

BİDGE Yayınları

Yaşam Bilimleri Alanında Akademik Araştırma ve Derlemeler

Editör: Doç.Dr. Nurşen ÇÖRDÜK

ISBN: 978-625-6488-95-3

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2023

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

Yaşam bilimleri, biyoloji, tıp, ekoloji, biyokimya, genetik, farmakoloji ve diğer ilgili alanları kapsayan geniş bir disiplinler arası alandır. Bu disiplinler arası alan, insan sağlığının iyileştirilmesi, çevresel sürdürülebilirlik ve temel biyolojik süreçlerin anlaşılması gibi önemli konularda katkıda bulunmaktadır. Bu alanda sürekli olarak birçok önemli gelişme yaşanmaktadır. Bu gelişmeler, teknolojik ilerlemeler, araştırma yöntemlerindeki yenilikler ve bilimsel keşiflerle birlikte ortaya çıkmaktadır.

Bu kitap, yaşam bilimlerini kapsayan önemli konuları detaylı bir şekilde ele alarak okuyucularına kapsamlı bir bakış sunmayı hedeflemektedir. Alanında uzman akademisyenler tarafından yazılan bölümler, temel bilgiyi sunmanın yanı sıra güncel araştırmalara da değinmektedir. Yazarlarımızın deneyimleri ve bilgileri, bu eserin zenginleşmesine ve okuyuculara daha kapsamlı bir içerik sunulmasına önemli katkı sağlamıştır.

Toplam 7 bölümden oluşan bu kitap, biyoloji, ekoloji ve diğer yaşam bilimleri alanlarına giriş yapmak isteyen herkes için bir rehber niteliği taşımaktadır. Kitabın hazırlanmasında emeği geçen herkese teşekkürlerimi sunarım.

Editör

Doç.Dr. Nurşen ÇÖRDÜK

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	3
İÇİNDEKİLER	4
Antioksidanlar	6
Leyla ERCAN	6
Isı Şok Proteinlerine Genel Bir Bakış	67
Özge TEMİZ	67
<i>Oreochromis niloticus</i> 'da Çinko Oksit Nanopartikül Maruziyetinde Oksidatif Hasarın Belirlenmesi	84
Özge TEMİZ	84
Bitkilerde Gen Transfer Metotları	93
Şeyda POLATCI	93
Ekrem BÖLÜKBAŞI	93

Enerjiye Yeşil, Sağlığa Mavi Dokunuş: Alglerin Geleceği	
Şekillendirme Gücü.....	118
Elif TEZEL ERSANLI.....	118
Cem Cüneyt ERSANLI.....	118
Dna Metilasyonu ve Obezite.....	138
Binnur BAĞCI.....	138
D Vitamini ve Kansere Koruyucu Etkisi.....	167
Elif Ebru ALKAN.....	167
Bazı Bitkilerin Petiyollerinde Maden Stresine Bağlı Olarak	
Görülen Anatomik ve Mikromorfolojik Değişimler.....	174
Deniz YAPAR.....	174
Öznur ERGEN AKÇİN.....	174

BÖLÜM I

Antioksidanlar

Leyla ERCAN¹

Giriş

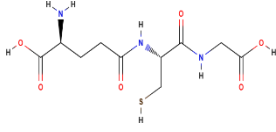
Oksidasyonu engelleyerek vücudu çeşitli reaktif türlerin neden olduğu oksidatif hasardan koruyan antioksidanlar, sağlıktan gıdaya, kozmetik ürünlere ve endüstriye kadar pek çok alanda kullanılmaktadır. Günümüzde pek çok hastalığa sebep olduğu düşünülen reaktif türlerin neden olduğu zararları yok eden antioksidan moleküller ve bunların sağlığa olan diğer faydalı etkileri araştırılmaktadır. Bunların yanı sıra oksidasyonu engelleyerek otooksidasyonu geciktiren veya engelleyen özellikleri ile antioksidan moleküllerin gıda ürünlerinde ekşime, kokuşma ve bozunmayı geciktirerek gıda raf ömrü üzerine olumlu etkileri araştırılan popüler konular arasındadır.

¹ Dr., Bölüm, Fakülte, Mardin Artuklu Üniversitesi, ilçe, il, ülke ORCID ID, leylaercan@artuklu.edu.tr

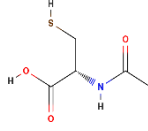
Bu bölümde serbest radikallerin zararları, antioksidanların etkileri, sınıflandırılmaları insan vücudundaki antioksidan savunma sisteminden başlayarak beslenme yoluyla antioksidan sisteme katkıda bulunan doğal antioksidan takviyelerin yanı sıra yapay antioksidanlardan bahsedilmiştir. Farklı antioksidan moleküllerin farklı etkileri ve özellikleri hakkında genel olarak bilgi verilmiştir. Antioksidan özellikte bileşikleri bünyesinde bolca barındıran doğal gıda ürünleri ve antioksidan bileşiklerden bazıları Şekil 1'de verilmiştir.



(a)



Glutatyon



Asetil sistein



Likopen

b)

Şekil 1. Antioksidan özellikte bileşenler barındıran bazı gıda maddeleri(a) ve bazı antioksidan bileşikler(b)

Günümüzde hızlı ve yoğun yaşam tarzının sebep olduğu sağlıksız beslenme koşulları, sanayileşme ile birlikte gelişen teknoloji, doğadan ve doğal olandan uzaklaşıp daha hareketsiz bir yaşamın benimsenmesi, daha ucuz ve daha verimli tarım ürünleri üretmek ve çeşitli zararlılardan korunmak için kullanılan pestisit ve insektisitlerin aşırı kullanımı, paketli hazır gıdaların tüketiminin artması gibi nedenler hem doğada hem de canlılarda denge halinde çalışan çeşitli sistemlerin bozulmasına sebep olabilmektedir. Bu etkenler canlılığın devamı için elzem olan hava, su, toprak gibi sistemlerde kirliliği meydana getirmesi ve sera gazı salınımı gibi nedenlerden dolayı atmosferi olumsuz etkilemesinin yanı sıra ekosistemde canlılar arasındaki döngü kadar canlı vücudunda birbiri ile dengede çalışan sistemleri de olumsuz etkilemektedir. Birbiri ile bir düzen içinde olan bu sistemlerden biri de serbest radikal ve oksidan üretimi ile antioksidan savunma sistemleri arasında var olan dengedir. Metabolizmada oksidatif fosforilasyon sırasında sürekli bir serbest radikal üretimi mevcuttur. Bu reaktif türler organizmada az miktarda oluştuğunda fagositoz aracılığıyla enfeksiyonlara karşı savunma, sitotoksik lenfositler ve makrofajlar tarafından kanser hücrelerini öldürme, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, mitokondride ATP üretimi gibi bazı yararlı fonksiyonlara sahiptirler. Ayrıca nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, intrasellüler depolardan Ca'nın salınımı, tirozin kinaz aktivasyonu, bazı sitokinler ve büyüme faktörü sinyallerinin aktivasyonu gibi önemli rolleri olduğundan bahsedilebilir (Karabulut & Gülay, 2016). Bunların dışında reaktif oksijen türleri (ROT) gen transkripsiyonu

gibi yaşamsal faaliyetlerde kullanıldığı gibi NO önemli bir nörotransmitter madde olarak hareket edebildiği gibi süperoksit ve H₂O₂ ise haberci moleküller gibi hareket edebilir (Devasagayam & ark., 2004; Dröge, 2002; Fang, Yang & Wu, 2002; Karabulu & Gülay, 2016; Lander, 1997; Schreck & Baeuerle, 1991; Valko & ark., 2007). Fakat serbest radikallerin çeşitli faktörlerle üretiminin artması ve antioksidan savunmanın yetersiz kalması durumunda son derece reaktif olan serbest radikaller hayati önemi olan pek çok bileşene zarar vererek çeşitli rahatsızlıkların oluşmasına neden olabirler. Ayrıca ROT'un lipitler, nükleik asitler, proteinler ve karbonhidratlar gibi birçok biyomoleküllerde oksidatif hasara neden olup yaşlanmaya, kansere, immün yetmezlik sendromu, kalp hastalığı, felç, damar sertliği, diyabet ve kanser dahil 100'den fazla hastalıkta rol oynadığı bilinmektedir (Aruoma, 1994; Duh, 1998; Gulcin, 2020; Tanizawa & ark., 1992).

