedlings. *Environmental Technology & Innovation*, 24, 101808.

Prakash, R., Saffeullah, P., & Singh, N. (2025). Exogenous application of jasmonic acid alleviates chromium stress in mustard (*Brassica juncea* L.) by enhancing growth, biochemical parameters, and regulating antioxidant enzyme activity. *Journal of Plant Growth Regulation*, 44, 5107–5128.

Rahmatizadeh, R., Arvin, S. M. J., Jamei, R., Mozaffari, H., & Nejhad, F. R. (2019). Response of tomato plants to interaction effects of magnetic (Fe₃O₄) nanoparticles and cadmium stress. *Journal of Plant Interactions*, 14, 474–481.

Rajput, V., Minkina, T., Kumari, A., Harish, Singh, V., Verma, K., Mandzhieva, S., Sushkova, S., Srivastava, S., & Keswani, C. (2021). Coping with the challenges of abiotic stress in plants: New dimensions in the field application of nanoparticles. *Plants*, 10(6), 1221.

Rastogi, A., Tripathi, D. K., Yadav, S., Chauhan, D. K., Živčák, M., & Ghorbanpour, M. (2019). Application of silicon nanoparticles in agriculture. *3 Biotech*, 9, 90.

Rehman, A., Khan, S., Sun, F., Peng, Z., Feng, K., Wang, N., Jia, Y., Pan, Z., He, S., Wang, L., Qayyum, A., Du, X., & Li, H. (2024).

Exploring the nano-wonders: Unveiling the role of nanoparticles in enhancing salinity and drought tolerance in plants. *Frontiers in Plant Science*, 14, 1324176.

Rodrigues, S. M., Demokritou, P., Dokoozlian, N., Hendren, C. O., Karn, B., Mauter, M. S., et al. (2017). Nanotechnology for sustainable food production: Promising opportunities and scientific challenges. *Environmental Science: Nano*, 4(4), 767–781.

Rout, G. R., Jadhao, K. R., Panda, S., & Swain, R. (2023). Approaches in stress mitigation of plants. In M. Ghorbanpour & M. A. Shahid (Eds.), *Plant Stress Mitigators* (pp. xx–xx). *Elsevier*, 1-25.

Santolini, J., André, F., Jeandroz, S., & Wendehenne, D. (2017). Nitric oxide synthase in plants: Where do we stand? *Nitric Oxide*, 63, 30–38.

Sardar, H., Khalid, Z., Ahsan, M., Naz, S., Nawaz, A., Ahmad, R., Razzaq, K., Wabaidur, S. M., Jacquard, C., Širić, I., Kumar, P., & Abou Fayssal, S. (2023). Enhancement of salinity stress tolerance in lettuce (*Lactuca sativa* L.) via foliar application of nitric oxide. *Plants*, 12(5), 1115.

Sarowar, S., Kim, E. N., & Kim, Y.J., (2005). Overexpression of a pepper ascorbate peroxidase-like 1 gene in tobacco plants enhances tolerance to oxidative stress and pathogens. *Plant Science*, 169(1), 55–63.

Shao, H. B., Liang, Z. S., Shao, M. A., & Wang, B. C. (2005). Changes of some physiological and biochemical indices for soil water deficits among 10 wheat genotypes at seedling stage. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 42(2), 143-149.

Shekhawat, K., Fröhlich, K., García-Ramírez, G. X., Trapp, M. A., & Hirt, H. (2023). Ethylene: A master regulator of plant–microbe interactions under abiotic stresses. *Cells*, 12(1), 31.

Shiraz, M., Sami, F., Siddiqui, H., Yusuf, M., & Hayat, S. (2020). Interaction of auxin and nitric oxide improved photosynthetic efficiency and antioxidant system of *Brassica juncea* under salt stress. *Journal of Plant Growth Regulation*, 40, 2379–2389.

Sun, G. R., Peng, Y. Z., Shao, H. B., & Chu, L.Y.,.... (2005). Does *Puccinellia tenuiflora* have the ability of salt exudation? *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 46(4), 197–203.

Taiz, L., & Zeiger, E. (2002). *Plant physiology* (2nd ed.). Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Tan, Y., Liang, Z. S., & Shao, H. B. (2006). Effect of water deficits on the activity of anti-oxidative enzymes and osmoregulation among 3 different genotypes of *Radix astragali* at seeding stage. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 49(1), 60–65.

Thakur, M., Bhattacharya, S., Khosla, P. K., & Puri, S. (2019). Improving production of plant secondary metabolites through biotic and abiotic elicitation. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 12, 1–12.

van Nguyen, D., Nguyen, H. M., Le, N. T., Nguyen, K. H., Nguyen, H. T., & Le, H. M. (2022). Copper nanoparticle application enhances plant growth and grain yield in maize under drought stress conditions. *Journal of Plant Growth Regulation*, 41, 364–375.

Vlot, A. C., Dempsey, D. A., & Klessig, D. F. (2009). Salicylic acid, a multifaceted hormone to combat disease. *Annual Review of Phytopathology*, 47, 177–206.

Wani, A. B., Chadar, H., Wani, A. H., et al. (2017). Salicylic acid to decrease plant stress. *Environmental Chemistry Letters*, 15, 101–123.

Wani, W., Masoodi, K. Z., Zaid, A., Wani, S. H., Shah, F., Meena, V. S., & Mosa, K. A. (2018). Engineering plants for heavy metal stress tolerance. *Rendiconti Lincei: Scienze Fisiche e Naturali*, 29(3), 709–723.

Wasternack, C., & Hause, B. (2002). Jasmonates and octadecanoids: Signals in plant stress responses and development. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, 72, 165–221.

Wasternack, C. (2014). Action of jasmonates in plant stress responses and development-Applied aspects. *Biotechnology Advances*, 32(1), 31–39.

Wang, J., Song, L., Gong, X., Xu, J., & Li, M. (2020). Functions of jasmonic acid in plant regulation and response to abiotic stress. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1446.

Wang, X., Miao, J., Kang, W., & Shi, S. (2023). Exogenous application of salicylic acid improves freezing stress tolerance in alfalfa. *Frontiers in Plant Science*, 14, 1091077.

Yao, Y. Y., Ni, Z. F., & Du, J.K.,.....(2006). Isolation and characterization of 15 genes encoding ribosomal proteins in wheat (*Triticum aestivum* L.). *Plant Science*, 170(3), 579–586.

Yadav, A., & Yadav, K. (2018). Chapter 2: Nanoparticle-based plant disease management: Tools for sustainable agriculture. In K. A. Abd-Elsalam & R. Prasad (Eds.), *Nanobiotechnology Applications in Plant Protection*. Springer, 17–35.

Zhang, Y. L., & Li, X. (2019). Salicylic acid: Biosynthesis, perception, and contributions to plant immunity. *Current Opinion in Plant Biology*, 50, 29–36.

Zhou, C., Liu, Z., Zhu, L., Ma, Z., Wang, J., & Zhu, J. (2016). Exogenous melatonin improves plant iron deficiency tolerance via increased accumulation of polyamine-mediated nitric oxide. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(11), 1777.

BÖLÜM 9

BİTKİLERİ STRES FAKTÖRLERİNDEN KORUMAK VE TARIMDA VERİMLİLİĞİ ARTTIRMAK

1. ŞENER AKINCI¹

GİRİŞ

Bitkiler bulundukları ortamda yaşam döngülerinin en az bir bölümünde ya abiyotik ya da biyotik stres faktörlerinin etkisinde kalırlar. Bu etki stresin döngüdeki zamanı, süresi ve şiddeti ile türden türe olduğu gibi bireyden bireye de farklılık gösterir. Stres belirtileri doğal ortamlarında yaşayan yabani bitkilerde dikkatli bir görüş dışında fark edilmeyebilir ancak tarımı yapılan bitkilerde büyüme ve gelişme ile ürün verimliliği açılarından belirgin bir şekilde ayırt edilebilirler. Tarımda kullanılan çok sayıda stres azaltıcı maddeler ve metotlar ürünün kalite ve miktarındaki kayıpları telafi etme amacı taşımaktadır. Tarımsal üretimin önemi yanında, bitki türlerinin strese verdiği tepkilerin büyük orandaki farklılığı nedeniyle stres mekanizmaları üzerinde çalışan araştırmacılar, konunun açıkça anlaşılabilmesi için arazi, sera ve yetiştirme ortamlarında yoğun deneysel çabalar harcamaktadırlar.

¹ Prof. Dr., Marmara Üniversitesi, Biyoloji, 0000-0002-2304-3500

Stres yaratıcı bir özellik taşıyan abiyotik faktörler bitki çimlenmesinden ürün/tohum verdiği bütün yaşam sürecinin en az bir bölümünde ortaya çıkmaktadırlar. Susuzluk ya da yaygın olarak bilinen su stresi yanında, toprak tuzluluğu, toksik/ağır metal miktarı, sıcaklık, üşütücü/donma dereceleri yanında biyotik olarak adlandırılan başka bitki türlerinin varlığı, mantarlar, bakteriler, nematodlar ve böcekler ve otçul hayvanlar organizmalar bitki büyüme ve gelişmesini etkilemektedir.

İnsan nüfusunun sanayi devrimi ile başlayan exponansiyal artışı sonucunda en büyük problemlerinden biri artan nüfusa yeterli gıdayı bulamamaktır. 2023 yılı verilerine göre, bütün tarım arazileri ekili olmayıp ekili alanlar 1.600 milyon hektarı, kalıcı nitelikteki mera ve çayır alanları 3.200 milyon hektarı kaplamaktaydı. Tüm karasal alanlar dikkate alındığında, bu alanlar dışında, 4.050 milyon hektarlık orman, 4.150 milyon hektarlık çöl, buzul, verimsiz, yerleşim alanı olarak kabul edilmekteydi. 2001 yılından itibaren Dünya ekili arazi miktarı yaklaşık % 5 artmış, kalıcı çayır ve meralar ise % 4 azalmıştır. 2001-2023 arasında ekin yetiştirilen alanlardaki artış buğday, pirinç ve mısır gibi tek yıllık ürünlerde % 11; kalıcı nitelikteki kakao, yağ palmyesi ve kahve gibi mahsuller de % 40' lık bir artışa yol açmıştır. Yine aynı dönem içinde kişi başına düşen tarım arazileri % 20 azalmış olmasına karşın arazi verimliliği açısından hektar başına gelir anlamında % 60' lık bir artış göstermiştir (FAO, 2025).

Tarımsal ürünlerin intansif (yoğun) tarım metotları sayesinde sulama, gübreleme, ıslah edilmiş tohumlar, yüksek teknoloji ürünleri tarım makineleri kullanan Amerika, Hollanda, Japonya, Almanya, Fransa, Çin, İsrail gibi ülkeler de ürün artışı söz konusudur. Yaygın tarım yapan çok sayıdaki ülke de benzer yöntemleri kullanmakla beraber, iklim koşulları ürün miktarını etkilemektedir. Bunların dışında kalan ve geleneksel tarım yöntemleri ile mahsul almaya

alışan lkeler çok büyük oranda iklimin onlara sağladığı imkânlarla yetinmektedirler.

Tarımı ne şekilde ve hangi metotla yaptığına bakılmaksızın, her ülke gerek i tüketimde gerekse de dış satım miktarını ve kalitesini arttırma peşindedir. Bitkiler, özellikle tarımı yapılanlar yetiştiği bütün ortamlarda karşılaştığı stres faktörleri ile tohumun çimlenmesi ile başlayan yaşam döngülerinin bir bölümünde mutlaka hafif, orta veya şiddetli bir şekilde etkilenmektedirler. Bu etkileşim ile bitki gelişimi ve ürün verimliliğini, kalitesini düşüren faktörleri tanıma ve bunlarla başa çıkma amacıyla yüksek çeşitlilikteki maddeler ve metotlar ile ilgili çalışmalar yoğun bir şekilde sürmektedir.

Stres faktörleri ve etkileri

Su stresi/Kuraklık

Su, bir bitkinin büyüme ve gelişmesinde kökleri vasıtası ile fizyolojik ve biyokimyasal faaliyetleri için gerekli besleyicileri sağlayan, hücrelerin metabolik reaksiyonlarını yürüten ve ürettiği besinleri de depolandığı organlara transfer edilmesine yardımcı olan temel bir molekdr. Bitkinin otsu veya odunsu yapılarında ve organlarında değişik oranlarda bulunur. Bitkiler yaşadıkları bütün ortamlarda su azlığı, su stresi ya da kuraklık olarak tanımlanan ve bitkinin çimlenmesi ile başlayan, büyüme ve gelişme ile devam eden ve ürün/meyve/tohum verdiği süreç boyunca mutlaka su alımında kısıtlamalar ile karşılaşır. Su stresi orta veya şiddetli olabilir (Pereira ve Chaves, 1993, 1995; Bottner ve ark. 1995; Austin, 1989; Akıncı, 1997; Law ve ark. 2000; Wilson ve ark. 2001). Su stresi altındaki bitkiler büyümelerinin devamını gerek duydukları organik ve inorganik bileşikler sayesinde gerçekleştirirler (Akıncı ve Lsel, 2012).

Su stresinin kök uzamasını ve yaprak alanı genişlemesini önemli lde azalttığı Bradford ve Hsiao (1982) ve Sharp ve

Davies, (1979); yaprak büyümesinin de köklerdeki büyümeden daha fazla etkilendiği Setter, 1990; Crawford, 1989), pamuk ve Cucurbitaceae türlerinin bir kısmında boy, yaprak sayısı, yaprak alanları ile biyolojik kütle açılarından önemli azalmalar görüldüğü rapor edilmiştir (Timpa ve ark. 1986; Akıncı ve Lösel, 2009, 2010).

Su stresinin yaprak alanlarının küçülmesi (McCree, 1986) ile stomaların kapanması ve CO₂ alımının düşmesi (Farquhar ve Sharkey, 1982; Schulze, 1986), turgor basıncının azalmasına eşlik etmesiyle fotosentezi düşürdüğü (Kramer ve Boyer, 1995) rapor edilmektedir. Bununla beraber, turgorun bazı bitkilerde düşük su potansiyelinde osmotik ayarlama mekanizmasıyla, çözünenlerin yapraklarda biriktirilmesi neticesinde strese karşı büyümeyi sürdürmeye katkı verdiği bilinmektedir (Koch, 1886; Jang ve Sheen, 1997; Chaves ve ark. 2003).

Tuz stresi/Tuzluluk

Tuz stresi özellikle kurak ve yarı kurak iklim bölgelerinde etkisi belirgin ve her yıl tarım alanlarında %10 oranında artış göstermektedir (FAO, 2025). Tuz stresi özellikle tuza hassas bitkilerde türlere, stresin süresi ve şiddetine göre değişiklik göstermektedir (Kotula ve ark. 2015; Lee ve ark. 2013). Tuzlanmış topraklardaki bitkiler kökleri çevresindeki tuz iyonu konsantrasyonu nedeniyle su alımında sıkıntılar yaşarlar (Pérez-Alfocea ve ark. 2017). Tuzlanma bitki büyüme ve gelişmesini, erken çiçeklenme ve meyve oluşumu ile yaşlanmayı arttırıcı özelliği ile ürün miktarı ile kalitesi üzerinde etkiler yapar (Munns ve Tester 2008; Acosta-Motos ve ark. 2011; Tunçtürk ve ark. 2008). Yüksek tuzluluk soya fasulyesinde (Tunçtürk ve ark. 2008), buğdayda (Boopal ve ark. 2023) kök gelişimine engel olarak su erişiminin ve dolayısı ile besin maddelerinin emiliminin azalmasına yol açar.