Serbest Radikaller ve Reaktif Türler

Serbest radikaller değerlik kabuğunda veya son yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulunan ve bu yüzden birbirini zincir halinde takip eden reaksiyonlara sebep olabilen son derece aktif atom veya moleküllerdir (Lobo & ark., 2010). Serbest radikallerin eşleşmemiş bu elektronları onları son derece kararsız ve kısa ömürlü yaptığı gibi son derece aktif olmasına neden olur (Phaniendra, Jestadi & Periyasamy, 2015). Bu aktivite sonucu her bir adımın bir diğerini tetikleyerek yeni bir serbest radikalın oluştuğu birbirini takip eden ve hızlı gerçekleşen istenmeyen zincir reaksiyonlarına sebep olurlar (Halliwell, 2007; Wu, Kosten & Zhang, 2013). Serbest radikal yapısında olmayan ancak vücutta kolayca serbest radikal reaksiyonlarına yol açabilen reaktif türler olarak adlandırılan oksidanlarda vardır (Genestra, 2007). Bunlar oksijenden türeyen Reaktif Oksijen Türleri (ROT) ve nitrojenden türeyen Reaktif Nitrojen Türleri (RNT) olarak sınıflandırılabilir (Santo, Zhu & Li, 2016a).

Tablo1. Reaktif oksijen ve Reaktif nitrojen türleri

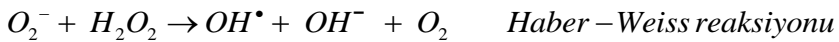
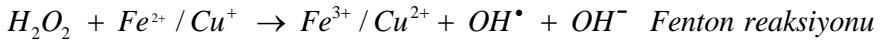
Reaktif Oksijen Türleri (ROT)		Reaktif Nitrojen Türleri (RNT)	
Serbest Radikaller (SR)	Radikalik Olmayanlar	Serbest Radikaller (SR)	Radikalik Olmayanlar
O ₂ ^{•-} (Süperoksit radikali)	H ₂ O ₂ (Hidrojen peroksit)	NO [•] (Nitrik oksit)	N ₂ O ₃ (Dinitrojen trioksit)
RO [•] (Alkoksil radikali)	ROOH (Organik peroksit)	NO ₂ [•] (Nitrojen dioksit)	HNO ₂ (Nitröz asit)
OH [•] (Hidroksil radikali)	IO ₂ (Singlet oksijeni)		ONOO ⁻ (Peroksinitrit)
ROO [•] (Peroksil radikali)	O ₃ (Ozon)		NO ⁻ (Nitroksil anyonu)
LOO [•] (Lipit peroksil)	HOCl (Hipokloröz)		NO ⁺ (Nitrosil katyonu)
HO ₂ [•] (Hidroperoksil)	LOOH (Lipid peroksit)		N ₂ O ₄ (Dinitrojen tetraoksit)
LO [•] (Lipid alkoksil radikali)	HOBr (Hipobromöz)		ONOOH (Peroksinitröz asit)
			NO ₂ Cl (Nitril klorid)
			ROONO (Alkil peroksinitrit)

ROT ve RNT oluşumu enzimatik veya enzimatik olmayan bir takım reaksiyonlarda oksijenin eksik indirgenmesi sonucu meydana gelebilir. Enzimatik reaksiyonlar; solunum zinciri esnasında meydana gelen reaksiyonlarda, prostaglandin sentezi, fagositoz ve sitokrom P450 sistemi ile ilgili reaksiyonları içerir (Pham-Huy, He & Pham-Huy, 2008).

Süperoksit, pek çok ROT'un ana öncüsüdür. İki atomlu oksijen molekülüne tek bir elektron transfer eden reaksiyonlar sonucu oluşur (Santo, Zhu & Li, 2016b). Biyolojik sistemlerde süperoksit üretimi, çoğunlukla mitokondrielerde gerçekleşir. Mitokondrideki reaksiyonlar sırasında sızan elektronlar oksijenle etkileşime girerek süperoksit radikalleri üretir, mitokondrideki oksijen moleküllerinin

yaklaşık %1-3'ü süperoksida dönüştürülür (Benzi & ark., 1992; Brookes & ark., 2002; Valko & ark., 2004). Ayrıca toksik bileşiklerin detoksifikasyonunu sağlayan sitokrom P450' nin oksidasyon ve hidroksilasyon reaksiyonları sırasında elektronlar oksijen moleküllerine aktarılabilir ve süperoksit radikalleri $O_2^{\cdot-}$ oluşturulabilir (Butler & Hoey, 1993; Valko & ark., 2004). Sitokrom oksidazda, elektron taşıma zincirinde nikotinamid adenin dinükleotidi (NADH) ve flavin adenin dinükleotid ($FADH_2$)'i oksitlemek için oksijen kullanımı sırasında yan ürün olarak süperoksit radikalleri oluşturabilir. Yine ksantin oksidaz pürinlerin hidroksilasyonunu (Borges, Fernandes & Roleira, 2002; Harrison, 2002; Valko & ark., 2004), hipoksantin ve ksantin ürik aside reaksiyonunu katalize eder. Bu reaksiyonlarda moleküler oksijen indirgenir ve süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit oluşur (Moriwaki, Yamamoto & Higashino, 1999; Thannickal & Fanburg, 2000; Valko & ark., 2004).

Solunumun bir yan ürünü olan hidrojen peroksit, özellikle peroksizomlarda meydana gelen kimyasal reaksiyonlar esnasında oluşur. Elektron taşıma zincirinde oluşan süperoksitin dismutasyonu ile daha az zararlı olan hidrojen peroksit oluşur (Santo & ark., 2016a). Hidrojen peroksit, fazlası hücrelere zarar verebilecek önemli bir reaktif türdür. Çünkü hidrojen peroksitin fazlası daha reaktif ROT moleküllerinin üretiminde rol oynar (Kumar & Pandey, 2015). En önemlisi, hidrojen peroksit, metal iyonları (Fe^{2+} veya Cu^+) tarafından katalizlenen ve Fenton reaksiyonu olarak bilinen reaksiyonlarla hidroksil radikali (OH^{\bullet}) oluşturur (Lipinski, 2011; Mishra, Kumar & Pandey, 2013). Yine benzer şekilde hidrojen peroksit süperoksit radikalleri ile Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidroksil radikali oluşturur (Aslankoç & ark., 2019).



Hidroksil radikali biyolojik olarak en aktif ve en zararlı serbest radikaldir. Hidroksil radikali, nükleik asitler, lipitler ve amino asitler

dahil bütün makromoleküllere zarar verebilir. Hidroksil radikali, yaklaşık 10^{-9} - 10^{-10} saniyelik çok kısa bir *in vivo* yarı ömre sahiptir. Bu da hidroksil radikalini organizma için çok tehlikeli bir reaktif tür yapar (Cheeseman & Slater, 1993; Phaniendra & ark., 2015; Santo & ark., 2016a).

Serbest Radikal Kaynakları

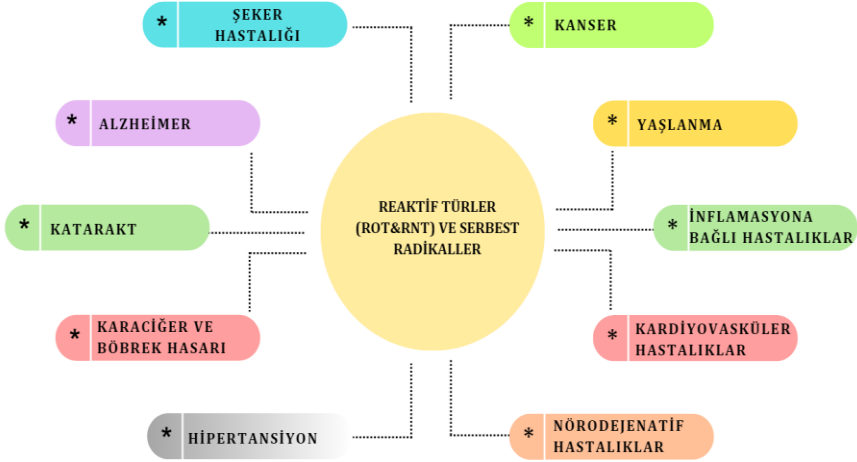
Reaktif türlere neden olan etkenleri; organizmanın yaşamını sürdürmesi için gerekli olan reaksiyonları kapsayan metabolizma faaliyetleri sırasında gerçekleşen iç kaynaklar olarak ve organizmanın yaşadığı ortamdan kaynaklanan radyasyon, UV ışınları, hava kirliliği, gürültü, sanayileşme gibi etkenleri kapsayan çevresel faktörler ya da dış kaynaklar olarak sınıflandırabiliriz (Phaniendra & ark., 2015).

Tablo 2. Serbest Radikal Kaynakları

Dış Kaynaklar	İç Kaynaklar
UV ışınları	Stress
Radyasyon	Anksiyete
Hava Kirliliği	Mitokondrideki oksidatif reaksiyonlar
Gürültü	Peroksizomlar
Sanayileşme	Endoplazmik Retikulum
Ozon	Fagositik hücreler
Sigara Dumanı	Sitokrom oksidaz
Alkol	Sitokrom P450
Ağır Metaller	Ksantin oksidaz
Endüstriyel çözücüler	
Pestisitler	
Aşırı egzersiz	
İlaçlar	

Serbest Radikallerin Zararları

Serbest radikaller ve reaktif türler oksidatif hasara neden olarak sayısız pek çok hastalığın gelişiminde rol almaktadır. Bunlardan bazıları aşağıda (Şekil 2) verilmiştir.

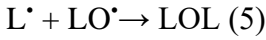
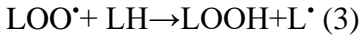
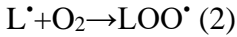
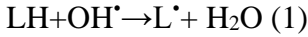


Şekil 2. Reaktif Türlerin neden olduğu hastalıklar

Serbest Radikaller ve Reaktif Türlerin Gıdalar Üzerine Etkileri

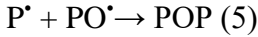
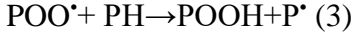
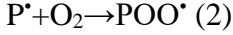
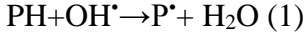
Gıda kalitesinin bozulmasında en önemli etkenlerden biri lipid oksidasyonudur. Reaktif türlerin neden olduğu oksidatif bozulma, gıdaların besleyici değerini olumsuz yönde etkilediği gibi tatta acılık, renk ve dokusunda değişiklik meydana getirip raf ömrünü kısaltarak ekonomik kayıplara neden olduğu gibi sağlığa zararlı bileşiklerin oluşumuna da neden olmaktadır (Chaiyasit & ark., 2007). Yağların oksidasyon hızı doymamışlık derecesine bağlı olarak içerdiği çift bağ sayısı arttıkça artar. Yağlar ısı, ışık veya metal iyonlarına maruz kaldıkları zaman çift bağdaki hidrojen atomununun oksidasyonu ile serbest radikal reaksiyonlarının ilki gerçekleşir ve serbest radikal veya alkil radikali oluşur. Oluşan bu serbest radikaller oksijen veya başka yağ asitleri ile reaksiyona

girerek lipit peroksil radikali (LOO[•]) ve lipid peroksitler (LOOH) oluşturur (Ahmed & ark., 2016; Kubow, 1992). Bu oksidasyon ürünleri kararlı değildir ve aldehit, keton ve alkoller gibi karbonil bileşiklerine ayrılır (Ahmed & ark., 2016; Tirosh, Shpaizer & Kanner, 2015). Yağlara özgü acılaşmış koku ve lezzeti oluşturan aldehit, keton, hidrokarbon ve epoksi asitler gibi oksidasyon ürünleri hidroperoksitlerin parçalanması reaksiyonunun son basamağını oluşturur (Can, 2019; Kıralan & Bayrak, 2005). Yağların oksidasyon ürünleri mutajenik, kanserojen ve sitotoksik özelliklere sahip olduğu için insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri bulunan ürünlerdir (Ahmed & ark., 2016; Keller & ark., 2015).



Dengeli beslenmenin önemli bir parçası olan et ve et ürünlerinin depolanması ve işlenmesini sınırlayan faktörler arasında protein ve lipid oksidasyonu da bulunur. Reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden olan tüm reaksiyonlar protein oksidasyonuna yol açabilir (Bastioğlu, Serdaroglu & Nacak, 2016; Berlett & Stadtman, 1997). Proteinler üzerinde meydana gelen oksidatif hasar birbirini takip eden zincir reaksiyonları şeklinde gerçekleşmektedir. İlk olarak reaktif oksijen türleri amino asidin α karbonundan bir H atomunu kopararak karbon merkezli radikalın oluşumuna neden olur ve bu radikal, oksijen varlığında hızlıca peroksit radikaline dönüşür. Peroksit radikalleri ise başka bir molekülden hidrojen atomu alarak protein hidroperoksitlerini oluştururlar. Son olarak protein hidroperoksit radikallerinin parçalanması ile karbonil türevi bileşikler oluşur (Ergezer & ark., 2016; Stadtman & Levine, 2003). Protein oksidasyonuna en hassas gruplar metiyonin, sistein, lizin, treonin ve arjinin aminoasitleri olup okside olmaları proteinlerin

biyolojik değerini ve sindirilebilirliğini azaltmaktadır (Ergezer & ark., 2016).



Proteinlerin aminoasit bileşimleri ve üç boyutlu yapısı protein oksidasyonu üzerinde etkilidir. (Ergezer & ark., 2016; Stadtman & Levine, 2003). Ayrıca protein oksidasyonu; etin türü, yağ asidi miktarı ve içeriği, sıcaklık, pH ve ortamda bulunan katalizörden etkilenmektedir (Bastıoğlu & ark., 2016; Estévez, 2011). Isıl işlem et ve et ürünlerinde protein oksidasyonunu etkilediği gibi proteinlerde yapısal değişiklikler oluşturarak biyolojik değerinde kayıplara da neden olur. Proteinlerin oksidasyonunu önlemede antioksidan moleküllerin oksidasyonu önleyici katkısı vardır. Biberiye, adaçayı, üzüm çekirdeği, karanfil tomurcuğu ve kuşburnu yağı gibi bitkisel kökenli doğal antioksidan kullanımının et ürünlerinin protein oksidasyonunu yavaşlatarak raf ömrünü uzatmada etkili olabileceği bildirilmiştir (Bastıoğlu & ark., 2016; Estévez & Cava, 2006; Estévez, Ventanas & Cava, 2006; Ganhão, Morcuende & Estévez, 2010; Shi & ark., 2014).

Gıdalarda karbonhidratların oksidasyonu indirgen şekerler ve proteinlerin serbest amino grupları arasında meydana gelen Maillard reaksiyonuyla, peroksidaz veya katalaz gibi enzimlerin etkisiyle, karoten vb. doğal pigmentlerin okside olmasıyla, yüksek ısı maruziyeti nedeniyle oksidasyonun hızlanması, metal iyonları ve mikrobiyolojik etkenlerin varlığıyla meydana gelerek renk, koku ve tatta bozulmaya neden olmaktadır (Çakmakçı & Gökalp, 1992).