Su alımındaki kısıtlamalar fasulyede azot ve fosfor (Aydın ve ark. 2012), mısırdaki azot, fosfor, kalsiyum, magnezyum, demir,

bakır, mangan ve çinko içeriklerinin (Turan ve ark. 2011) azalmasına neden olmuştur. Bitki gelişmelerindeki gerilemelerin nedenleri arasında tuzlanma ile klorofil içeriklerinin bozulmaya uğraması ve dolayısı ile fotosentez verimliliğinin düşmesinde, sodyumun özellikle kalsiyum ve magnezyumun kök hücre zarlarındaki alımları üzerine antagonistik bir etkisi söz konusudur (Yermiyahu ve ark. 1997). Topraktaki bu etkileşime rağmen sürgünlerin köklerden daha fazla etkilendikleri görülmektedir (Kotula ve ark. 2015; Liu ve ark. 2020).

Tuzlanma ile *Arabidopsis* çiçek tomurcuklarının düşmesi (Sulpice ve ark. 2010); Kanola ve ayçiçeğinde meyveli dal ile tohum sayıları ve verimliliği artan tuzluluk ile birlikte azalmaktadır (Sakr ve Arafa 2009; Di Caterina ve ark. 2007). Bitki büyümesindeki yavaşlama ve gerilemeler yaprak mezofilindeki kloroplastlarda grana dizilimlerinin azalması ve tilakoid zarlarda erimeler ile ortaya çıkmaktadır (Zahra ve ark. 2022; Thalmann ve Santelia 2017).

Bitkilerin tuzdan zarar görmelerine karşın bazılarında daha az etki yapması sodyumun bitki büyümesi ve gelişmesinde fonksiyonel bir besin maddesi olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur (Subbarao ve ark. 2003; Lu ve ark. 2014). Tuzcul bitkiler arasında yer alan *Atriplex halimus* ve *Nitraria retusa* gibi bitkiler çok yüksek konsantrasyondaki tuzcul ortamlarda normal büyümelerini sürdürerek meyve verebilmektedir (Boughalleb ve ark. 2009). Glikofitler olarak kabul edilen *Medicago arborea* ve *Solanum lycopersicum* bitkiler ise düşük konsantrasyona sahip ortamda normal büyümelerini sürdürürken artan tuzlulukla birlikte yaşam döngülerini tamamlayamazlar. Tuza dayanıklılık için *Spartina* ve *Limonium bicolor* gibi evrimsel gelişimlerini tamamlamış tuzcul bitkiler, fazla iyonlarını dışarı atabilmek için tuz bezleri geliştirmişler ve yapısal adaptasyonlar göstermişlerdir (Maricle ve ark. 2009; Yin ve ark. 2024).

Ağır metaller ve toksik elementler stresi

Ağır metaller yer kabuğunun doğal bileşenleri olarak bitkilerin yaşadığı ortamlarda bulunan ve çeşitli pH derecelerinde aktif veya inaktif durumda olan, genellikle yoğunluğu 5 g/cm³'ten daha olan metallere denir (Sevgi ve Leblebici, 2022). Ağır metallerin hepsinin bitkiye zararlı olduğundan söz edilemediği gibi aralarında bitki büyüme ve gelişmesinde önemli fonksiyonları olanlar da yer almaktadır. Örneğin çinko, mangan, bakır, nikel gibi eser miktarlarda bulunan ve enzim kofaktörü olarak görevli besleyici durumunda kabul edilen elementler bulunmaktadır. Ağır metalleri, bitki gelişiminde gerekli olup olmamalarına göre sınıflandırmak mümkündür. Bakır (Cu), çinko (Zn), kobalt (Co), mangan (Mn) ve nikel (Ni), çeşitli enzimler için kofaktör olarak görev yaptıklarından düşük konsantrasyonlarda bitki gelişiminde gerekli olup yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu bitki için zararlı olmaya ve toksik etki göstermeye başlamaktadır. (Ghori ve ark. 2019). Alüminyum da düşük konsantrasyonlarında bitki büyüme ve gelişmesi üzerine olumlu etkileri olan ancak toprak asitliği 5 in altına düştüğünde büyüme engelleyici bir özellik taşımaktadır (Rout ve ark 2001; Miyasaka ve ark. 2006; Liu ve Luan 2001; Ezaki ve ark. 2004) Alüminyumun toksisitesinin kök uçlarında mitoz bölünmeyi engellediğini, fosfor yetersizliğine benzer sonuçlar taşıdığı, bitkinin büyümesini engellediği, mat ve koyu renkli yapraklara, olgunlaşma ile gövdelerde morumsu renge, yaprak uçlarında sararma ve kurumaya neden olduğu rapor edilmiştir (Vardar ve Ünal, 2007; Vardar ve ark. 2011). Bazı bitki yapraklarının kalsiyum noksanlığı belirtileri gösterdiği, genç yaprakların kıvrılıp yuvarlandığı ve büyüme noktalarında, yaprak saplarında ciddi büyüme problemlerinin görüldüğü bildirilmiştir. Clark ve ark. 1981; Furlani ve Clark 1981; Foy ve Fleming 1982; Rout ve ark. 2001).

Kadmiyum bitki yaşamı üzerine çok yüksek engelleme özelliği gösteren, köklerin su alımını ve iletilmesindeki

olumsuzlukları yanında stomaların da kapanmasına ve bitki biyokütlesinin azalmasına neden olan bir elementtir. (Barcelo ve Poschenrieder, 1990; Prasad 1995; Özyiğit ve Akıncı, 2009).

Bitkileri stresten koruma veya stres etkilerini azaltma yolları

Doğal ortamda yaşadıkları halde stres faktörlerinden etkilenen bitkilerden ziyade tarımı yapılan, ekonomik değeri olan ve insan ile hayvan beslenmesinde önemli olan bitkilerin maruz kaldıkları stres mekanizmalarının bilinmesi ve stres yapıcılarının etkileri üzerinde çok fazla sayıda araştırma ve deneysel çalışma yapılmaktadır.

Humik asitler

Humik maddeler ya da bilinen ticari adıyla humik asitler doğada birçok yerde örneğin toprakta, suda, hayvan gübresinde, kömür yataklarında, turbalık alanlarda değişik oranlarda bulunan doğal ve organik bileşiklerdir. En yaygın üretildiği yer leonardit adıyla bilinen linyit yatakları çevresidir. Humik asitlerle birlikte değerlendirilen fulvik asitler tarımda organik düzenleyici olarak etkin bir rol oynarlar. Ticari gübrelerin uzun süreli kullanımıyla ortaya çıkan olumsuzlukların hafifletilmesi bu doğal toprak düzenleyiciler tarafından gerçekleştirilmektedir (Tiwari ve ark. 2023; Selim ve Mosa, 2012; Akıncı, 2011, 2023). Humik asitlerin öncelikle tohum çimlenmesi, kök gelişimini ve bitki büyüme ve gelişmesini arttırması önemli bir özelliğidir (Dell'Amico ve ark. 1994; Garcia-Mina ve ark. 2004; Garcia ve ark. 2012). Humik asitlerin bitkilerin ihtiyaç duyduğu makro yanında mikro besleyiciler yanında köklerin alabileceği formlara dönüştürmek ve katyon kapasitesini arttırmak ile toprak daha verimli bir hale gelmektedir (Stevenson, 1994; Yılmaz, 2007; Tipping, 2002; Kulikova ve ark. 2005).

Humik asitlerin abiyotik stres faktörlerine karşı etkinliklerin ortaya çıkarılması için yapılan çok sayıda çalışmada özellikle

susuzluk, toprakta tuzlanma ve ağır metallere karşı direnç mekanizmaları belirlenmektedir. Humik asitler, stres koşullarında su ve makro ve mikro elementlerin alımlarıyla ilgili olan pH ayarlamasından başlayarak su, tuzluluk ve toksik elementlerin neden olduğu büyüme ve gelişme geciktirici ve yarayışlıların alınmasındaki engellemeleri azaltan mekanizmalarından sorumlu olan düzenleyicilerdendir (Fagbenro ve Agboda, 1993; David ve ark, 1994; Stevenson, 1994; Dursun ve ark. 1999; Pılanali ve Kaplan, 2003; Sharrif ve ark. 2002; Kolsarıcı ve ark. 2005; Fong ve Mohamed, 2007; Büyükkeskin ve Akıncı, 2011; Khaled ve Fawy, 2011). Humik asitlerin susuzluğa karşı bir bitki hormonu gibi görev yaparak reaktif oksijen türlerine karşı bitki toleransını arttırdığı ortaya çıkarılmıştır (Canellas ve ark. 2009; Dobbs ve ark. 2010). Buğday da yapılan bir çalışmada, su stresi ortamındaki bitkilerin fotosentez oranlarının düşmediği ve transpirasyon oranlarının ise azaldığı belirlenmiştir (Liu ve ark. 2014).

Çalışmalar humik asitlerin hangi maddelerden elde edildiğine, uygulandığı konsantrasyonlara ve ortamdaki tuz miktarına bağlı olduğunu belirtmektedir (Arancon, 2006). Humik asitlerin toprakta tuzluluk düzeylerini azalttığı, besin elementlerinin alımlarını arttırarak sodik ve tuzlu topraklardan yararlanılabildiği bildirilmiştir (Gumuzzio ve ark. 1985; Pılanali ve Kaplan, 2003). Tuzlu ortamda yetişen biber fideleri ile yapılan bir deneyde humik asitlerin azot, fosfor, potasyum, kalsiyum, magnezyum, kükürt, mangan ve bakır içeriklerini anlamlı olarak arttırdığı ve büyüme parametreleri olumlu gelişme göstermiştir, sodyum hem köklerde hem de sürgünlerde azalma göstermiştir (Çimrin ve ark. 2010). Tuzlu topraklarda yetişen mısır bitkilerine humus verildiğinde artan azot yanında yapraklara verilen humik asit fosfor, potasyum, magnezyum, bakır ve çinko miktarları artmıştır (Khaled ve Fawy, 2011). Yapılan araştırmalar topraktan ve yapraktan humik asit uygulamasının azot, fosfor, potasyum, kalsiyum, magnezyum gibi

makro ile demir, bakır, çinko ve mangan gibi mikro besleyicilerin içeriklerini mısır (Çelik ve ark. 2011) hıyar (El-Nemr ve ark. 2012) ve *Gerbera*'da (Nikbakht ve ark. 2008; Haghighi ve ark. 2014) belirgin bir şekilde arttırdığını rapor etmişlerdir. Tuzlu topraklarda yetişen bamya tohumları ile yapılan bir çalışmada, humik asit ve potasyum ilavesinin çimlenme üzerinde anlamlı olumlu etkiler yaptığı, fidelerde de azot, potasyum, fosfor, çinko, demir, mangan, sodyum, kalsiyum ve mangan içeriklerinin de anlamlı olarak arttığını (Paksoy ve ark. 2010); fasulye fidelerinde de humik asit ilavesinin bitki boy, yaprak alanı, kök uzunluğu ve klorofil içerik artışlarının anlamlı bir şekilde ortaya çıktığı rapor edilmiştir (Meganid ve ark. 2015).

Humik asitlerin topraktaki ağır metaller üzerindeki etkinliği ağır metallerin alınmasını kısıtlaması (Yu ve ark. 2002) ve kök çevresindeki mikroorganizmaları harekete geçirerek kontrol edebilmesi (Halim ve ark. 2003) şeklinde düşünülmektedir. Marul ile yapılan bir çalışmada, bakır toksisitesinin humik asit ilavesi ile azaldığı (Inaba ve Takenaka, 2005); Baklada alüminyumun alımını engellediği (Büyükkeskin, 2008; Akıncı ve ark. 2009; Büyükkeskin ve Akıncı, 2011). Kadmiyum, çinko, mangan gibi elementlerin aşırı alımlarını azaltmada etkili olduğunu (Ondrasek ve ark. 2018) rapor edilmiştir.

Asetik asit

Ökaryot canlı sitoplazmasında gerçekleşen, kısaca sirkenin kokusu ve tadından sorumlu olduğu ve yaygın olarak kullanılan ve glikoliz safhasında iki molekül karbondioksit çıkmasıyla ortaya çıkan iki karbonlu asetil koenzim A (CoA) oluşumudur (Kim ve ark. 2017). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, düşük dozda asetik asit uygulamalarının stres altındaki bitkilerde strese toleransı güçlendirdiği rapor edilmiştir. Özellikle su, tuzluluk ve ısı biyotik stresler içinde en yaygın olarak asetik asit kullanılan streslerdir (Kim

ve ark. 2017; Nguyen ve ark. 2017, 2023; Utsumi ve ark. 2019; Ogawa ve ark. 2021; Sako ve ark. 2021b; Vu ve ark. 2022; Matsui ve ark. 2022; Bashir ve ark. 2022; Rahman ve ark. 2024).

Asetik asitin özellikle köklere dıştan uygulanması, pirinç, mısır, kolza ve buğday gibi bitkilerde su stresi sırasında jasmonik asit ve histon H4 asetilasyonunu teşvik ederek direnç mekanizmalarını harekete geçirmekte, asetil CoA seviyelerinin artışı stres koşullarındaki bitkilere faydalı olabilecek histon asetilasyonunun artışında yol açmaktadır (Kim ve ark. 2017; Ogawa ve ark. 2021; Chen ve ark. 2017). Asetik asit Glukoneogenez ile şekerlere metabolize olurken stres koşulları altındaki bitkileri destekleyici rol oynar (Bashir ve ark. 2022).

Etanol

Piruvatın dekarboksilasyonu sırasında asetil CoA dönüşümü sırasında NAD hidrojenlerinden gelen atomların eklenmesi ile etil alkole indirgenmesi ile oluşur ve abiyotik stres altındaki bitkilerde stres toleransını arttırmaktadır. Yapılan araştırmalar etanol kullanımının *Arabidopsis* (Bashir ve ark. 2022) ve pirinçte (Nguyen ve ark. 2017) tuzlanmaya karşı stres hafifletici bir etki yaptığını rapor etmişlerdir. Bu etkisini etanol uygulaması ile radikal oksijen türlerinin (ROS) tuz stresindeki seviyelerini azaltarak gerçekleştirmektedir (Nguyen ve ark. 2017). Su stresi altındaki *Arabidopsis* bitkisinde kuraklığa tolerans mekanizmaları arasında stomaların kapanması ve su kaybının azaltılması, şeker, amino asitler gibi metabolitlerin birikimi gerçekleşmektedir (Bashir ve ark. 2022). Tropikal bir bitki olan kasava (manyok) bitkisinde etanol uygulaması absisik asit (ABA) sentezini tetikleyerek stomaların kapanmasına yol açar, böylece su kaybı azalır ve kuraklığa tolerans artar (Vu ve ark. 2022). Kuraklık ve tuz stresi altındaki Soya fasulyesi ile yapılan deneylerde etanol ilavesinin fizyolojik parametreleri iyileştirdiği bunu fotosentez pigment içerikleri,

maksimum fotosentez hızı, ROS seviyelerinde düşüş, sürgünlerde yeterli su miktarının bulunması, potasyum ve magnezyum seviyelerinin artışına yol açtığı görülmüştür (Das ve ark. 2022; Rahman ve ark. 2022).

Amino asitler

Aralarında asparagin, aspartik asit, glutamik asit, lisin, sistein, lösin, fenilalanin, prolin ve triptofan gibi çok sayıdaki amino asitin stres altındaki bitkilere uygulanmasının stres toleransını arttırdığını göstermektedir (Asgher ve ark. 2022; Atteya ve ark. 2022; Jiang ve ark. 2022; Kim ve ark. 2022; Sadak ve ark. 2022; Liu ve ark. 2023). Bu amino asitler, stres altındaki osmotik dengeyi, çözünenlerin pH değişimini, iyon ve redoks dengesini koruyarak, azot ve karbon kaynakları olarak da kullanılarak stres etkilerini hafifletirler, oluşan zararları azaltırlar (Hasanuzzaman ve ark. 2019). Bunlardan aspartik asit uygulaması, bitkilerin tuz stresine karşı toleransını arttırmaktadır (Lei ve ark. 2022; Sadak ve ark. 2022). Tuz stresi altındaki buğday fidelerinde, aspartik asit antioksidan mekanizmalarını harekete geçirerek, uygun çözünenlerin birikimini sağlayarak ROS zararlarını azaltır ve strese toleransı güçlendirir (Sadak ve ark. 2022).