Oksidatif Stres

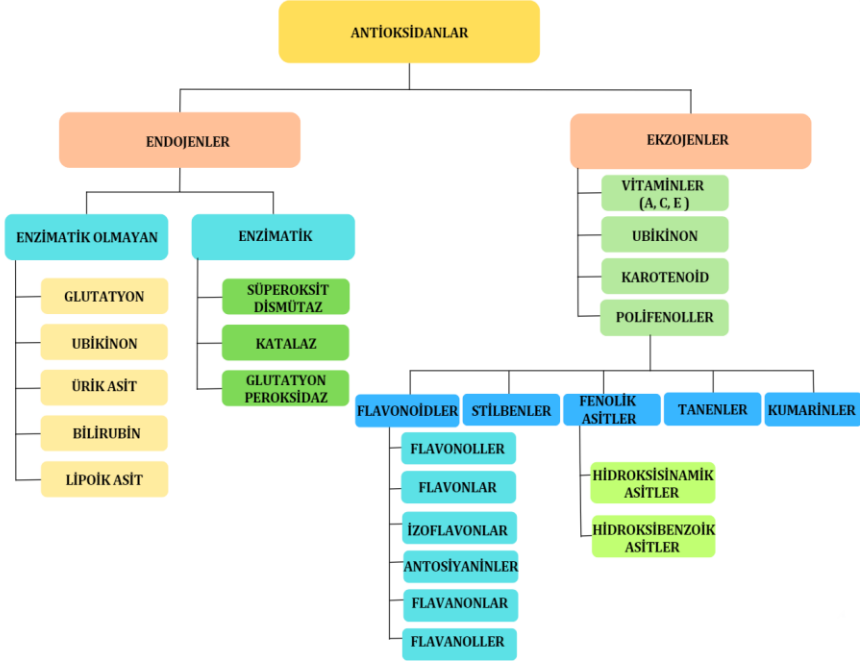
Canlıların fizyolojik sürecinin bir parçası olarak serbest radikaller hücresele koşullarda hücrenin normal işlevleri sırasında üretilir (Jiao & ark., 2017; Valko & ark., 2007). Az miktarda üretildiklerinde vücutta gerçekleşen pek çok işlev için yararlı olabildikleri halde aşırı miktarlarda üretildiklerinde hayati önemi olan bileşiklere saldırımları nedeniyle toksik bileşikler olarak da işlev görürler (Pham-Huy & ark., 2008). Serbest radikallerin çeşitli sebeplerle aşırı üretimi karşısında antioksidan savunmanın yetersiz kaldığı durumlarda veya kendiliğinden antioksidan savunmada meydana gelen aksaklık nedeniyle antioksidan mevcudiyetinin yetersiz kaldığı durumlarda vücutta serbest radikallerin birikmesi “oksidatif stres” olarak da bilinen antioksidan –oksidan dengesizliğine yol açar. Bunun sonucu olarak serbest radikallerin hayati önemi olan moleküllere saldırmasıyla oksidatif hasar oluşur (Simioni & ark., 2018). Oksidatif stres geçici hastalıklardan veya ilaçlardan kaynaklanan ve sonrasında hücrelerin normale döndüğü akut oksidatif stres ve kalp hastalığı, astım, otoimmün hastalıklar, alzheimer ve gastrointestinal hastalıklar gibi yaygın dejeneratif hastalıklardan sorumlu olan kronik oksidatif stres olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir (Lushchak, 2014; Sies, 2015; Wojtunik-Kulesza & ark., 2016).

Antioksidanlar

Antioksidanlar, serbest radikallerin neden olduğu oksidasyon reaksiyonlarını ve oksidatif stresi önleyebilen veya geciktirebilen moleküllerdir (Halliwell, 1990; Ramos-Tovar & Muriel, 2020). Canlılar serbest radikallerin zararlarını önlemek ve aynı zamanda serbest radikal miktarını dengelemek için vücut dokularında antioksidan savunma sistemlerine (endojen antioksidanlar) sahiptir (Ramos-Tovar & Muriel, 2020). Antioksidan savunma sistemlerinin yanısıra beslenme yoluyla da vücut dışından antioksidan (ekzojen antioksidanlar) alırlar.

Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidanlar sınıflandırılması Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. Endojen ve Ekzojen antioksidanların sınıflandırılması

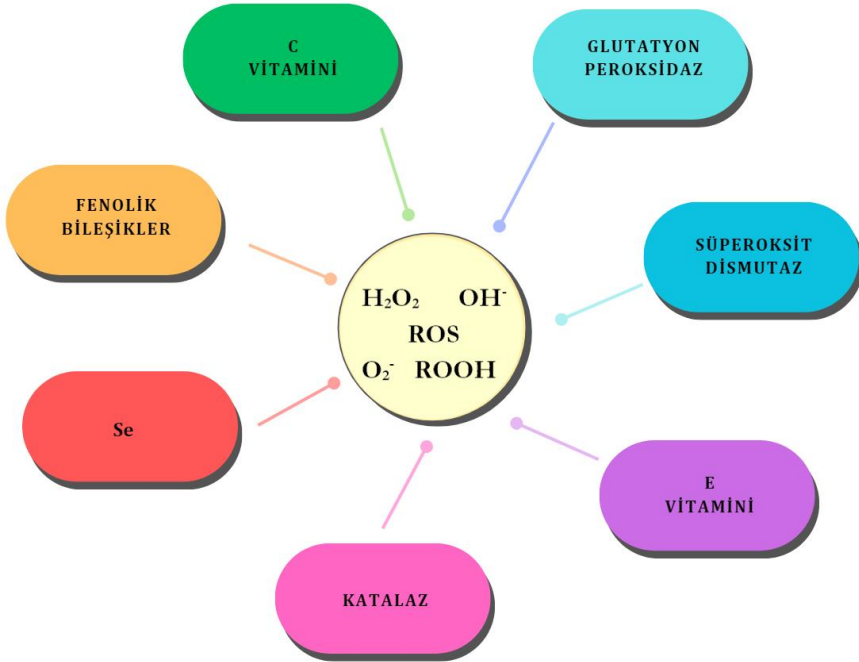
Antioksidanlar serbest radikallere etki tarzları, doğal veya yapay oluşları, kimyasal yapıları, endojen veya diyetle alınabilmeleri, enzimatik reaksiyonları katalizleyebilme yetenekleri, suda ve yağda çözünebilmeleri gibi farklı özellikleri bakımından pek çok gruba kategorize edilebilirler (Simioni & ark., 2018).

Antioksidanlar Moleküller

Antioksidanlar; doğal antioksidanlar ve sentetik antioksidanlar olmak üzere iki kısımda incelenir.

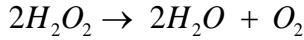
Doğal Antioksidanlar

Kaynaklarına göre doğal antioksidanlar; endojen ve eksojen olarak ikiye ayrılırlar. Endojen antioksidanlar (süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidad vb.) vücudun antioksidan savunma için kullandığı enzimatik veya enzimatik olmayan antioksidanlardan (Koenzim Q10, glutatyon, ürik asit, melatonin, lipoik asit, bilirubin vb.) oluşur (Kebede & Admassu, 2019). Enzimatik antioksidanlar optimum aktivite için selenyum, demir, bakır, çinko, mangan gibi kofaktörlere ihtiyaç duyarlar (Kebede & Admassu, 2019). Örneğin süperoksidin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dismutasyonunu katalize eden Süperoksit dismutazlar (SOD'ler), aktif bölgelerinde bulunan metal iyonuna bağlı olarak bakır, çinko, mangan ve demir süperoksit dismutaz (Cu-Zn-SOD (SOD 1), Mn-SOD (SOD 2) ve Fe-SOD (SOD 3) olarak üçe ayrılabilir.



Şekil 4. Reaktif türlere karşı koruyucu etkiye sahip antioksidanlar

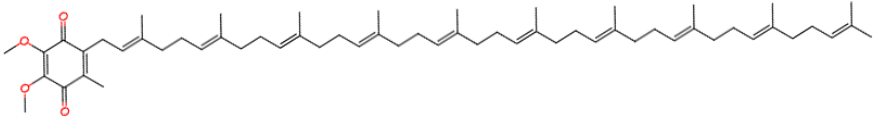
Çoğunlukla peroksizomlarda bulunan katalaz, hidrojen peroksitin su ve moleküler oksijene ayrışmasını kataliz eder ve hidrojen peroksiti elimine ederek Fenton reaksiyonu için substrat olan hidrojen peroksitin birikmesini de engeller (Santo & ark., 2016a). Dört alt birime sahip olan katalaz kofaktör olarak demir veya mangan kullanır (Ighodaro & Akinloye, 2018). Ayrıca polipeptit alt birimleri ferriprotoporfirin içerir (Ighodaro & Akinloye, 2018; Surai, 2006).



Oksidatif strese karşı hücreyi koruyan diğer antioksidan enzim olan Glutasyon peroksidaz (GPx) indirgeyici olarak GSH kullanarak hidrojen peroksiti suya parçalar ve aktivitesi için çoğunlukla selenyuma ihtiyaç duyar. Reaksiyon sırasında glutasyon (GSH), glutasyon disülfite (GSSG) oksitlenir ve glutasyon disülfid daha sonra glutasyon redüktaz tarafından tekrar glutasyona indirgenebilir (Brigelius-Flohé & Maiorino, 2013; Santo & ark., 2016a; Wu & ark., 2004). Selenyum içeren veya içermeyen hücrede farklı yerlerde bulunan sekiz çeşit GPx enzimi vardır (Aslankoç & ark., 2019; Cnubben & ark., 2001; Fattman, Schaefer & Oury, 2003). Glutasyon peroksidaz, lipid peroksidasyon sürecini inhibe ederek hücreleri oksidatif strese karşı korur (Gill & Tuteja, 2010; Ighodaro & Akinloye, 2018).

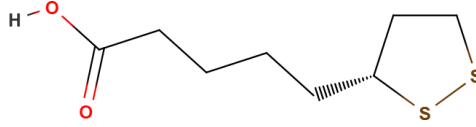
Diğer bir antioksidan molekülde bir tripeptid olan glutatyondur. Glutasyon sistein, glutamat ve glisin aminoasitlerinden oluşur (Harris & ark., 2019; Winterbourn & Hampton, 2008). Glutasyonun yapısındaki sisteinin tiyol grubu indirgeyici rol oynar ve geri dönüşümlü olarak oksitlenip indirgenebilmesi nedeniyle antioksidan özelliğe sahiptir. Hücrede glutasyon, glutasyon redüktaz enzimi tarafından indirgenmiş halde tutulur böylece oksidanlarla doğrudan reaksiyona girerek hücrede en önemli antioksidan moleküllerden biri olarak faaliyet gösterir (Hamid & ark., 2010). Glutasyon, glutasyon disülfid (GSSG) oluşturmak üzere oksitlenerek serbest radikalleri ve ROS'u temizler. Daha sonra glutasyon redüktaz tarafından glutasyon disülfitten glutasyon yeniden üretilir (Santo & ark., 2016a).

Yağda çözünen bir molekül olan ubikinon (CoQ10), ökoryatik hücrelerde başta mitokondride bulunan elektron taşıma zincirinin bir bileşenidir ve hücresel enerji üretiminde rol oynar. Hem endojen hem eksojen kaynaklı antioksidan bir moleküldür (Ercan & El, 2010). Ubikinonun benzokinon halkası ve izoprenoid zincirden oluşan vitamin benzeri bir yapısı vardır (Wei & ark., 2019). Endojen olarak sentezlenen ve diyetle alımı sınırlı olan ubikinonun indirgenmiş formu olan ubikinol vücutta antioksidan görevi gören önemli bir moleküldür (Simioni & ark., 2018). Protein ve DNA oksidasyonunun yanısıra lipit peroksidasyonunun inhibisyonunda görev alır (Littarru & Tiano, 2007; Smits & ark., 2019). Eksikliğinde hipertansiyon, nörodejeneratif hastalıklar ve kardiyovasküler hastalık gibi hastalıklar görülmektedir (González-Guardia & ark., 2015; Q. Liu & ark., 2022; Ma & ark., 2014; Yubero-Serrano & ark., 2011).



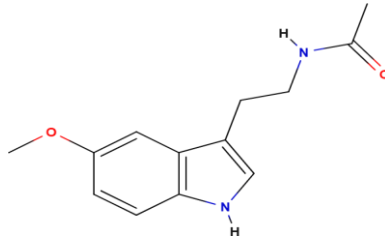
Şekil 5. Koenzim Q10 (Ubikinon-10)

Tiyol grubu içeren moleküller hücrenin antioksidan savunmasında önemli yer tutmaktadır. Önemli endojen antioksidandanlardan biri de tiyol gurubu içeren lipoik asittir. Lipoik asit piruvat ve alfa keto glutarat gibi alfa-keto asitlerin oksidatif dekarboksilasyonunu katalize eder (Kebede & Admassu, 2019; Yadav A & ark., 2016). Lipoik asit; amfifilik bir özelliğe sahiptir ve ciddi bir yan etki göstermez (Gorça & ark., 2011; Skibska & Goraca, 2015). ROS'u temizleme kabiliyetine, metal şelatlama aktivitesine, glutatyon, E ve C vitaminleri gibi antioksidanları yenileme potansiyeline sahip olan lipoik asit aynı zamanda anti-inflamatuar özellikler gösterir (Singh & Jialal, 2008; Skibska & Goraca, 2015).



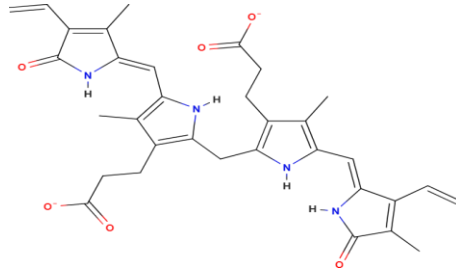
Şekil 6. Lipoik asit

Diğer antioksidanlardan farklı olarak hücre zarını kolayca geçebilen bir molekül olan melatonin, tekrarlanan indirgeme ve oksidasyona uğrama döngüsüne girmez ve bir kez okside olduktan sonra kararlı son ürün oluşturduğu için eski haline indirgenemez (Hamid & ark., 2010; Reiter, Carneiro & Oh, 1997; D. X. Tan & ark., 2000). Bu nedenle bu özelliğinden dolayı melatoninin terminal bir antioksidan olduğu düşünülür (Hamid & ark., 2010). Melatonin Parkinson ve Alzheimer hastalığı gibi merkezi sinir sistemi hastalıklarında nöroprotektif bir rol oynamasının yanısıra hafıza ve denge kontrolü ile de ilişkilidir (Emet & ark., 2016; Gunata, Parlakpınar & Acet, 2020; Kavaklı & ark., 2004; Pandi-Perumal & ark., 2008). Ayrıca melatonin; ksenobiyotik metabolizması aracılığıyla serbest radikal oluşumunu artıran bir enzim olan sitokrom P450 enziminin etkisini azaltarak serbest radikal oluşumunu azaltır (Reiter, Calvo, Karbownik, Qi & Tan, 2000; Reiter & ark., 2009; Şener, 2014). Melatonin vücutta triptofan amino asidinden ara bileşik olarak serotoninin sentezlendiği bir takım reaksiyonlarla sentezlenir. Bu sentezin hızı gün içerisinde gece-gündüz olmasına göre değişirken karanlıkta sentezi artmaktadır (Bernard & ark., 1999; Gunata & ark., 2020; Tan & ark., 2010).



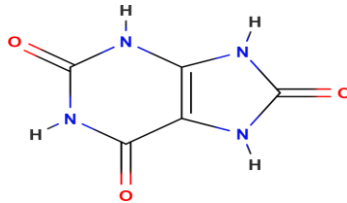
Şekil 7. Melatonin (N-Asetil-5-metoksitriptamin)

Memelilerde heme metabolizmasının son ürünü ve aynı zamanda safra pigmenti olan bilirubin (Mancuso, 2017) tetrapireol pigmenttir. Kanda glukuronik asitle konjuge (direkt bilirubin), serum albümine konjuge olmayan bağlı (indirekt bilirubin) ve konjuge-bağısız (serbest bilirubin) formlarında bulunur (Martelanc & ark., 2014; Ziberna & ark., 2016). Bilirubin, iskemi ve reperfüzyondan kaynaklanan reaktif oksijen türlerinin hasarını potansiyel olarak önleyebilen güçlü bir antioksidandır (Sundararaghavan & ark., 2018).