Poliaminler

Bitki gelişim süreçleri kadar stres altındaki bitkilerde önemli görevleri vardır. Dıştan uygulanan poliaminlerin su stresi, tuzluluk ve artan ısı ortamlarında bitkilerin strese karşı toleranslarını ciddi bir oranda arttırdığı rapor edilmektedir (Shao ve ark. 2022). Bitki büyüme düzenleyicilerinden termosperminin *Arabidopsis* bitkisinde tuzluluk ve ısı stresinin hasar verici etkilerini azalttığı görülmüştür (Sagor ve ark. 2013; Shinohara ve ark. 2019). Termospermin ksilem farklılaşmasını uyararak (Takano ve ark. 2012) ve sodyum iyon birikimini sağlayarak tuz toleransını arttırmaktadır (Shinohara ve ark. 2019).

SONUÇ

Bitkiler kendileri dışındaki tüm canlıların yaşam döngülerinde mutlaka ihtiyaç duydukları organizmalardır. Dünyadaki yaşamın temel kaynağı durumundaki oksijen yanında besinlerin neredeyse tamamı bitkiler tarafından sağlanmaktadır. Kendi hayat döngülerinde karşılaştıkları biyolojik ve biyolojik olmayan fiziksel koşullar nedeniyle özellikle besin kaynakları durumunda olan ve tarımda kullanılan yüzlerce tür, yaşamın devamlılığı için özellikle önemlidirler. Temel besin üreticileri durumundaki bitkiler, ürünlerinin devamı ve miktarları açısından karşılaştığı stres faktörlerinden uzak tutulmaya ve korunmaya çalışılırlar. Bu amaçla stres yaratıcıların özellikleri, şiddeti, süresi dikkatle izlenir ve mekanizmaları hakkında bilgiler toplanır. Bilim insanları bulgularını ve koruyucu, stres azaltıcı metot ve maddelerini yetiştirici, çiftçi ve üreticilerle ürünlerin kalite ve miktarını artırma yolunda paylaşırlar. Bitkilerin kaçınılmaz olarak karşılaştıkları olumsuz ortamların etkilerini hafifletme ve toleranslarını arttırma, bu amaçla yürütülmekte olan ve tarlalarda, seralarda, büyüme odası koşullarında devam edecek yüzlerce araştırmanın temelini oluşturmaktadır.

KAYNAKÇA

Acosta-Motos, J. R., Ortuño, M. F., Bernal-Vicente, A., Diaz-Vivancos, P., Sanchez-Blanco, M. J. & Hernandez, J. A. (2017). Plant responses to salt stress: Adaptive mechanisms. *Agronomy*, 7 (1), 18.

Akıncı, S. (1997). Physiological responses to water stress by *Cucumis sativus* L. and related species. Ph.D. Thesis, University of Sheffield, U.K.

Akıncı, S. & Lösel, D. M. (2009). The soluble sugars determination in Cucurbitaceae species under water stress and recovery periods. *Advances in Environmental Biology*, 3 (2), 175-183.

Akıncı, S. & Lösel, D. M. (2010). The effects of water stress and recovery periods on soluble sugars and starch content in cucumber cultivars. *Fresenius Environmental Bulletin*, 19 (2), 164-171.

Akıncı, S. & Lösel, D. M. (2012). Plant water-stress response mechanisms. Rahman, I. M. & Hasegawa, H. (Eds.), In *Water Stress* (pp.15–42). Rijeka: Croatia.

Akıncı, S. (2023). Contribution from Nature to Agricultural Ecosystems: Humic Substances. *Ecological Conservations*, 3 (1): 555-602.

Akıncı, Ş. (2011). Humik asitler, bitki büyümesi ve besleyici alımı. *Marmara Fen Bilimleri Dergisi*, 23 (1), 46-56.

Akıncı, Ş., Büyükkeskin, T., Eroğlu, A. & Erdoğan, B. E. (2009). The effect of humic acid on nutrient composition in broad bean (*Vicia faba* L.) roots. *Notulae Scientia Biologicae*, 1 (1), 81-87.

Arancon, N. Q., Edwards, C. A, Lee, S. & Byrne, R. (2006). Effects

of humic acids from vermicomposts on plant growth. *European Journal of Soil Biology*, 42, 65-69.

Asgher, M., Sehar, Z., Rehaman, A., Rashid, S., Ahmed, S., Per, T. S., Alyemeni, M. N. & Khan, N. A. (2022). Exogenously-applied L-glutamic acid protects photosynthetic functions and enhances arsenic tolerance through increased nitrogen assimilation and antioxidant capacity in rice (*Oryza sativa* L.). *Environmental Pollution*, 301, 119008.

Atteya, A.K.G., El-Serafy, R.S., El-Zabalawy, K.M., Elhakem, A., & Genaidy, E.A.E. (2022). Exogenously supplemented proline and phenylalanine improve growth, productivity, and oil composition of salted moringa by up-regulating osmoprotectants and stimulating antioxidant machinery. *Plants*, 11 (12), 1553.

Austin, R. B. (1989). Prospect for improving crop production in stressful environments. In G., Hamlyn, T. J., Jones & M. B, Flowers (Eds.), *Plants under stress* (pp. 235-248). Cambridge: Cambridge University Press.

Aydın, A., Kant, C. & Turan, M. (2012). Humic acid application alleviate salinity stress of bean (*Phaseolus vulgaris* L.) plants decreasing membrane leakage. *African Journal of Agricultural Research*, 7(7), 1073-1086.

Barcelo, J. & Poschenrieder, C. (2002). Fast root growth responses, root exudates, and internal detoxification as clues to the mechanisms of aluminum toxicity and resistance: A review. *Environmental and Experimental Botany*, 48 (1) 75-92.

Bashir, K., Todaka, D., Rasheed, S., Matsui, A., Ahmad, Z., Sako, K., Utsumi, Y., Vu, A. T., Tanaka, M., Takahashi, S., Ishida, J.,

Tsuboi, Y., Watanabe, S., Kanno, Y., Ando, E., Shin, K. C., Seito, M., Motegi, H., Sato, M., Li, R., Kikuchi, S., Fujita, M., Kusano, M., Kobayashi, M., Habu, Y., Nagano, A.J., Kawaura, K., Kikuchi, J., Saito, K., Hirai, M.Y., Seo, M., Shinozaki, K., Kinoshita, T. & Seki, M. (2022). Ethanol-mediated novel survival strategy against drought stress in plants. *Plant and Cell Physiology*, 63 (9), 1181-1192.

Boopal, J., Sathee, L., Ramasamy, R., Pandey, R. & Chinnusamy, V. (2023). Influence of incremental short term salt stress at the seedling stage on root plasticity, shoot thermal profile and ion homeostasis in contrasting wheat genotypes. *Agriculture*, 13 (10), 1-20.

Bottner, P., Couteaux, M. M. & Vallejo, V. R. (1995). Soil organic matter in mediterranean-type ecosystems and global climatic changes: A case study-the soils of the mediterranean basin. In J. M. Moreno & W. C. Oechel (Eds.), *Global change and Mediterranean-type ecosystems. Ecological Studies* (pp. 306-325). New York: Springer

Bradford, K. J. & Hsiao, T. C. (1982). Physiological responses to moderate water stress. In O. L. Lange, P. S. Nobel, C .B. Osmond & H. Ziegler (Eds.), *Physiological plant ecology II: water relations and carbon assimilation*. (pp. 263-324). Springer-Verlag: Berlin.

Büyükkeskin, T. (2008). Humik Asitin *Vicia faba* L. (Bakla) da Fide Gelişimine ve Alüminyum Toksisitesine Etkisinin Belirlenmesi. *Doktora tezi*, M.Ü Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Büyükkeskin, T. & Akıncı, Ş. (2011). The effects of humic acid on above-ground parts of broad bean (*Vicia faba* L.) seedlings under Al^{3+} toxicity. *Fresenius Environmental Bulletin*, 20 (3), 539-548.

Canellas, L. P., Spaccini, R., Piccolo, A., Dobbss, L. B., Okorokova-Facanha, A. L., Santos, G. D .A., Olivares, F. L. & Façanha, A. R. (2009). Relationships between chemical characteristics and root growth promotion of humic acids isolated from Brazilian Oxisols. *Soil Science*, 174 (11), 611-620.

Chaves, M. M. & Oliveira, M. M. (2004). Mechanisms underlying plant resilience to water deficits: prospects for water-saving agriculture. *Journal of Experimental Botany*, 55 (407), 2365-2384.

Chen, C., Li, C., Wang, Y., Renaud, J., Tian, G., Kambhampati, S., Saatian, B., Nguyen, V., Hannoufa, A., Marsolais, F., Yuan, Z.C., Yu, K., Austin, R.S., Liu, J., Kohalmi, S.E., Wu, K., Huang, S. & Cui, Y. (2017). Cytosolic acetyl-CoA promotes histone acetylation predominantly at H3K27 in Arabidopsis. *Nature Plants*, 3 (10), 814–824.

Clark, R. B., Pier , H. A., Knudsen , D. & Maranville, J. W. (1981). Effect of trace element deficiencies and excesses on mineral nutrients in sorghum. *Journal of Plant Nutrition*, 3 (1-4), 357-374.

Crawford, R. M. M. (1989). *Studies in plant survival. Ecological case histories of plant adaptation to adversity. Studies in Ecology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications.

Çelik, H., Katkat, A. V., Aşık, B. B. & Turan, M. A. (2011). Effect of foliar applied humic acid to dry weight and mineral nutrient uptake of maize under calcareous soil conditions. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*, 42 (1), 29-38.

Das, A. K., Anik, T. R., Rahman, M. M., Keya, S. S., Islam, M. R., Rahman, M. A., Sultana, S., Ghosh, P. K., Khan, S., Ahamed, T., Ghosh, T. K., Tran, L. S. P. & Mostofa, M. G. (2022). Ethanol treatment enhances physiological and biochemical responses to mitigate saline toxicity in soybean. *Plants*, 11 (3), 272.

David, P. P., Nelson, P. V. & Sanders, D. C. (1994). A humic acid improves growth of tomato seedling in solution culture. *Journal of Plant Nutrition*, 17 (1), 173- 184.

Dell'Amico, C., Masciandaro, G., Ganni, A., Ceccanti, B., Garcia, C., Hernandez, T. & Costa, F. (1994). Effects of specific humic fractions on plant growth. In N. Senesi & T. M. Miano (Eds.), *Humic Substances in the Global Environment and Implications on Human Health* (pp. 563-566). Amsterdam: Elsevier Science.

Dobbs, L. B., Canellas, L. P., Olivares, F. L., Aguiar, N. O., Peres, L. E. P., Azevedo, M., Spaccini, R., Piccolo, A. & Façanha, A. R. (2010). Bioactivity of chemically transformed humic matter from vermicompost on plant root growth. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58 (6), 3681-3688.

Dursun, A., Güvenç, İ. & Turan, M. (1999). Macro and micro nutrient contents of tomato and eggplant seedlings and their effects on seedling growth in relation to humic acid application. *Improved Crop Quality by Nutrient Management*.

El-Nemr, M. A., El-Desuki, M., El-Bassiony, A. M. & Fawzy, Z. F. (2012). Response of growth and yield of cucumber plants (*Cucumis sativus* L.) to different foliar applications of humic acid and bio-stimulators. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 6 (3), 630-637.

Ezaki, B., Suzuki, M., Motoda, H., Kawamura, M., Nakashima, S. & Matsumoto, H. (2004). Mechanism of gene expression of *Arabidopsis* glutathione S-transferase, AtGST1, and AtGST11 in response to aluminum stress. *Plant Physiology*, 134 (4), 1672-682.

Fagbenro, J. A. & Agboda, A. A. (1993). Effect of different levels of humic acid on the growth and nutrient uptake of teak seedlings.

Journal of Plant Nutrition, 16, 1465-1483.

Farquhar, G. D. & Sharkey, T. D. (1982). Stomatal conductance and photosynthesis. *Annu. Rev. Plant Physiol.*, 33: 317-345.

FAO (2025). *Land statistics 2001–2023. Global, regional and country trends* <https://www.fao.org/statistics/highlights-archive/highlights-detail/land-statistics-2001-2023.-global--regional-and-country-trends/en>

Fong, S. S. & Mohamed, M. (2007). Chemical characterization of humic substances occurring in the peats of Sarawak, Malaysia. *Org. Geochem.* 38, 967–976.

Foy, C. D. & Fleming, A. L. (1982). Aluminium tolerance of two wheat cultivars related to nitrate reductase activities. *Journal of Plant Nutrition*, 5, 1313 – 1333 .

Furlani, R. R. & Clark, R. B. (1981). Screening Sorghum for aluminium tolerance in nutrient solution. *Agronomy Journal*, 73, 587-594.

García, A. C., Berbara, R. L. L., Fariás, L. P, Izquierdo, F. G., Hernández, O. L., Campos, R. H. & Castro, R. N. (2012). Humic acids of vermicompost as an ecological pathway to increase resistance of rice seedlings to water stress. *Afr J Biotechnol.* 11, 3125-3134.

García-Mina, J. M., Antolín, M. C. & Sanchez-Diaz, M. (2004). Metal-humic complexes and plant micronutrient uptake: A study based on different plant species cultivated in diverse soil types. *Plant Soil*, 258, 57-68.

Ghori, N.H., Ghori, T., Hayat, M.Q., Imadi, S.R., Gul, A., Altay, V. & Ozturk, M. (2019). Heavy metal stress and responses in plants.

International Journal of Environmental Science & Technology, 16 (3), 1807-1828.

Gumuzzio, J., Polo, A., Diaz, M. A. & Ibanez, J. J. (1985). Ecological Aspects of Humification in Saline Soils in Central Spain. *Revue d'Écologie et de Biologie du Sol*, 22 (2), 193-203.

Halim, M., Conte, P. & Piccolo, A. (2003). Potential availability of heavy metals to phytoextraction from contaminated soils induced by exogenous humic substances. *Chemosphere*, 52 (1), 265-275.

Hasanuzzaman, M., Bhuyan, M. H. M. B., Nahar, K., Mohsin, S. M., Al Mahmud, J., Parvin, K. & Fujita, M. (2020). Exogenous nitric oxide- and hydrogen sulfide-induced abiotic stress tolerance in plants. In: Roychoudhury A, Tripathi D.K. (Eds.) protective chemical agents in the amelioration of plant abiotic stress. Wiley: Hoboken.

Inaba, S., Takenaka, C. (2005). Effects of dissolved organic matter on toxicity and bioavailability of copper for lettuce sprouts. *Environ. Int.* 31, 603-608.

Jang, J. C. & Sheen, J. (1997). Sugar sensing in plants. *Trends Plant Sci.*, 2, 208-214.

Jiang, J., Wang, Z., Kong, X., Chen, Y. & Li, J. (2022). Exogenous tryptophan application improves cadmium tolerance and inhibits cadmium upward transport in broccoli (*Brassica oleracea* var. *italica*). *Front Plant Sci.* 13, 969-675.

Khaled, H. & Fawy, H. A. (2011). Effect of different levels of humic acids on the nutrient content, plant growth, and soil properties under conditions of salinity. *Soil and Water Research*, 6, 21-29.