Şekil 8. Bilirubin

Ürik asit, insanlarda ksantin dehidrogenaz enzimi tarafından katalizlenen ve pürin nükleotid metabolizmasının son ürünüdür (Keebaugh & Thomas, 2010; Liu & ark., 2019). Ürik asit serbest radikalleri temizleyerek, ağır metalleri şelatlayarak lipid peroksidasyonunu engellediği gibi hem antioksidan hemde prooksidan özellik gösterir (Brand & ark., 1985; Kemişli & ark., 2013).

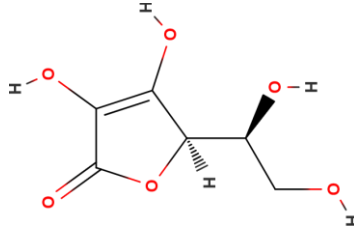


Şekil 9. Ürik asit

Eksojen antioksidanlar ise diyetle dışardan alınan ve antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda vücut için son derece önemli olan antioksidanlardır. Bunlar askorbik

asit (C vitamini), tokoferoller (E vitamini), karotenoidler, ubikinon, selenyum ve polifenollerdir (Pingitore & ark., 2015; Simioni & ark., 2018; Vassalle & ark., 2015).

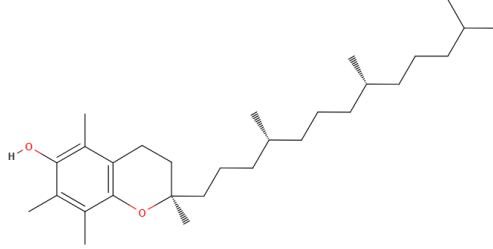
Askorbik asit (C vitamini) suda çözünen ve Akdeniz diyetinin önemli bileşenleri arasında bulunan organik bir moleküldür. Gıda endüstrisinde ve kozmetikte antioksidan ve stabilize edici özelliği nedeniyle kullanımı yaygındır (Varvara & ark., 2016). Askorbat, alkoksil, peroksil, süperoksit ve tokoferoksil radikalleriyle reaksiyona girer ve ayrıca tokoferoksil radikallerinden tokoferol rejenere etme potansiyeline sahiptir (Buettner & Jurkiewicz, 1996; Buettner & Schafer, 2003; Li, Huang & May, 2003; May & ark., 2005; Smirnoff, 2018). C vitamini kemik, deri, diş gibi vücudun bağ dokularını bir arada tutan kolajenin sentezinde görev almasının yanı sıra, E vitamininin rejenerasyonu ve demir gibi minerallerin emilmesinde ve bazı sinir ileten maddelerin ve hormonların üretilmesinde görev almaktadır (Fang, Yang & Wu, 2002; Griffiths & Lunec, 2001; Valko & Telser, 2004; Fang & ark., 2002; Griffiths & Lunec, 2001; Valko & ark., 2004). Askorbik asit Fe^{3+} ve Cu^{2+} gibi metal iyonlarını ve kinonu indirger (Njus & ark., 2020).



Şekil 10. L-Aslorbik asit

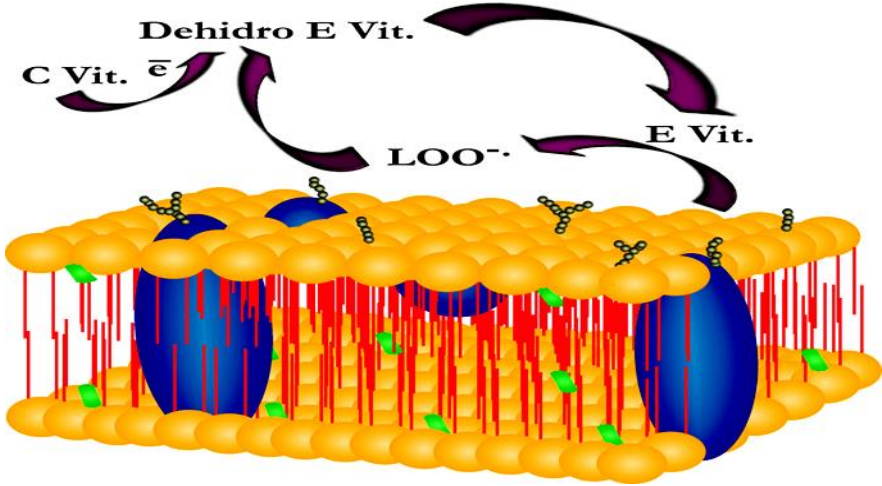
Bitkisel gıdalarda bulunan ve yağda çözünen bir vitamin olan E vitamini dört tokoferol (α -, β -, γ - ve δ - tokoferoller) ve dört tokotrienol (α -, β -, γ - ve δ -tokotrienoller) olmak üzere sekiz farklı formda bulunur (Lee & Han, 2018). Zeytin yağı, ayçiçeği yağı, soya fasulyesi, mısır yağı, hurma yağı, yulaf ve pirinç kepeğinde bulunur (Altınar, Atalay & Bilal, 2017). Diyetle en bol bulunan γ tokoferoller iken insanların dokularında E vitamininin aktif formu olan α -

tokoferol bulunur ve güçlü bir antioksidandır (Buettner, 1993; Keen & Hassan, 2016).



Şekil 11. α -Tokoferol

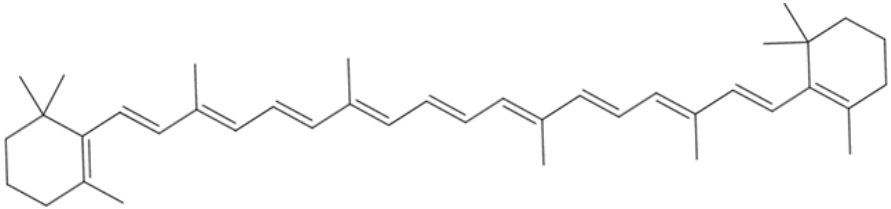
Zara bağlı bir antioksidan olan E vitamini lipid peroksidasyonuna karşı koruma sağlar. Bir hidrojeni lipid peroksit radikaline bağışlayan α -tokoferol radikale dönüşür. Oksitlenmiş α -tokoferol askorbik asit (C vitamini) veya tiyol gurubu içeren antioksidanlarla özellikle de glutasyon ile reaksiyona girer ve indirgenerek orijinal formuna döner (Buettner, 1993; Traber, 2007; Valko & ark., 2004). E vitamini ve C vitaminin bu reaksiyonları siklik bir döngü oluşturur (Valko & ark., 2004). Böylece lipid peroksidasyonu önlenmiş ve hücre membranı korunmuş olur.



Şekil 12. Hücre zarını serbest radikallere karşı korumada E vitamini ve C vitamini arasındaki döngü

Karotenoidler; bitkiler, mantarlar, bakteriler ve alglerde bulunan kırmızı, sarı ve turuncu renk veren yağda çözünen pigmentlerdir (Milani & ark., 2017). Karotenoidlerden doğada 600 den fazla farklı bileşik bulunmakla birlikte α -karoten, β -karoten, β -kriptoksantin, lutein, violaksantin ve likopen başlıca karotenoidlerdir (Kourouma & ark., 2019; Stahl & Sies, 2003). Özellikle β -karoten, provitamin A özelliği ve güçlü antioksidan etkisi nedeniyle sağlığa faydaları ile öne çıkan en önemli karotenoidlerdendir (Kopec & ark., 2014; Kourouma & ark., 2019).