Kim, J. M., To, T. K., Matsui, A., Tanoi K, Kobayashi, N. I.,

Matsuda, F, Habu, Y., Ogawa, D., Sakamoto, T., Matsunaga, S., Bashir, K., Rasheed, S., Ando, M., Takeda, H., Kawaura, K., Kusano, M., Fukushima, A., Endo, T. A., Kuromori, T., Ishida, J., Morosawa, T., Tanaka, M., Torii, C., Takebayashi, Y., Sakakibara, H., Ogihara, Y., Saito, K., Shinozaki, K., Devoto, A. & Seki, M. (2017). Acetate-mediated novel survival strategy against drought in plants. *Nat Plants* 3, 17097.

Kim, Y. O ., Gwon, Y. & Kim, J. (2022). Exogenous cysteine improves mercury uptake and tolerance in *Arabidopsis* by regulating the expression of heavy metal chelators and antioxidative enzymes. *Front Plant Sci.* 13, 898247.

Koch, K. E. (1996). Carbohydrate-modulated gene expression in plants. *Annual Reviews of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, 47, 509-540.

Kolsarıcı, Ö., Kaya, M. D., Day, S., İpek, A. & Uranbey, S. (2005). Farklı hümitik asit dozlarının ayçiçeğinin (*Helianthus annuus* L.) çıkış ve fide gelişimi üzerine etkileri. *Akdeniz Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 18, 151-155.

Kotula, L., Khan, H. A., Quealy, J., Turner, N. C., Vadez, V., Siddique, K. H., Clode, P. L. & Colmer, T. D. (2015). Salt sensitivity in chickpea (*Cicer arietinum* L.): Ions in reproductive tissues and yield components in contrasting genotypes. *Plant Cell Environ.* 38, 1565-1577.

Kramer, P. J. & Boyer, J. S. (1995). *Water relations of plants and soils*. San Diego: Academic Press.

Kulikova, N. A., Stepanova, E. V., & Koroleva, O. V. (2005). Mitigating activity of humic substances direct influence on biota, Use of humic substances to remediate polluted environments: From theory to practice, Perminova, I.V.; Hatfield, K. and Hertkorn, N.; (pp. 285-310). Netherlands: Springer.

Law, B.E., Williams, M., Anthoni, P. M., Baldochi, D. D. & Unsworth, M. H. (2000). Measuring and modelling seasonal variation of carbon dioxide and water vapour exchange of a *Pinus ponderosa* forest subject to soil water deficit. *Global Change Biology*, 6, 613-630.

Lee, M. H., Cho, E. J., Wi, S. G., Bae, H., Kim, J. E., Cho, J. Y., Lee, S., Kim, J. H. & Chung, B. Y. (2013). Divergences in morphological changes and antioxidant responses in salt-tolerant and salt-sensitive rice seedlings after salt stress. *Plant Physiol. Biochem.* 70, 325–335.

Lei, S., Rossi, S. & Huang, B. (2022). Metabolic and physiological regulation of aspartic acid-mediated enhancement of heat stress tolerance in perennial ryegrass. *Plants* (Basel) 11, 199.

Liu, K. & Luan, S. (2001). Internal aluminum block of plant inward K^+ channels. *Plant and Cell*, 13, 1453-1465.

Liu, H., Su, Y., Fan, Y., Zuo, D., Xu, J., Liu, Y., Mei, X., Huang, H., Yang, M. & Zhu, S. (2023). Exogenous leucine alleviates heat stress and improves saponin synthesis in *Panax notoginseng* by improving antioxidant capacity and maintaining metabolic homeostasis. *Front Plant Sci* 14, 1175878.

Liu, W., Liu, J. H., Rula, S. & Hou, G. N. (2014). Effect of humic acid water-soluble fertilizer on wheat photosynthetic characteristics and yield under water stress. *Chin Agric Sci Bull* (in Chinese). 3: 196-200.

Maricle, B. R., Koteyeva, N. K., Voznesenskaya, E. V., Thomasson, J. R. & Edwards, G. E. (2009). Diversity in leaf anatomy, and stomatal distribution and conductance, between salt marsh and freshwater species in the C4 genus *Spartina* (*Poaceae*). *New Phytol.* 184, 216-233.

McCree, K. J. (1986). Whole-plant carbon balance during osmotic

adjustment to drought and salinity stress. *Aust. J. Plant Physiol.*, 13, 33-43.

Meganid, A.S., Al-Zahrani, H.S., El-Metwally, M.S. (2015). Effect of humic acid application on growth and chlorophyll contents of common bean plants (*Phaseolus vulgaris* L.) under salinity stress conditions. *International Journal of Innovative Research in Science. Engineering and Technology*, 4 (5), 2651-2660.

Miyasaka, S. C., Hue, N. V. & Dunn, M. A. (2006). "Beneficial elements: Aluminum ". In Handbook of plant nutrition, Edited by: Barker , A. & Pilbeam, D. Boca Raton , Fl.: CRC Press .

Munns, R. & Tester, M. (2008). Mechanisms of salinity tolerance. *Annu. Rev. Plant Biol.* 59, 651-681.

Nguyen, H.M., Sako, K., Matsui, A., Suzuki, Y., Mostofa, M.G., Van Ha, C., Tanaka, M., Tran, L.S.P., Habu, Y. & Seki M. (2017). Ethanol Enhances high-salinity stress tolerance by detoxifying reactive oxygen species in *Arabidopsis thaliana* and rice. *Front Plant Sci.* 8, 1001.

Ogawa, D., Suzuki, Y., Yokoo, T., Katoh, E., Teruya, M., Muramatsu, M., Ma, J.F., Yoshida, Y., Isaji, S., Ogo, Y., Miyao, M., Kim, J.M., Kojima, M., Takebayashi, Y., Sakakibara, H., Takeda, S., Okada, K., Mori, N., Seki, M, Habu, Y. (2021). Acetic-acid-induced jasmonate signaling in root enhances drought avoidance in rice. *Sci Rep* 11, 6280.

Ondrasek, G., Rengel, Z., Romic, D. (2018). Humic acids decrease uptake and distribution of trace metals, but not the growth of radish exposed to cadmium toxicity. *Ecotoxicol Environ Saf.* 151, 55–61.

Özyigit, I. I. & Akinci, S. (2009). Effects of some stress factors (aluminum, cadmium, and drought) on stomata of Roman nettle

(*Urtica pilulifera* L.). *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 37 (1), 108-115.

Paksoy, M., Türkmen, Ö. & Dursun, A. (2010). Effects of potassium and humic acid on emergence, growth and nutrient contents of okra (*Abelmoschus esculentus* L.) seedling under saline soil conditions. *Afr. J. Biotechnol.*, 9, 5343-5346.

Pereira, J. S. & Chaves, M. M. (1993). Plant water deficits in Mediterranean ecosystems. (Eds.) J. A. Smith & H. Griffiths. *Water Deficits plant responses from cell to community*. (pp. 237-251). Oxford: BIOS Sci. Ltd.

Pereira, J. S. & Chaves, M. M. (1995). Plant responses to drought under climate change in mediterranean-type ecosystems. (Eds. Jose M. Moreno, Walter C. Oechel). *Global change and Mediterranean-type ecosystems. Ecological studies*. (pp. 140-160). New York: Springer-Verlag.

Pérez-Alfocea, F., Ghanem, M. E., Gómez-Cadenas, A. & Dodd, I. C. (2011). Omics of root-to-shoot signaling under salt stress and water deficit. *OMICS: J. Integr. Biol.* 15, 893–901.

Pilanalı, N. & Kaplan, M. (2003). Investigation of effect on nutrient uptake of humic acid applications of different forms to strawberry plant. *Journal of Plant Nutrition*, 26, 835-843.

Prasad, M. N. V. (1995). Cadmium toxicity and tolerance in vascular plants. *Environmental and Experimental Botany*, 35, 525-545.

Rahman, M. M., Mostofa, M. G., Das, A. K., Anik, T. R., Keya, S.S., Ahsan, S.M., Khan, M.A.R., Ahmed, M., Rahman, M.A., Hossain, M.M. & Tran, L.S.P. (2022). Ethanol positively modulates photosynthetic traits, antioxidant defense and osmoprotectant levels to enhance drought acclimatization in soybean. *Antioxidants*, 11 (3),

Reddy, M. P. & Vora, A. B. (1986). Changes in pigment composition, hill reaction activity and saccharides metabolism in bajra (*Pennisetum typhoides* S&H) leaves NaCl salinity. *Photosynthetica*, 20, 50-55.

Rout, G. R., Samantaray, S. & Das, P. (2001). Aluminum toxicity in plants: Review. *Agronomie*, 21, 3-21.

Sadak, M. S., Sekara, A., Al-Ashkar, I., Habib-Ur-Rahman, M., Skalicky, M., Brestic, M., Kumar, A., El S. A. & Abdelhamid, M. T. (2022). Exogenous aspartic acid alleviates salt stress-induced decline in growth by enhancing antioxidants and compatible solutes while reducing reactive oxygen species in wheat. *Front Plant Sci* 13, 987641.

Sagor, G.H.M., Berberich, T., Takahashi, Y., Niitsu, M. & Kusano, T. (2013). The polyamine spermine protects *Arabidopsis* from heat stress-induced damage by increasing expression of heat shock-related genes. *Transgenic Res.*, 22, 595–605.

Schulze, E. D. (1986). Carbon dioxide and water vapor exchange in response to drought in the atmosphere and in the soil. *Ann. Rev. Plant Physiol.*, 37, 247-274.

Selim, E. M. & Mosa, A. A. (2012). Fertigation of humic substances improves yield and quality of broccoli and nutrient retention in a sandy soil. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*, 175, 273-281.

Setter, T. L. (1990). Transport/harvest index: Photosynthate partitioning in stressed plants. *Plant Biology*. Vol. 12. Stress responses in plants: Adaptation and acclimation mechanisms. (pp.17-36). (Eds. Ruth G. Alscher & Jonathan R. Cumming). Wiley-Liss: U.S.A.

Sevgi, K. & Leblebici, S. (2022). Bitkilerde ağır metal stresine verilen fizyolojik ve moleküler yanıtlar. *J. Anatol. Environ. Anim. Sci.* 7, 528-536.

Shao, J., Huang, K., Batool, M., Idrees, F., Afzal, R., Haroon, M., Noushahi, H.A., Wu, W., Hu, Q., Lu, X., Huang, G., Aamer, M., Hassan, M.U. & El Sabagh, A. (2022). Versatile roles of polyamines in improving abiotic stress tolerance of plants. *Front Plant Sci* 13, 1003155.

Sharif, M., Khattak, R. A. & Sarir, M. S. (2002). Effect of different levels of lignitic coal derived humic acid on growth of maize plants, *Soil Science and Plant Analysis*. 33, 3567-3580.

Sharp, R. E. & Davies, W. J. (1979). Solute regulation and growth by roots and shoots of water-stressed maize plants. *Planta*, 147, 43-49.

Shinohara, S., Okamoto, T., Motose, H., Takahashi, T. (2019). Salt hypersensitivity is associated with excessive xylem development in a thermospermine-deficient mutant of *Arabidopsis thaliana*. *Plant J* 100, 374–383.

Stevenson, F. J. (1994). Humus Chemistry, Genesis, Composition, Reactions. John Wiley and Sons: New York.

Takano, A., Kakehi, J.I., Takahashi, T. (2012). Thermospermine is not a minor polyamine in the plant kingdom. *Plant Cell Physiol* 53 (4): 606-616.

Timpa, J. D., Burke, J. B., Quisenberry, J. E. and Wendt, C. W. (1986). Effects of water stress on the organic acid and carbohydrate compositions of cotton plants. *Plant Physiol.*, 82, 724-728.

Tipping, E. (2002). Cation binding by humic substances. Cambridge,

U.K.: Cambridge University Press.

Tiwari, J., Ramanathan, A., Bauddh, K. & Korstad, J. (2023). Humic substances: Structure, function and benefits for agroecosystems-A review. *Pedosphere*, 33, 237-249.

Tunçturk, M., Tunçturk, R. & Yasar, F. (2008). Changes in micronutrients, dry weight and plant growth of soybean (*Glycine max* L. Merrill) cultivars under salt stress. *Afr. J. Biotechnol.* 7, 1650-1654.

Turan, M. A., Aşık, B. B., Katkat, A. V. & Çelik, H. (2011). The effects of soil-applied humic substances to the dry weight and mineral nutrient uptake of maize plants under soil salinity conditions. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 39 (1), 171-177.

Vardar, F., Ismailoglu, I., Inan, D. & Unal, M. (2011). Determination of stress responses induced by aluminum in maize (*Zea mays*). *Acta Biologica Hungarica*, 62 (2), 156-170 .

Vardar, F. & Ünal, M. (2007). Aluminum toxicity and resistance in higher plants. *Advanced Molecular Biology*, 1 (1), 1-12.

Vu, A.T., Utsumi, Y., Utsumi, C., Tanaka, M., Takahashi, S., Todaka, D., Kanno, Y., Seo, M., Ando, E., Sako, K., Bashir, K., Kinoshita, T., Pham, X.H., & Seki, M. (2022). Ethanol treatment enhances drought stress avoidance in cassava (*Manihot esculenta* Crantz). *Plant Mol Biol.* 110, 269–285.

Wilson, K. B., Baldocchi, D. D. & Hanson, P. J. (2001). Leaf age affects the seasonal pattern of photosynthetic capacity and net ecosystem exchange of carbon in a deciduous forest. *Plant Cell and Environment*, 24, 571-583.

Yeo, A. R. & Flowers, T. J. (1983). Varietal differences in the toxicity of sodium ions in rice leaves. *Physiologia Plantarum*, 59, 189-195.

Yılmaz, C. (2007). Hümik ve fülvik asit. *Hasad Bitkisel Üretim*, 260, 74.

Yin, D., Wang, D., Jiang, B., Song, W., Xin, S., Chen, Y., Chen, Y., Cameron, R. (2024). Effects of salinity on salt tolerance of *Limonium bicolor*, a salt-secretion halophyte in the coastal areas around bohai sea of China. *Russ. J. Plant Physiol.* 71, 153.

Yu, G. F., Jiang, X., He, W. X. & He, Z. G. (2002). Effect of humic acids on species and activity of cadmium and lead in red soil. *Acta Scientiae Circumstantiae*, 22 (4), 508-513.

BÖLÜM 10

EVDE YAPILABİLECEK FOTOSENTEZ DENEYLERİ

Fatih SEZEK¹
Kemal DOYMUŞ²

Giriş

Fotosentez, kavranması oldukça zor ve soyut bir konudur. Bu durumun pek çok sebebi vardır: ilkokuldan itibaren deney ve gözleme dayalı anlatılmaması, fotosentezin birbirleriyle ilintili çok sayıda farklı konulardan oluşan karmaşık yapıya sahip olması ve konunun öğretiminde zaman kısıtlamasının olması gibi pek çok neden sayılabilir. Diğer yandan okullarda laboratuvar deneylerinin az yapılmasının da pek çok sebebi vardır: Bazı okullarda laboratuvar bulunmaması, birden fazla sınıfın aynı anda laboratuvarı kullanmak istemesi, sınıfların kalabalık olması, kalitesiz veya sayıca yetersiz materyal nedeniyle öğretmenlerin sadece gösteri yöntemini tercih etmeleri, müfredatın içeriğinin yoğun olması, laboratuvar ekipmanlarının pahalı olması, bazı deneylerin tehlikeli olması,

¹Prof Dr. Atatürk Üniversitesi, Matematik Ve Fen Bilimleri Eğitimi, ORCID: 0000-0002-1841-4303

² Prof Dr. Atatürk Üniversitesi, Matematik Ve Fen Bilimleri Eğitimi, ORCID: 0000-0002-0578-5623

deneylerin uzun sürmesi vb. olarak sıralanabilir (Özdemir & Ünal, 2025: 70; Kavlak & Birhanlı, 2023: 40). Yukarıda saydığımız ve değinmediğimiz pek çok nedenden dolayı öğrencilerde fotosentez konusunda pek çok kavram yanlışları, eksik veya yanlış öğrenmeler olabilmektedir.