Karotenoidler, kovalent olarak bağlanmış sekiz izopren biriminin kovalent bağlarla birleşmesiyle oluşan kırk karbon atomlu yapılardır (Elvira-Torales, García-Alonso & Periago-Castón, 2019). Karotenoidler: karbon ve hidrojen atomları içeren karotenler ve en az bir oksijen atomu içeren ksantofiller olarak iki gruba ayrılabilir (Elvira-Torales, García-Alonso & Periago-Castón, 2019; Ornelas-Paz & ark., 2012; Von Elbe & Schwartz, 2000). Ayrıca karotenoidler, provitamin A aktivitesine sahip olan karotenoidler (β -karoten ve β -kriptoksantin) ve provitamin A aktivitesine sahip olmayan karotenoidler (likopen ve lutein) olarak da iki gruba ayrılabilir (Elvira-Torales, García-Alonso & Periago-Castón, 2019; Rühl, 2013). Likopen; domates, karpuz gibi kırmızı meyvelerde bulunan antioksidan bir bileşiktir. Bu özelliği nedeniyle kanser, kalp damar hastalıkları dahil pek çok hastalığa karşı koruma sağlar (Sabbağ & Sürücüoğlu, 2011). Ispanak, brokoli, marul gibi yeşil yapraklı sebzelerde ve yumurta gibi gıdalarda bulunan lutein nörolojik bozukluklar, göz hastalıkları, cilt tahrişi vb. pekçok sağlık sorununa karşı faydalı etkilere sahiptir (Mitra & ark., 2021).

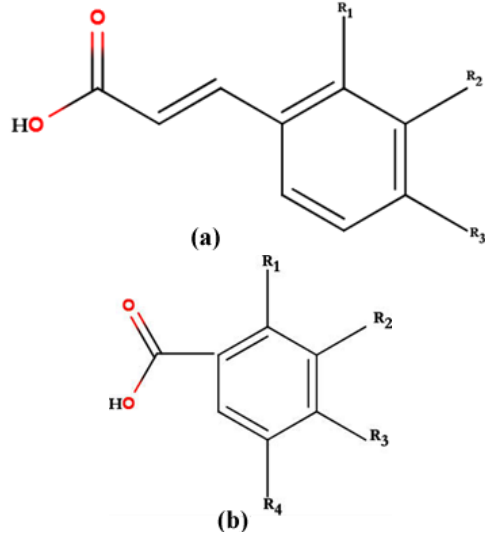


Şekil 13. β -karoten

Selenyum elementi de glutasyon redüktaz ve diğler selenoproteinler aracılığıyla, antioksidan aktivite ile karakterize edilen moleküllerin işleyişini kontrol eder ve böylece organizmanın serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı korunmasında rol oynar ve bu nedenle antioksidan görevi görerek hücrelerin oksidatif strese karşı korunmasında önemli bir paya sahiptir (Kieliszek, 2019; Natasha & ark., 2018).

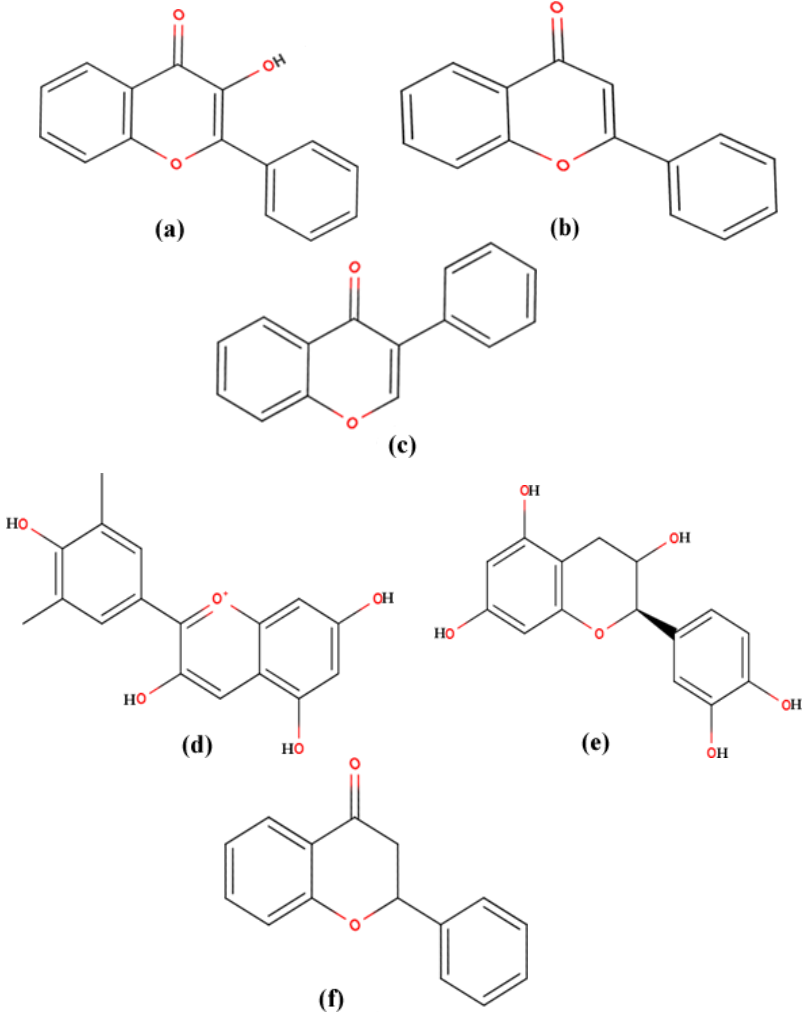
Fenolik bileşikler; bitkileri ultraviyole, patojenler ve diğler zararlılara karşı korumada katkı sağlayan bitkilerin sekonder metabolitleri arasındadır. Yapısında bir veya daha fazla hidroksil grubuna bağlı bir veya daha fazla sayıda aromatik halka bulunduran bileşiklerdir (Alara, Abdurahman & Ukaegbu, 2021). Fenolik bileşikler sergiledikleri antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar özelliklerden dolayı gıda maddelerinin raf ömrünü uzatabildikleri için gıda endüstrisinde; gıda koruyucu ve gıda paketlemede, doğal pigment olmaları ve UV koruma sağlamaları ve antimikrobiyal olmaları nedeniyle tekstilde; antioksidan olmaları, UV koruma sağlamaları ve kimyasallara kıyasla daha güvenilir olmaları nedeniyle kozmetikte; antiinflamatuvar, antikanserojen gibi özellikler sergileyebilmeleri nedeniyle tıp ve eczacılıkta kullanılmakta ve fenolik bileşiklerin farklı etkileri her geçen gün daha fazla araştırılmaktadır. Fenolik bileşikler diyetle tüketildiğinde kanser, alzheimer ve diyabet gibi birçok ciddi hastalığın gelişimine karşı önleyici etki gösterir (Albuquerque & ark., 2021; Caleja & ark., 2017; Domínguez-Avila & ark., 2017). Fenolik bileşikler; fenolik asitler, flavonoidler, tanenler, stilbenler ve lignanlar, kumarinler ve hibrit fenolikler olarak farklı gruplara ayrılırlar (Albuquerque & ark., 2021; Domínguez-Avila & ark., 2017).

Fenolik asitler; benzen halkasına bağlı karbon iskeletlerine göre benzoik asitten türeyen ellagik asit, gallik asit gibi hidroksibenzoik asitler (C₆-C₁) ve sinnamik asitten türeyen kafeik asit, ferulik asit gibi hidroksisinnamik asitler (C₆-C₃) olmak üzere 2 gruba ayrılırlar (Martins, Barros & Ferreira, 2016; Oksana & ark., 2012).