Kavram yanlışları üzerine yapılan araştırmalar, öğrencilerin fotosentez hakkında önemli kavram yanlışlarına sahip olduklarını göstermektedir. Tekkaya & Balcı (2003: 103) yaptığı çalışmada şu kavram yanlışlarını tespit etmiştir: “Fotosentez, bitkilerin ışık altında solunum yapmasıdır. Fotosentez, bitkilerin solunumudur. Fotosentez bir gaz değişim sürecidir. Karbondioksit, su, gübre ve mineraller besin maddeleridir. Fotosentezi yalnızca yeşil bitkiler yapabilir. Fotosentez enerji sağlayan bir mekanizmadır. Bitkiler besinlerini topraktan alırlar. Bitkiler CO₂’yi alır ve O₂’ye dönüştürürler.” Bu noktada bu kavram yanlışlarının kaynaklarının belirlenmesi gerekmektedir.

Kavram yanlışlarının sebeplerinde birisi ortak paylaşılan bazı günlük deneyimler olabilir. Günlük hayatta kullandığımız kelimelerin bilimsel anlamları biyolojide farklıdır. Bu durum bazı kavram yanlışlarına yol açabilir. Toplumumuzda yatak odalarında çiçek olmaması gerektiğine dair yaygın bir inanış vardır. Ayrıca günlük hayatta yunus ve fok kelimelerinden sonra balık kelimesini ekleyerek onların memeli değil balık olduğunu ima ederiz (Tekkaya & Balcı, 2003: 105). Gilbert, Osborne & Fensham (1982: 625), “partikül” kelimesinin bilimsel olarak atom, molekül veya iyon anlamlarında kullanıldığını söylerler. Ancak günlük hayatta katı maddenin küçük ama görülebilir bir parçası olarak kullanıldığını belirtirler. Sonuç olarak bu durum küçük parçacıklardan oluşan havayı açıklamada yanlış bir uygulamaya yol açar. Bell (1985), yaptığı bir çalışmada “enerji” ve “gıda” kelimelerinin günlük hayatta “enerjik”, “yaşam için gerekli” ve “sağlıklı olmak için gerekli” anlamlarında kullanıldığını ileri sürmektedir (Tekkaya, 2002: 260).

Günlük hayatta, vücudumuzdaki ince kıllara ve kuşların vücutlarını kaplayan yapılara tüy adını veririz. Biyolojik olarak tüyler yalnızca kuşlarda bulunur. Bu tür örneklerin sayısını artırabiliriz.

Öte yandan, fotosentezin hem kimya hem de fizikte bulunan kavramlarla yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak, farklı bilim dalları birbiriyle ilişkili bu konulara farklı bir bakış açısıyla yaklaşmaktadırlar. Bu durum, öğrencilerin fotosentezle ilgili diğer konuların ilişkisini görmelerini engellemektedir. Berthelsen'e göre; öğrenciler canlıların hücrelerden oluştuğunu anlıyorlar, ancak hücrelerin atomlardan ve moleküllerden oluştuğu kavramını içerecek şekilde genişletemiyorlar. Benzer şekilde, enerjinin korunumu kavramı, bir besin ağındaki, fotosentezdeki ve solunumdaki birçok beslenme ilişkisini anlamak için esastır. Ancak, öğrenciler enerjinin çeşitli yaşam süreçleri aracılığıyla aktarılacak yerine canlılar tarafından yaratıldığını ve yok edildiğini düşünmektedirler (Tekkaya, 2002: 261). Yani, öğrenciler fotosentezin bir enerji ve madde dönüşüm mekanizması olduğunu idrak edemiyorlar. Bunun en temel sebepleri; kimyada “yükseltgenme-indirgenme, enzimlerin çalışma mekanizmaları, kimyasal bağlar ve özellikleri”, fizikteki “termodinamik yasaları ve kuantum”, biyolojide “hücre ve organellerinin yapısı ve işleyişi” gibi pek çok birbiriyle ilişkili konularda bilgi eksikliklerinin fotosentezi anlamayı zorlaştırdığını ve birçok yanlış anlamaya katkıda bulunduğunu varsaymak mantıklıdır. İlaveten, öğrenciler yeni öğrendikleri kavramları (bitkiler kendi yiyeceklerini yapar) daha önce öğrendikleri kavramlarla (bitkiler yiyeceklerini topraktan alır) birleştirdiğinde ortaya çıkar. Bu tür durumlar öğrencilerin zihninde kavramsal çatışmalar doğurur (Abenes & Caballes, 2020: 35; Tekkaya, 2002: 261).

Bazı çalışmalar, yanlış veya hatalı öğretim yoluyla öğretmenlerden öğrencilere yanlış anlamaların aktarıldığını göstermiştir (Sanders, 1993: 919; Yip, 1998: 207). Bazı

araştırmacılar, öğretmenlerin kullandığı değerlendirme yöntemlerinin öğrencilerin yanlış anlamalarının gelişmesinde bir etken olabileceğini öne sürmektedir. Öğretmenler yalnızca notlara göre değerlendirme yapmamalı; konuyu anlama düzeylerini belirlemek için öğrencilerin söylediklerini dikkatlice dinlemelidirler. Öğrenciler fikirleri hakkında sürekli geri bildirim ihtiyaçları vardır. Mintzes, Wandersee & Novak (2001: 118) göre; biyolojide anlamlı öğrenmeyi ve kavramsal anlayışı destekleyen birkaç yeni değerlendirme stratejisi önermiştir. Bunlara kavram haritaları, V-diyagramları, klinik görüşmeler, portföyler ve kavramsal tanı testleri dahildir.

Ders kitaplarında konuların etkili bir şekilde anlatılmaması, konuların yanlış sıralanması ve birbirleriyle ilişkilendirilmemesi öğrencilerin konuları anlamalarını önemli ölçüde azaltmaktadır. Örneğin, fotosentez anlaşılmadığında besin zinciri ve besin ağı kavramları öğrenciler için anlamsızdır (Tekkaya, Çapa & Yılmaz, 2000: 143). Ancak, fotosentezden önce öğrencilerin üreticiler ve tüketiciler, organik ve inorganik moleküller arasındaki farkı anlamaları gerekir. Tüm bu faktörler ezberci öğrenmeye ve her ders içeriğinin yalnızca o derse ait olduğu ve diğerleriyle hiçbir ilişkisi olmadığı algısına yol açar. Bu durum ayrıca biyoloji müfredatının anlamlı öğrenmeyi teşvik etme amacını da boşa çıkarır. Bu noktada, müfredat geliştiricileri ve ders kitabı yazarları, örneğin bir kavramın birden fazla anlamını açıklayarak potansiyel sorunları erken yakalamak için bilinçli bir çaba gösterebilirler.

Günümüz dünyasında teknolojinin hızla ilerlediği ve bilgiye ulaşmanın kolaylaştığı bir çağda yaşamaktayız. Son yıllarda özellikle fen derslerinde yukarıda sıraladığımız güçlüklerin üstesinden gelmek için Bilgisayar Destekli Öğretim (BDÖ) kullanılmaya başlanmıştır (Ertepinar & ark., 1998; Köse, Ayas & Taş, 2003: 111). Bilgisayarlar bir öğrenme ortamı olarak kullanılmaktadır. BDÖ, öğretim sürecini ve öğrencinin öğrenme

isteğini güçlendirir, her öğrenci kendi hızına göre öğrenir ve bilgisayar teknolojisiyle kendi başına öğrenebilir (Şahin & Yıldırım, 1999: 57-60). BDÖ'nün en büyük yararı, konu ve kavramları görsel ve işitsel olarak aktarabilmesidir (Engin, Tösten & Kaya, 2010: 70). Bu durumun büyük fırsatlar getirdiği bir gerçektir. Öte yandan, el becerilerinin eksik olduğu, sadece bilişsel bir dünyanın kapılarını araladığı da bir gerçektir. Her şeyin internette kolayca bulunabileceği algısı, bilginin değerini anlamayı zorlaştırmaktadır. Kısacası bu durumun düşünme ve el becerilerimiz açısından bizi tembelleştirdiğini söyleyebiliriz. Bu olumsuzlukları aşmak ve öğrencileri çalışırken eğlendirmek, yaparak ve yaşayarak öğrenmelerini sağlamak ve dikkatlerini çekmek için klasik ödevler yerine evde deneyler vermenin daha eğitici ve anlaşılır olduğuna inanıyoruz. Öte yandan yoğun bir müfredatla boğuşan öğretmenlerin konuyu anlatırken deney yapmaya yeterli zamanları yoksa evde deneylerin konuyu daha kalıcı bir şekilde pekiştirmelerini sağlayacağına inanıyoruz (Teke & Çetin, 2024: 2883; Kaçar, Yayla & Türkoğuz, 2021: 100). İnternette sanal laboratuvar uygulamaları olmasına rağmen öğrencilerin deney düzenliğini kendilerinin kurması, gözleri ve kulakları dışında diğer duyularını da kullanmasının öğrenmeyi artıracığına inanıyoruz. Diğer yandan öğrencilere her şeyi hazır deney setleriyle ders vermenin de sınırlı bir öğrenme sağlayacağına inanıyoruz.

Yukarıda sıraladığımız olumsuzlukları azaltmak veya ortadan kaldırmak için evde deney yapmayı öneriyoruz. Ev deneylerini, özellikle dokunma duyusuna hitap eden gerçek deneyimlerin yaşandığı ortamlar olarak tanımlayabiliriz. Ev deneyleri, öğrencilerin evde ve istedikleri zaman deney yapabilecekleri, basit ev malzemeleriyle hazırlanmış ve öğrenenlerin aktif olduğu etkileşimli öğrenme ortamlarıdır. Deneyler, öğrencilerin öğrenme isteğini artırır ve araştırmayı teşvik eder. Okuldaki laboratuvarların yetersizlikleri göz önüne alındığında, ev deneyleri

eşit fırsatlar sağlar. Ev deneyleri sayesinde öğrenciler bilimsel araştırma yapma becerisi kazanabilirler. Öğrencilerin basit malzemeler ve talimatlarla kendilerinin yapabileceği deneyler yapmasının, deney düzeneklerini kurup dokunmalarının onlar için daha ilgi çekici ve eğitici olacağına inanıyoruz (Asa & Çalış, 2024: 323; Paşa & Azbay, 2022: 6).

Gerekli bilgilendirme ve uyarılar yapıldıktan sonra evde yapılan deneylerin ve bu etkinliklerden kaynaklanan kazaların insanlara ve çevreye çok az veya hiç zarar vermediği, öğrenciye sınırsızca deneyimleme, tekrarlama ve konuyu anlama fırsatı sağladığı söylenebilir. Öğrenme yolunda en büyük kazanımlardan biri öğrencinin istediği kadar tekrar yapması ve zaman kısıtlamasının olmamasıdır. Çünkü öğrenci belirli bir ortama ve zamana bağlı kalmadan serbest zamanlarında istediği gibi deney yapma ve etkinlik yapma fırsatına sahip olur.

Evde yapılan deneyler evimizin mutfağında veya banyosunda sayısız deney ve gözlem fırsatı verir. Ucuz, kolay temin edilebilen ve basit ev malzemeleriyle deneyler yapmayı mümkün kılar. Öğrenciler, evlerinin konforunda ve bir bilim insanının mantığıyla deneyler yapabilirler. Ev deneyleri, okul kitaplarındaki aktiviteleri ve daha fazlasını içerebilir. Ev deneylerinde öğrenciler, malzeme temin etme, kullanacakları malzemeleri tanıma, kayıt tutma, not alma, etkili bir şekilde takip etme, ölçüm yapma, deney düzeneği kurma ve planlama gibi birçok beceriyi geliştirmek ve kullanmak zorundadırlar (Baydere & Çakır, 2019: 118; Seydioğlu & Barış, 2021: 221). Bu yönleriyle, Bilgisayar Destekli Öğretim'in (BDE) bir parçası olan okuldaki deneysel aktivitelerden ve sanal laboratuvar ortamlarından farklıdırlar.

Diğer yandan, klasik derslerin etkisini artırmak için öğretmenler bilgisayar, cep telefonu, akıllı tahta, projeksiyon cihazı, yazı tahtası, laboratuvar deney materyalleri gibi farklı eğitim araçlarını etkili bir şekilde kullanabilmelidir. Aynı şekilde öğretmen

adaylarının da gelecekte etkili ve verimli fen eğitimcileri olabilmeleri için gerçek veya sanal laboratuvar uygulamalarıyla birlikte teknolojiyi nasıl kullanacaklarını bilmeleri ve uygulayabilmeleri gerekmektedir (Efe & ark., 2011: 325; Şeref & Akbulut, 2024: 2026). Sadece bilişim teknolojilerinin veya klasik deneylerin yeterli olmadığı bir eğitim dünyasında yaşadığımız bir gerçektir. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte soru çözmeye dayalı sıradan ödevlerin de işe yaramadığı bir döneme girdiğimiz de bir gerçektir. Klasik ödevler yerine evde deneyler yapılmasının daha faydalı olacağını düşünmekteyiz. Bu nedenle öğretmen yetiştiren fakültelerin müfredatlarını bu yeni durumları dikkate alarak güncellemeleri ve öğretmen adaylarını çağın gerektirdiği becerilerle yetiştirmeleri gerekmektedir.

Basit malzemelerle evde deneyler yapmak; okula bağlı kalmadan, zaman ve mekân kısıtlaması olmadan gerçek zamanlı, birey odaklı, erişilebilir, esnek ve uygun maliyetli öğrenme sağlar (Asa & Çalış, 2024: 302). Ancak kitapta yeterli sayıda şekil ve açıklama yoksa, istenen malzemeler pahalı ve elde edilmesi zorsa veya ebeveynler yeterli desteği sağlamazsa öğrenme engellenebilir. Bu nedenle, ev deneyleri tasarlarırken malzemelerin erişilebilirliğine, maliyete ve deneylerin öğrencilerin kolayca yapabileceği düzeyde olmasına dikkat etmeliyiz. Öğrencilerin fotosentezi daha iyi anlayabilmeleri için fotosentezin daha detaylı anlatılması, her aşamasına yönelik deneyler tasarlanması, gözlem ve ölçümlerin yapılması gerektiğine inanıyoruz.

Çalışmada deney materyali olarak bardak, maden suyu şişesi, şırınga, lastik eldiven, mor lahana suyu veya çamaşır sodası gibi basit malzemeler tercih edilmiştir. Deneyler ödev tarzında hazırlandığından malzemelerin insan sağlığına zararsız veya daha az zararlı, ucuz ve kolay ulaşılabilir olmasına dikkat edilmiştir. Deneylerin aşamaları sırayla verilmiştir. Deney sonuçlarını daha iyi anlayıp kavramak için açık uçlu sorular sorulmuştur. Öğrencilerden

deney düzeneğini kurmaları, deneyleri kendilerinin yapmaları, sonuçları gözlemlmeleri, yorumlamaları ve verileri kaydetmeleri istenmiştir. Bu kitap bölümünün öğretmenlere ve öğrencilere ev deneyleri konusunda rehberlik edeceğini düşünmekteyiz. Ev deneylerinde fotosentetik pigmentler, fotosentez ve fotosentez hızını etkileyen bazı faktörler ve fotosentez sonucu oluşan bazı ürünler incelenmiştir.

Amacımız

1. Laboratuvarda yapılan deneylerin evde de güvenli bir şekilde yapılabilmesine inanıyoruz. Önceliğimiz "Fotosentetik pigmentler nelerdir? Fotosentez nedir? Fotosentez hızını etkileyen faktörler nelerdir? Fotosentezde oluşan son ürünler nelerdir? Fotosentez konusunda evde basit malzemelerle deney yapabilir miyiz?" soruları üzerine deneyler tasarlamaktır.
2. Her deneyin sonunda, deneyle ilgili ileri düşünme becerilerinin kullanımını gerektiren açık uçlu sorular soruldu. Bu becerilerden en azından bazılarını kazandırabilir miyiz?
3. Bu, laboratuvarda ileri teknoloji ve malzeme gerektiren deneylerin en azından bir kısmını basit ve ucuz malzemelerle modelleyip lise veya ortaokul müfredatına dahil edebilir miyiz? sorularına cevap bulmayı amaçlayan bir araştırma kitabı bölümüdür.

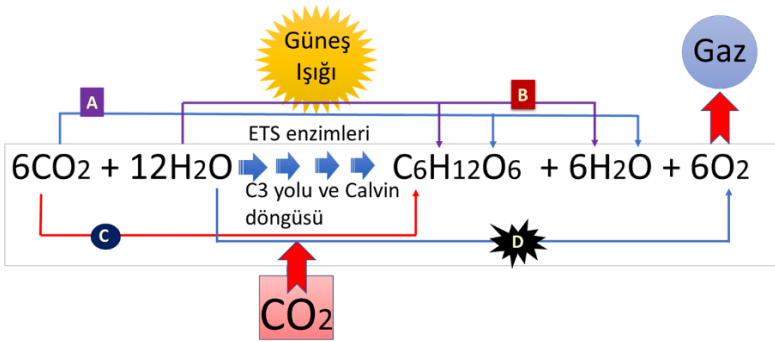
Yöntem

Kısa Bir Ön Bilgi

Fotosentez, bitkiler, bazı bakteriler, bir ve çok hücreli algler ve bazı bir hücreli ökaryotlar tarafından gerçekleştirilebilir. Fotosentetik organizmalar havadan CO₂, topraktan H₂O ve mineral maddeleri güneş ışığıyla birleştirerek bunları yiyeceği

dönüştürürler. Burada, besin üretmek için gereken enerji güneş ışığından gelir. Işık, enerji taşıyan bir fotondur. Fotonun taşıdığı enerji klorofil molekülü tarafından yakalanır ve kimyasal bağların oluşumunda kullanılır. Burada enerji yaratılmaz veya yok edilmez. Ancak, ışık enerjisi kimyasal bağ enerjisine dönüştürülür. Şekil 1’de fotosentezin genel denklemini inceleyin. A, B, C ve D harfleriyle işaretlenen oklar atomların hangi moleküle aktarıldığını göstermektedir (Champbell & Reece, 2005: 181).

Şekil 1 Fotosentezin genel şemasını gösteren özet şekil



Kaynak: SEZEK ve DOYMUŞ

Farklı İçerikli Boyaları Nasıl Ayırabiliriz?

Kısa Bir Ön Bilgi

Farklı kimyasal madde karışımlarını bileşenlerine ayırmak için kullanılan yöntemlerden biri kâğıt kromatografisidir. Bileşenlerine ayrılacak karışımın belirli bir miktarı dikdörtgen bir kâğıt şeridi üzerinde belirtilen bir noktaya damlatılır. Kâğıt kurudukça, çevreyi kirletmeden bu noktaya yeni damlalar eklenir. Böylece yeterli miktarda numune kâğıda emilir. Daha sonra kâğıt şeridinin bir ucu çözücü sıvıya (örneğin su, yağ, etil alkol veya metanol vb.) daldırılır. Kâğıt çözücü sıvıyı yavaşça emer ve numune çözünür. Burada kâğıt sabit, numune ve çözücü sıvı hareketlidir. Çözücü sıvı kâğıt üzerinde ilerledikçe numunedeki molekülleri

farklı hızlarda beraberinde taşır. Çünkü her farklı kimyasal maddenin kâğıt üzerindeki ilerleme hızı moleküllerin türüne ve büyüklüğüne, çözücüyle etkileşimlerine ve kâğıda ne kadar güçlü yapıştıklarına bağlıdır. Bu farklılıklardan yararlanılarak karışım bileşenlerine ayrılabilir (Dennison, 1999: 79).

Kâğıt Kromatografisi İle Farklı Maddelerin Ayrılması

Gerekli Malzemeler

Süzgeç veya beyaz krepon kâğıdı, taze yeşil veya mor bitki yaprağı (evde yetiştirilen bitkiler olabileceği gibi ıspanak, marul, mor lahanaya gibi sebzelerde olabilir), kurşun kalem, kürdan, bardak, cetvel, limon kolonyası, ataş ya da çelik kısıkaç.

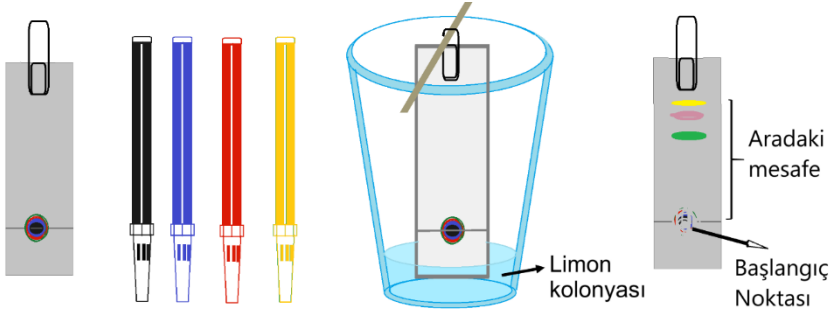
Deneyin Yapılışı

1. Beyaz krapon kâğıdından hazırlayacağımız yaklaşık 2 cm genişliğinde ve 15 cm uzunluğunda bir şerit parçası keselim. Kâğıdın alt kenarından 2 cm içeriden bir çizgi çizelim. Bu çizginin ortasını farklı renklerde keçeli kalemle iyice boyayalım. Bu şekilde farklı renklerdeki mürekkepler iyice iç içe geçmiş olacaktır (Şekil 2).
2. Kâğıt şeridin üst kısmını bir ataş yardımıyla kürdana tuturalım. Bardakların içine biraz limon kolonyası koyalım. Kâğıt şeridin altı kolonya ile temas etmelidir. Birkaç dakika bekleyelim ve boyanın kâğıt şeritler üzerindeki ilerleyişini gözlemleyelim.
3. Farklı renkler tamamen ayrıldığında, kâğıdı bardaktan çıkaralım. Kâğıt kuruyana kadar kısa bir süre bekleyelim. Sonra her rengin başlangıç noktasından ilerlediği noktaya olan mesafesini bir cetvelle ölçelim. Bazı moleküllerin başlangıç

noktasından neden daha uzakta olduğunu ve bazılarının neden daha yakın olduğunu tartışalım.

4. Aynı deneyi her keçeli kalemle teker teker deneyelim. Tek renkle yapılan deney ile karışık mürekkeple yapılan deney arasındaki fark nedir? Gzlemleyelim. Sonuçları tartışalım.

Şekil 2 Kâğıt kromatografisi ile keçe kalem mürekkebinin bileşenlerinin ayrılması.



Kaynak: SEZEK ve DOYMUŞ

Pigmentleri Bitkiden Nasıl Ayırabiliriz?

Pigment kelimesi Fransızca da boya demektir. Yani kimyasal olarak renk veren moleküllerdir. Bir molekül hangi renkte gözüküyorsa o rengi yansıtır, diğerk ışık dalgalarını tutuyor demektir. Bu durumda yuttuğudalgaboyundaki ışığın enerjisini yakalıyor demektir. Bir cisim beyaz görünüyorsa bütün renkleri yansıtır, siyah ise bütün farklı dalga boyundaki ışıkları tutuyor. Bunu güneşli bir havada öğlen vakti beyaz renkli bir araba ile siyah renkli bir arabanın kaportasına dokunduğumuzda hissettiğimiz sıcaklık farkından anlayabiliriz. Siyah renkli araba bütün ışık tayflarını yuttuğundan daha fazla sıcaklığı artar ve yakaladığı bu ışık enerjisini ısı olarak etrafa yayar. Biyolojik olarak ta canlılarda pek çok boyar madde (pigment) vardır. Gz, ten ve saçımızın rengini veren melanin güneş ışığından korumada görev alır. Gözde bulunan rodopsin

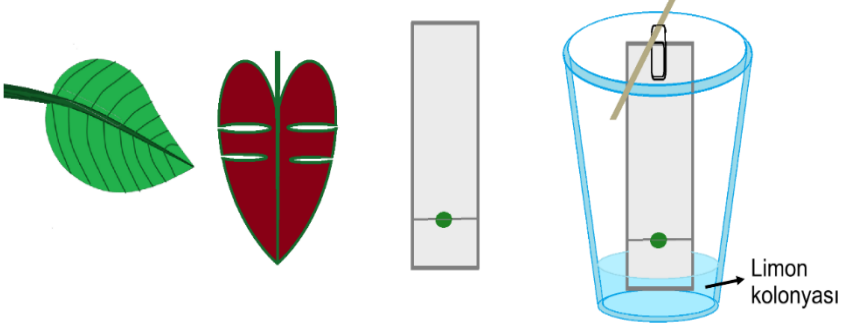
görmeye, bitkilerdeki klorofilde fotosentezde görev alır. Klorofil molekülü yeşil dışındaki ışıkların enerjisini yakalar. Daha sonra bu enerjiyi ETS'ye aktararak ATP ve NADPH⁺ yapımında kullanır. Yani yakaladığı ışık enerjisini aracı moleküllerle glikozdaki kimyasal bağ enerjisine çevirir. Sonuç olarak bütün moleküller renk maddelerinin (pigmentler) temel görevi ışığı soğurmaktır. Ancak vücutta bulunduğu yer ve canlının türüne göre biyolojik etkileri farklıdır (Chapbell & Reece, 2005: 186-189).

Etkinlik

1. Yeşil bir bitki yaprağını alıp bir çay tabağına koyalım. Üzerine biraz limon kolonyası dökelim. Sonra bir kaşığın arkasıyla bastırıp iyice ezelim. Bu şekilde yapraktaki pigmentler çözücü olan limon kolonyasına geçecektir. Kolonya rengi koyu yeşil olana kadar yaprakları iyice ezelim. Bu sıvıyı bir çay süzgecinden geçirelim.
2. Beyaz krapon kağıdından hazırlayacağımız yaklaşık 2 cm genişliğinde ve 15 cm uzunluğunda bir şerit parçası keselim. Kâğıdın alt kenarından 2 cm içeriden bir çizgi çizelim (Şekil 3).
3. Krepon kağıdına kalemle çizdiğimiz çizginin ortasına elde ettiğimiz yeşil sıvıdan 1 veya 2 damla damlatalım ve kurudukça yeni damlalar ekleyelim. Yeşil sıvıyı kâğıda çok fazla yaymamaya dikkat edelim. Dairesel koyu yeşil bir halka oluştuğunda numuneyi damlatmayı bırakalım. Böylece küçük bir daire yapalım.
4. Daha sonra kâğıdı bir ataçla kürdana tutturalım. Yürütücü sıvı olarak bir bardağın içine biraz limon kolonyası koyalım.

5. Kâğıdı bardağa yerleştirelim. Biraz bekleyelim ve boyaların kâğıt üzerinde ilerleyişini gözlemleyelim.

Şekil 3 Yapraktaki pigment maddelerinin kâğıt kromatografisi ile ayrılması



Kaynak: SEZEK ve DOYMUŞ

- Etkinlikteki deneyi kahverengi veya kırmızı renkli bitki yapraklarıyla deneyin.
- Etkinlikteki deneylerde yürütücü sıvı olarak kolonya yerine su kullanarak tekrarlayınız.

Deneyle ilgili sorular

- Bu deneyin amacı nedir?
- Varsa bağımlı ve bağımsız değişkenler nelerdir?
- Bitkiden çıkan özütü ayırttığımızda hangi renkler açığa çıktı?
- Kahverengi veya kırmızı renkli bitki yapraklarının ayırttığınızda hangi pigmentleri elde ettiniz? Bunların fotosentezle ne ilişkisi var?
- Başlangıç çizgisine yakın ve uzak renkler nelerdir? Bunları sırayla belirtelim.
-

-
-
-

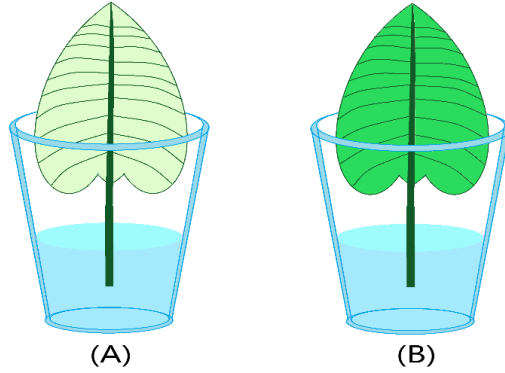
Fotosentez İçin Işığa Gerek Vardır

Fotosentezin meydana gelmesi için enerjiye ihtiyaç vardır. Çünkü CO_2 ve H_2O gibi öncül moleküllerden glikoz molekülü sentezlenmektedir. Yani küçük moleküllerden büyük moleküller oluşmaktadır. Bunu için dışardan enerjiye ihtiyaç vardır. Termodinamik yasalarına göre enerji yoktan var olamaz. Canlı bünyesinde iki atom veya molekül arasında kimyasal bir bağ oluşması için enzimler ve enerjisi gerekir. Fotosentezde bu enerji klorofil molekülü vasıtasıyla soğrulan ışıktan elde edilir. Yani fotosentezdeki enerji kaynağı ışıktır.

Deneyin Yapılışı

1. Yeşil bir bitkiden eşit büyüklükte iki yaprağı sapıyla birlikte koparalım. Her ikisini de suyla dolu iki ayrı bardağa koyalım. Bardaklardan birini güneşli bir pencere kenarına koyalım. Diğerini hiç ışık almayan kapalı bir dolaba koyalım. Her iki yaprak için de iki hafta bekleyelim (Şekil 4). İki haftanın sonunda yapraklar arasında ne gibi bir fark gözlemlediniz?
2. Karanlıkta tuttuğumuz yaprak sapına işaretlemek için küçük bir ip bağlayalım. Her bir yaprağı küçük bir tencerede su içerisinde 5 dakika haşlayalım.

Şekil 4 Fotosentezde ışık gereklidir (A) Karanlıkta bekletilen yaprak (B) Aydınlıkta bekletilen yaprak

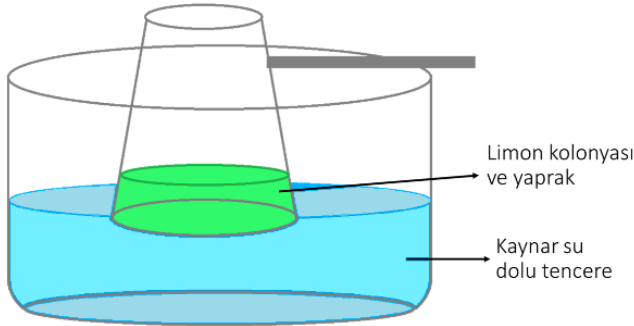


Kaynak: SEZEK ve DOYMUŞ

Bir sonraki aşamada;

Dikkat! Yanıcı maddeler benmari yöntemi ile ısıtılır. Alkol gibi yanıcı maddeler doğrudan ateşte ısıtılırsa patlayabilir veya tutuşabilir. Yani yangına neden olabilir. Bu işlem sırasında sizi de yakabilirler. Alkol önce küçük bir kaba konur. Bu küçük kap kaynar su dolu daha büyük bir kabın içine yerleştirilir. Bu şekilde yanıcı maddeler doğrudan ateşte değil, sıcak su banyosu ile ısıtılarak patlamaları önlenir!

Şekil 5 Benmari usulü ile alkolün ısıtılması



Kaynak: SEZEK ve DOYMUŞ

Deneyin Yapılışı

1. Bir cezveye bir yaprak koyup üzerini biraz örtecek kadar limon kolonyası ekleyelim. Daha sonra bu cezveyi kaynar su dolu bir cezveye yerleştirelim (Şekil 5). Cezveyi suyun içinde hafifçe sağa sola sallayalım ve alkol ile muamele edelim. Yaprakların yeşil rengi tamamen gidene kadar bu işleme devam edelim. Su soğursa ateşte ısıtılabilir. Ancak alkolü koyduğumuz cezveyi asla doğrudan ateşin üzerine koymayalım. Suyu kapağı açık bir su ısıtıcısında ısıtmak daha güvenli olacaktır.
2. Daha sonra yapraklar tekrar kaynar suya batırılır ve çıkartılır. Yapraklar nazikçe açılır ve iki çay tabağına serilir. Nişastanın ayrıcısı olan iyot eklenir. Bunun için evinizde bulunan tentürdiyot veya batikon benzeri ilaçlar kullanabilirsiniz. Nişasta iyotla koyu mavi veya siyaha döner.

Fotosentezde CO₂ Kullanılır

Glikozun formülü (C₆H₁₂O₆) incelenirse yapısında karbon bulunduğu görülür. Bunun dolayı fotosentezin meydana gelmesi için enerji dışında CO₂'ye de ihtiyaç vardır. CO₂ glikozun yapısına karboksil kök (COO-) şeklinde katılır. Karbondioksit olmadan glikozun sentezi gerçekleşemez. Şimdi bunu bir deneyle görelim.

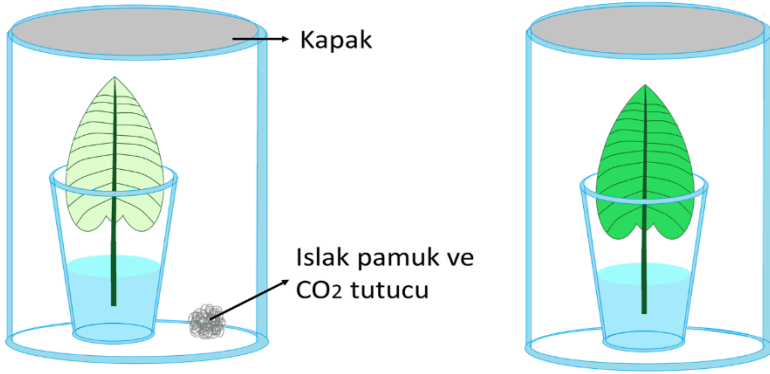
Tutucu Bir Kimyasalla CO₂'nin Ortamdan Uzaklaştırılması

1. Bitkiden aynı boyut ve sayıda yaprak kesilir.
2. İki ayrı bardak su ile doldurulur. Şekilde gösterildiği gibi kapaklı iki kavanoza yerleştirilir. Bunlardan ilkinde, pamuğun arasına CO₂ emici olarak 1 dolu çay kaşığı çamaşır sodası konur. Çamaşır sodasının aktif hale gelmesi için hafifçe ıslatılıp pamukla sarılır. Çamaşır sodası yoksa pamuk, NaOH içeren konsantre

Çamaşır suyu ile iyice ıslatılır. İkinci kavanoza hiçbir kimyasal madde eklenmez. Daha sonra kavanozların kapakları kapatılır ve atmosferle temasları kesilir (Şekil 6).

3. Her iki kavanoz da eşit miktarda ısı ve ışık alabilecekleri bir yere yan yana yerleştirilir. İki veya üç hafta boyunca her iki yapraktaki değişimleri gözlemleyin.

Şekil 6 CO₂ 'nin tutucu bir kimyasalla ortamdan uzaklaştırılması

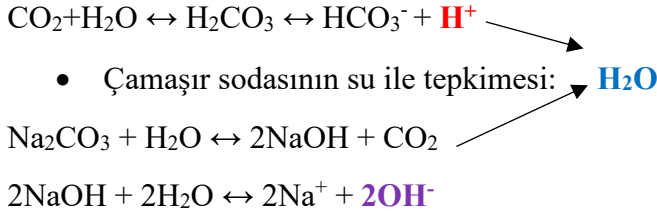


Kaynak: SEZEK ve DOYMUŞ

Sonraki aşamada;

Dikkat! CO₂ gazı suyla temas ettiğinde aside dönüşür. Deneylerde baz kullanılırsa reaksiyona girer ve CO₂ tutulur. Ev deneylerinde laboratuvarıda yapılanlardan farklı olarak çamaşır sodası tercih edilmiştir, çünkü daha az tehlikelidir. Saf NaOH veya KOH gibi kuvvetli bazların kullanımı çocuklar için son derece tehlikelidir. Bazlar asitler kadar yakıcıdır. Özellikle gözle teması halinde hemen müdahale gerektirir. Çamaşır sodası kullanılsa bile tadına bakılmaması gerektiğini belirtmek gerekir. Karbondioksit ve çamaşır sodasının tepkimeleri şu şekildedir:

- Karbondioksitin suyla tepkimesi:



Burada karbondioksitin suyla tepkimesi sonucu açığa çıkan H^+ iyonları ile, Çamaşır sodasının suda çözünmesi sonucu çıkan OH^- birleşerek su oluşturur. Yani gaz halindeki CO_2 yakalanmış olur.

Fotosentezde CO_2 'nin Kullanılmasına Bağlı Olarak Ortamda Azalmasının İspatı

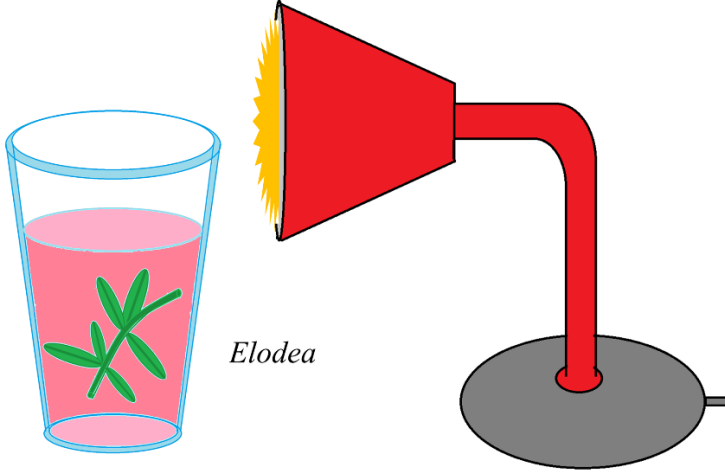
Karbondioksit suda çözününce karbonik aside dönüşür. Buda suda çözünerek bikarbonat iyonu ve proton verir. Böylece ortam asidik hale gelir. Ortamın Ph'sını ölçmek için mor lahana suyu kullanılabilir. Kaynar suya bütün halinde çıkartılan bir mor lahana yaprağı konur. Sıcak suyun etkisi ile mor lahanadaki boyar maddeler suya geçer. Suyun Ph sına göre rengi turkuaz mavimsidir. Elde edilen sıvının soğuması beklenir. Daha sonra bir pipetle rengi açık kırmızıya dönünceye kadar üflenir. Böylece deneyde kullanılacak sıvı elde edilir.

Deneyin Yapılışı

1. Bir adet bardak alınız. İçine mor lahana suyu su koyunuz. Akvaryumcudan aldığınız *Elodea* sp. bitkisini bardağın içine koyunuz. Suyun seviyesinin yaprakların üzerine çıkmasına özen gösteriniz.
2. Bardağın üstünü streç filimle veya çay tabağı ile kapatınız.
3. Bardağı bir ışık kaynağının tam önüne koyun (Şekil 7). Mor lahana suyunun rengine meydana gelen renk değişimini gözlemleyin. Sonuçları kaydediniz.

4. Sonucu hızlandırmak için daha fazla ışık kaynağı ile aydınlatabilirsiniz.

Şekil 7 Fotosentezde CO₂ kullanılır



Kaynak: SEZEK ve DOYMUŞ

Fotosentez Hızına Işık Miktarının Etkisi

Elodea sp. akvaryum bitkisi olarak bilinir. Akvaryumcularda yaygın olarak bulunan bir bitkidir. Eğer kırsalda yaşıyorsanız ve akvaryumcu bulamıyorsanız, akan veya durgun su kenarlarında tamamen su içinde bulunan yosunları veya su bitkilerini toplayarak deney yapmak için kullanabilirsiniz.

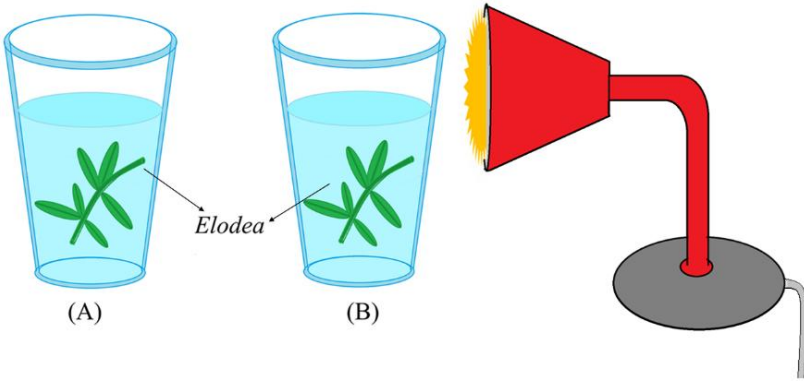
Deneyin Yapılışı

1. İki adet bardak alınız. Her ikisine eşit miktarda su koyunuz. Akvaryumcudan aldığınız *Elodea* sp. bitkisini iki eşit parçaya bölünüz ve bardakların içine koyunuz. Suyun seviyesinin yaprakların üzerine çıkmasına özen gösteriniz.
2. Bardakların üstünü streç filmle veya çay tabağı ile kapatınız.

3. Birinci bardağı bir ışık kaynağının tam önüne koyun. İkinci bardağı ışık kaynağına uzak ve ışık şiddetinin daha az olduğu bir noktaya koyun (Şekil 8). Bitkilerde meydana gelen gaz kabarcık miktarlarını gözlemleyin. Hangi bardakta gaz çıkışı daha hızlı gerçekleşiyor. Sonuçları kaydediniz.

- Elinizde ikinci bir ışık kaynağı varsa ilk bardağı bir, ikinci bardağı iki ışık kaynağı ile aydınlatabilirsiniz.

Şekil 8. Fotosentez hızına ışık miktarının etkisi (A) Işık kaynağından uzak bitki (B) Işık kaynağına yakın bitki



Kaynak: SEZEK ve DOYMUŞ

Gaz Çıkışının CO₂ Miktarı İle İlişkisi

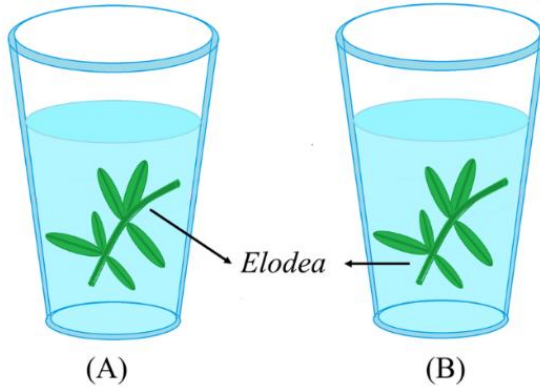
Deneyin Yapılışı

1. İki adet bardak alınız. Her ikisine eşit miktarda su koyunuz. Bardaklardan ilkinde bir pipetle birkaç dakika hava üfleyiniz. Böylece nefesinizdeki karbondioksitin suda çözünmesini ve CO₂ seviyesinin artmasını sağlayınız.
2. Akvaryumcudan aldığınız *Elodea* sp. bitkisini iki eşit parçaya bölünüz ve bardakların içine koyunuz. Suyun

seviyesinin yaprakların üzerine çıkmasına özen gösteriniz.

3. Bardakların üstünü streç filmle veya çay tabağı ile kapatınız.
4. Her iki bardağı yan yana bir ışık kaynağının önüne koyun (Şekil 9). Bitkilerde meydana gelen gaz kabarcık miktarlarını gözlemleyin. Hangi bardakta gaz çıkışı daha hızlı gerçekleşiyor. Sonuçları kaydediniz.

Şekil 9: Salınan gaz miktarı ile CO₂ miktarı arasındaki ilişki, (A) Karbondioksit miktarı fazla olan bardak (B) Karbondioksit miktarı az olan bardak



Kaynak: SEZEK ve DOYMUŞ

Açıklama

O₂ gazı salınım hızı ile sudaki CO₂ miktarı arasında doğrudan bir bağlantı var mıdır? Lütfen Şekil 1'i inceleyin. O₂ salınımının CO₂'den değil, ışığın etkisi altında suyun hidrolizinden kaynaklandığını fark edelim. Şekil 1'de D'yi inceleyin. İçine üflediğimiz bardakta CO₂ miktarı daha fazladır. Fotosentez sonucunda karbondioksit glikoza dönüştürülürken, ışıklı evrede üretilen NADPH+H ve ATP kullanılır. Eğer CO₂ olmazsa,

NADPH+H kullanılamaz ve fotosentez reaksiyonları bir noktada durur. Bu nedenle üflenen bardaktaki CO₂ miktarı çok olduğu için fotosentez hızı da yüksektir. Bunu *Elodea* bitkisindeki çıkan gaz kabarcıklarının miktarından anlayabilirsiniz.

Bitkilerde Fotosentez Sonucunda Sentezlenen Maddeler

Ön Bilgi

Fotosentez sonucunda; glikoz, galaktoz, fruktoz, pentoz, yağ asitleri, yağlar, gliserol, selüloz, nişasta, çay şekeri (sakaroz), arpa şekeri (maltoz), organik bazlar, vitaminler ve amino asitler, proteinler, bitkilere renk veren boyalar (antiflavin ve antosiyaninler), reçine, mentol, bazı bitkilerde bulunan süt benzeri maddeler, çaya renk veren tanenler vb. gibi birçok farklı maddeler sentezlenir. Bunlar bitkilerin kök, gövde, yaprak, tohum veya meyve gibi farklı organlarında depolanabilir. Bu organların da hücrelerinde organellerin (vakuol, hücre duvarı, sitoplazma, plastidler vs.) yapısına katılırlar veya depolanabilirler. Bunlar hücredeki fizyolojik aktiviteler sonucu oluşan besin, yedek veya artık ürünlerdir. Hücrede bulunan bu cansız maddelerin genel adı ergastik maddeler olarak adlandırılır. Organellerden daha basit bir yapıya sahiptirler. Bunlar gıda, ilaç ve kimya endüstrisinde yaygın olarak kullanılırlar (Efe, 2000: 26; Zorlu & Zorlu, 2021: 86).

Nişastanın varlığı

1. Yumruk büyüklüğünde bir patates alın ve soyun.
2. Rendenin ince delikli tarafıyla rendeleyin.
3. Püre haline getirdiğiniz patatesi küçük bir kâseye koyun ve iyice çalkalayın.
4. Daha sonra bu karışımı bir çay süzgecinden geçirerek başka bir kâseye alın.
5. Süzülen suyu 5 dakika bekletin.

6. Süzün ve üstteki sıvıyı atın.
7. Kâsenin dibindeki beyaz tortuyu inceleyin.
8. Elde ettiğiniz bu beyaz ve katı madde nişastadır. Bunu test etmek için üzerine nişasta ayırıcı olan lügol veya batikon damlatın. Koyu mavi veya siyah renk nişastanın varlığını gösterir.

Boya maddelerinin varlığı

1. Mor lahana yapraklarını rendeleyin ve bir bardak suya koyun.
2. Suyun rengi değişene kadar bekleyin.
3. Sizce sudaki bu değişimin sebebi nedir?

Açıklama

Lahanada bulunan antosiyanin adı verilen pigment suda çözünür ve suya geçer. Bu madde lahana suyunu mor yapar. Antosiyanin ve flavinler hakkında araştırma yapınız.

Karotenin Varlığı

1. Bir havuç alın ve rendenin ince delikli kısmında törpüleyin.
2. Elde ettiğiniz püre haline getirilmiş havucu iyice sıkın.
3. Çıkan suyu inceleyin.
4. Biraz beklediğinizde nasıl bir değişim olduğunu gözlemleyin.

Açıklama

Biraz beklediğinizde taneler dibe çöker ve biraz koyulaşır. Elde edilen turuncu sıvı karoten pigmentidir. Bu pigmentin bitkideki işlevini ve bize olan faydalarını araştırın.

Bitkisel yağların varlığı

1. Bir cevizi ikiye kesin ve bir kâğıt parçasına bastırarak çizmeye çalışın.
2. Kağıttaki şeffaf leke nedir? Yakından inceleyin.

Açıklama

Bu aktivite fındıkla da yapılabilir. Cevizdeki yağ kâğıda geçer. Kâğıdın şeffaf hale gelmesi cevizin içeriğinde yağ bulunduğunun kanıtıdır. Ceviz yağ açısından zengin bir besindir.

1. Birkaç zeytin alınır ve bir tülbent (gazlı bez vb.) arasına yerleştirilir.
2. Sıkılır ve içindeki sıvı serbest bırakılır.
3. Serbest kalan sıvı bir bardağa konur ve dinlenmeye bırakılır.
4. Bardaktaki bu sıvı incelenir. Sıvının alt kısmı su, üst kısmı yağdır.

Uçucu Yağları varlığı

Birinci uygulama

1. Kalın kabuklu portakalların sadece dıştaki turuncu kısmını rendeleyin, altındaki beyaz kısımlarını rendelemeyin. Kabuğun altındaki beyaz tabaka çıktıkça her seferinde çevirerek kabuğun turuncu kısımlarını rendelemeye devam edin.
2. Bir çaydanlığa yarım bardak su koyun ve ocağın üzerinde kaynatın.
3. Su kaynamaya başlayınca en az 3-4 yemek kaşığı portakal kabuğu püresi ekleyin.

4. Çaydanlığın kapağını kapatın ve kısık ateşte kaynatmaya devam edin.
5. ayı doldurduğunuz çaydanlığın ucuna saplı soğuk bir kupayı ters tutun.
6. Bu şekilde buharın birkaç dakika boyunca bardakta soğumasını ve yoğunlaşmasını bekleyin.
7. Bardak kenarından yoğunlaşan su damlalarının altına koyduğunuz diğer bardağa damlamasını ve birikmesini sağlayın.
8. Alttaki bardağı sallayın ve yüzeyindeki yağ parçacıklarını görmeye çalışın. Ayrıca bardaktaki kokuyu da koklamaya çalışın (şekil 10).

şekil 10 Portakal kabuğunda eterik yağın damıtılması



Kaynak: SEZEK ve DOYMUş

İkinci uygulama

1. Bir portakalı soyun.
2. Kabuğun dış kısmı dışarı bakacak şekilde ikiye katlayın.
3. Yanan ateşe sıkın.

4. Fıskıran sıvının ateşle tepkimesini gözlemleyin.

Açıklama

Deneyi limon veya mandalina kabuklarıyla da yapabilirsiniz. Eterik yağlar, bitkilerden elde edilen keskin ve hoş kokulu uçucu yağlardır.

- Çevrenizde hangi ergastik maddeler var? Bunları araştırın ve bilgi edinin.
- Ergastik maddelerin günlük hayatımızdaki önemi nedir? ve nerelerde kullanılırlar? Araştırınız?

Sonuç ve Öneriler

Bu kitap bölümü öğrencilerin fotosentez konusundaki bilgilerini artırmayı, yanlış anlamaları düzeltmeyi, evde yapılabilecek yeni deneyler tasarlamayı ve bilimsel araştırmanın nasıl yapıldığını öğretmeyi amaçlamaktadır. Bu bağlamda fotosentez konusu ile ilgili olarak öğrencilerin basit malzemelerle kendilerinin yapabileceği birçok deney geliştirilmiştir. Çalışmada fotosenteze katılan pigmentler, fotosentez sonucu glikozdan başka hangi maddelerin, özellikle nişastanın oluştuğu, karbondioksitin nasıl kullanıldığı, karbondioksit miktarının fotosentez hızına etkisi, fotosentez sonucu oksijen oluşumu ana temaları üzerine deneyler tasarlanmıştır. Deneyler öğrencilerin kolayca anlayabileceği ve uygulayabileceği bir şekilde yazılmıştır. Her deneyin açıklaması şekillerle desteklenmiştir. Ayrıca öğrencilerin dikkatini çekmek, konu hakkında derinlemesine düşüncelerini sağlamak ve pekiştirmek için araştırmacılar tarafından hazırlanmış açık uçlu sorular da bulunmaktadır.

Ev deneylerinin iyi yönlerinin kötü yönlerinden daha fazla olduğunu düşünüyoruz. Ev deneylerinin iyi yönleri şu şekilde özetlenebilir: Ev deneylerinin, öğrencilerin fotosentez konusundaki eksikliklerini ve yanlışlarını belirleyip düzeltmelerine, derse karşı

olumlu tutum oluşturmalarına, dersi daha üretken ve ilgi çekici hale getirmelerine, laboratuvar ortamlarını iyileştirerek daha iyi öğrenmelerini sağlamalarına, laboratuvar yönteminin geleneksel yapısını ortadan kaldırmalarına, laboratuvarlara karşı tutumlarını olumlu yönde değiştirmelerine, kendi başlarına deney yapabilmeleri nedeniyle özgüvenlerini artırmalarına, bilimsel araştırma süreçlerini daha anlaşılır hale getirmelerine, teorik bilgi ile deneysel çalışmalar arasında ilişki kurmalarını sağlamalarına, konuları daha anlaşılır ve yararlı hale getirmelerine, klasik ödevler yerine ev deneylerinin kullanılmasının yeni ve farklı bir ölçme ve değerlendirme tekniği oluşturulmasına büyük katkı sağlayacağına inanıyoruz.

Ayrıca süreç içerisinde öğrencilerin ev deneylerinin hangi aşamalarında; deney materyallerini toplama, talimatlara göre deney düzeneği kurma, yeni deney tasarımları yapma, veri dönüştürme, ölçüm, veri kaydetme ve yorumlamada zorluk çektikleri belirlenebilir. Öğrenciler son yıllarda oldukça yaygınlaşan bilişim teknolojilerinin yanı sıra klasik ve el becerisine dayalı teknolojilerden de faydalanabilirler. Sonuç olarak ev deneylerine yönelik tutumlarının olumlu yönde gelişeceğini düşünüyoruz.

Zayıf yönlerinin ise; materyallere erişimin zor olması, hazırlanmasının zaman alıcı ve zor olması, velilerin yeterli desteği sağlamaması, maddi imkânsızlıklar, klasik ödevlerden üslup olarak farklı olması, deneylerin şekil ve içeriklerinin yetersizliği nedeniyle anlaşılammaması olarak sıralanabilir.

Günümüzde dijitalleşmenin getirdiği yenilikler insanları el becerilerinden mahrum bırakmaktadır. Ayrıca klasik ödev ve deney yöntemleri bilişsel alanda bazı noktaların öğretiminde yetersiz kalmaktadır. Bu nedenler her iki yöntemin bütünleştirilmesini gerektirmektedir. Öte yandan eğitim müfredatlarının içerik yoğunluğu sınıflarda deney yapmayı zorlaştırmaktadır. Öğretmenler okullarda deney yapmayı ihmal etmekte ve klasik ödevlerle konuları pekiştirmeye çalışmaktadır. Bu yöntemin öğretimde son derece

yetersiz olduğunu söyleyebiliriz. Bu nedenle ev deneylerinin öğretim sürecinde düzenli olarak kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz. Buna göre öğretmen adaylarına farklı yöntem, teknik ve ölçme araçlarını kullanmaları öğretilmesi gerekecektir. Öğretmenlere ve öğretmen adaylarına ev deneyleri hazırlama, uygulama ve değerlendirme konusunda eğitim verilebilir. Ayrıca öğrencilerin ev ortamında deney yapmalarına izin verilmeli ve uygulama sırasında veriler ve yaptıkları hatalar raporlanmalıdır. Öğretmenler ev deneyleri yaparken süreç içerisinde ölçme ve değerlendirme yapabilir. Ev deneyleri ile öğrenciler kendi yeteneklerini değerlendirebilir ve arkadaşlarıyla karşılaştırabilirler. Ev deneyleri hakkında bilgiler bilişim teknolojileriyle bütünleşik bir şekilde kullanılabilir. Böylece bilgisayar teknolojilerinin ve gerçek deney ortamlarının üstün yönleri aynı anda değerlendirilebilir. Ev deneyleri eğitimdeki diğer derslerde de kullanılabilir. Eğitimin bu yönde ilerlemesinin daha yararlı olacağına inanıyoruz.

Kaynakça

- Abenes, F. M., & Caballes, D. G. (2020). Misconceptions of science teachers in evolution. *Biometrics and Bioinformatics*, 12(2), 31-38.
- Asa, A., & Çalış, S. (2024). Uzaktan eğitimde basit malzemelerle yapılan ev deneylerinin bilimsel süreç becerilerine ve öğrenme motivasyonuna etkisi: Işık ünitesi. *Milli Eğitim Dergisi*, 53(241), 297-330. doi:10.37669/milliegitim.1210023
- Ayas, A., Karataş, F. Ö., Ünal, S., & Çalık, M. (2001). Gazlar konusuyla ilgili bilgisayar yazılımlarının yeterliliklerinin araştırılması ve örnek bir yazılım geliştirilmesi. *Yeni Binyılın Başında Türkiye’de Fen Bilimleri Eğitimi Sempozyumu* (s. 221-227). Maltepe Üniv.
- Baydere, F. K., & Çakır, Ç. Ş. (2019). Bilimsel süreç becerilerine dayalı laboratuvar uygulamalarının öğretmen adaylarının bilimsel süreç becerileri öz yeterliliklerine etkisi. *Online Science Education Journal*, 4(2), 117-130.
- Champbell, N. A., & Reece, J. B. (2005). Animal form and function. *Biology* (7 b., s. 867-897). içinde Pearson & Benjamin Cumming.
- Dennison, C. (1999). *Proteinleri Saflaştırma Rehberi*. (M. Oktay, Çev.) İstanbul: Aktif Yayınevi.
- Efe, H., Oral, B., Efe, R., & Ön, M. (2011). Fotosentez Ünitesinin Bilgisayar Simülasyonlarıyla Desteklenen İşbirlikli Öğretim Yöntemiyle Öğretiminin Öğrenci Erişi ve Biyoloji Dersine Yönelik Tutuma Etkisi. *Necatibey Eğitim Fakültesi Elektronik Fen ve Matematik Eğitimi Dergisi*, 5(1), 313-329.

- Efe, N. (2000). *Genel biyoloji laboratuvarı*. Erzurum: Bakanlar Media.
- Engin, A. O., Tösten, R., & Kaya, M. D. (2010). Bilgisayar destekli eğitim. *Kafkas Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitü Dergisi*, 1(5), 69-80.
- Ertepinar, H., Demircioğlu, H., Geban , Ö., & Yavuz, D. (1998). Benzeşme ve bilgisayarlı öğretimin mol kavramını anlamaya etkisi. *III. Ulusal Fen Bilimleri Eğitimi Sempozyumu Bildirileri*, (s. 173-175). Trabzon: K.T.Ü. Fatih Eğitim Fakültesi.
- Gilbert, I. K., Osborne, R. I., & Fensham, P. I. (1982). Children's science and its consequences for teaching. *Science Education*, 66, 623-633.
- Kaçar, S., Yayla, Z., & Türkoğuz, S. (2021). Fen bilgisi öğretmen adaylarının laboratuvar güvenlik önlemlerine ilişkin bilgi düzeyleri. *Ihlara Eğitim Araştırmaları Dergisi*, 6(1), 98–113.
- Kavlak, E. E., & Birhanlı, A. (2023). Fen öğretiminde yenilikçi bir yöntem olarak sanal laboratuvarların kullanımı. *International Anatolia Academic Online Journal Social Sciences Journal*, 9(2), 38-51.
- Köse, S., Ayas, A., & Taş, E. (2003). Bilgisayar destekli öğretimin kavram yanlışları üzerine etkisi: Fotosentez. *Pamukkale Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 2(14), 106-112.
- Mintzes, J. J., Wandersee, J. H., & Novak, J. D. (2001). Assessing understanding in biology. *Journal of Biological Education*, 35(3), 118-124. doi:10.1080/00219266.2001.9655759
- Özdemir, G. &, Özdemir, G., & Ünal, İ. (2025). Fen eğitiminde sanal laboratuvar kullanımının öğrencilerin akademik

başarılarına etkisi: Meta-analiz çalışması. *Uluslararası Eğitim Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 11(1), 66-86.

Paşa, S., & Azbay, Ş. N. (2022). Salgın döneminde ortaokul öğrencilerinin saf madde ve karışımlar ünitesindeki etkinliklerin ev ortamında uygulanmasına yönelik görüşleri. *Türkiye Kimya Derneği Dergisi Kısım C: Kimya Eğitimi*, 7(1), 1-22.

Sanders, M. (1993). Erroneous ideas about respiration: The teacher factor. *Journal of Research in Science Teaching*, 30(8), 919-934.

Seydioğlu, E., & Barış, N. (2021). Bilimsel süreç becerileri uygulama örneği: Baloncuk araştırma laboratuvarı. *Anadolu Öğretmen Dergisi*, 5(1), 207-225. doi:10.35346/aod.885853

Şahin, T. Y., & Yıldırım, S. (1999). *Öğretim teknolojileri ve materyal geliştirme*. Ankara: Anı Yayıncılık.

Şeref, C., & Akbulut, H. İ. (2024: 2026). Türkiye’de eğitim alanında sanal laboratuvar ile ilgili yapılan lisansüstü tezlerin içerik analizi: 2003-2023. *Dokuz Eylül Üniversitesi Buca Eğitim Fakültesi Dergisi*(61), 2017-2039.

Teke, H., & Çetin, D. (2024). Fen bilimleri eğitiminde laboratuvar güvenliğiyle ilgili araştırmaların incelenmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Buca Eğitim Fakültesi Dergisi*(62), 2883-2903.

Tekkaya, C. (2002). Biyoloji Kavramalarının Anlaşılmasında Kavram Yanılgısı Etmeni. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 23, 259-266.

Tekkaya, C., & Balcı, S. (2003). Öğrencilerin fotosentez ve bitkilerde solunum konularındaki kavram yanılgılarının saptanması. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 24,101-107.

- Tekkaya, C., apa, Y., & Yılmaz, . (2000). Biyoloji ğretmen adaylarının genel biyoloji konularındaki kavram yanlışları. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakóltesi Dergisi*, 18(18), 140-147.
- Yip, D. Y. (1998). Teachers' misconceptions of the circulatory system. *Journal of Biological Education*, 32(3), 207-215.
- Zorlu, Y., & Zorlu, F. (2021). Investigation of prospective science teachers' understandings on ergastic substances with the semantic mappings. *International Journal of Psychology and Educational Studies*, 8(1), 86-98.

GEÇİCİ KAPAK

*Kapak tasarımı
devam ediyor.*