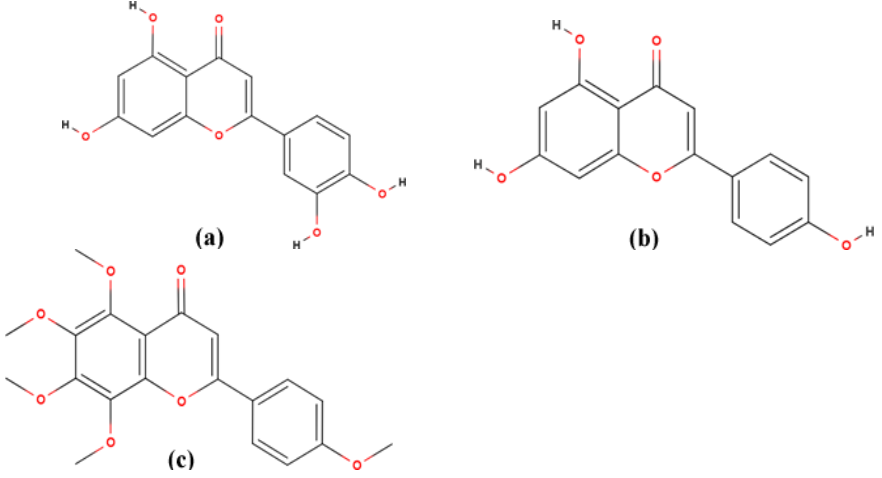
Şekil 14. (a) Hidroksisinnamik asit ve (b) Hidroksibenzoik asit

Flavonoidler; heterosiklik piran halkasıyla bağlanan iki benzen halkasındaki 15 karbon atomundan oluşan difenil propan yapısındaki (C₆-C₃-C₆) moleküllerdir (Albuquerque & ark., 2021; Khoddami, Wilkes & Roberts, 2013; Singla & ark., 2019). Flavonoidler kanser, alzheimer hastalığı, ateroskleroz hastalıklarda sergiledikleri olumlu etkileri ile sağlık açısından faydalı olmalarının yanısıra olumlu yöndeki biyokimyasal ve antioksidan özellikleri nedeniyle farmasötik, tıbbi ve kozmetik uygulamaların vazgeçilmez bileşenleri arasındadır (Panche, Diwan & Chandra, 2016). Piran halkasındaki hidroksilasyona bağlı olarak flavanoller, antosiyanidinler, antosiyaninler, izoflavonlar, flavonlar, flavonoller, flavanonlar ve flavanonoller gibi sınıflara ayrılırlar (Singla & ark., 2019).



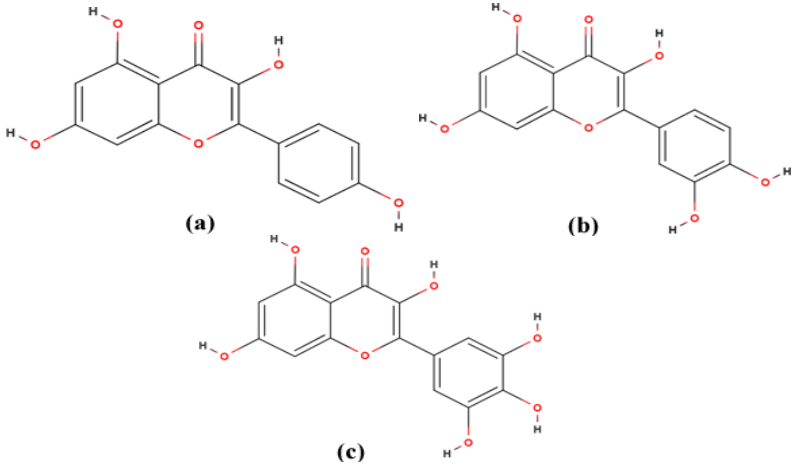
Şekil 15. (a)Flavonoller, (b)Flavonlar, (c)İzoflavonlar, (d)Antosiyaninler, (e)Flavanoller ve (f)Flavanonlar

Flavonlar; yaprak, çiçek ve meyvelerde yaygın olarak bulunur. Kereviz, kırmızı biber, papatya, nane gibi bitkiler önemli flavon kaynakları arasındadır. Luteolin, apigenin ve tangeritin bu flavonoid alt sınıfına aittir (Panche & ark., 2016).



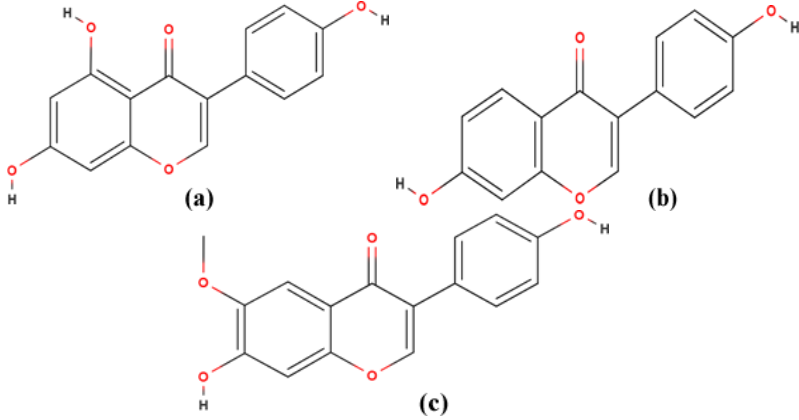
Şekil 16. (a)Luteolin, (b)Apigenin, (c)Tangeritin

Flavonoller; tat, renk, yağ oksidasyonunun önlenmesi, UV ışınlarına ve parazitlere karşı korumada rol oynayan 3-hidroksifavonlardır (de la Rosa & ark., 2019; Sharma & ark., 2018; Silva & ark., 2023). C₃ deki OH grubunun varlığı nedeniyle güçlü antioksidan etki gösterirler (Peterson & Dwyer, 1998; Silva & ark., 2023). Başlıca çay, soğan ve elma gibi meyve, sebzelerde bulunan flavonollerin önde gelenleri kaempferol, kuersetin, mirisetindir (Aherne & O'Brien, 2002).



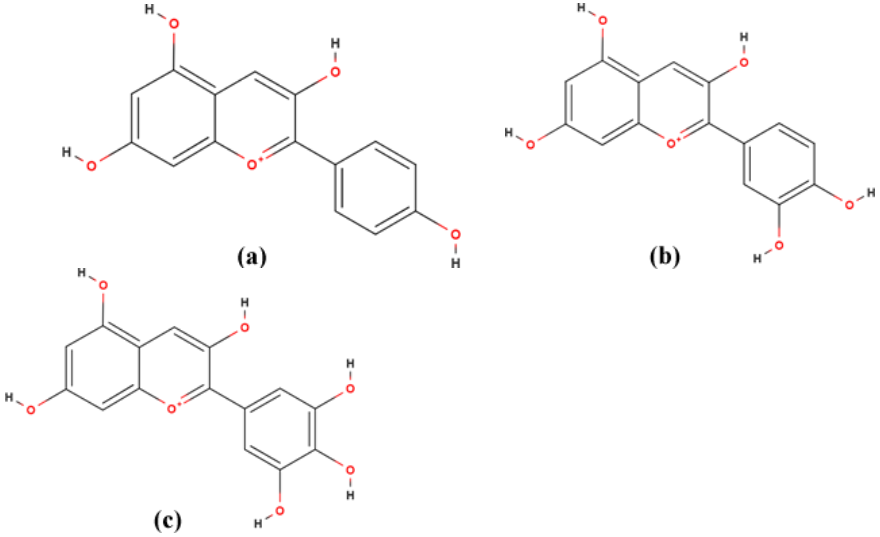
Şekil 17. (a)Kaempferol, (b)Kuersetin, (c)Myricetin

Östrojene benzer aktivite sergileyebilen fitoöstrojen olarak bilinen bitkisel kaynaklı kimyasallar son derece önemlidir (Büyüktuncer & Başaran, 2005). Başlıca soya fasulyesi ve baklagillerde bulunan izoflavonlar memelilerde östrojen reseptörlerine bağlanıp fitoöstrojenler gibi davranmasının yanısıra diğer flavonoidler gibi antioksidan, antikanser, antimikrobiyal ve antiinflamatuvar aktivitelere de sahiptir (Barros & Gustafsson, 2011; Chacko & ark., 2007; Conklin & ark., 2007; Vitale & ark., 2013; Yu & ark., 2016). Daidzein, genistein ve glisitein başlıca izoflavonlardır (Büyüktuncer & Başaran, 2005). Soya fasulyesi tohumunda bulunan daidzein, genistein ve glisitin izoflavonları ayrıca antifungal aktivite göstererek patojenik bakterilerin büyümesini engelleyebilir (Corso & ark., 2020; Lee & ark., 2017; Yu & ark., 2000).



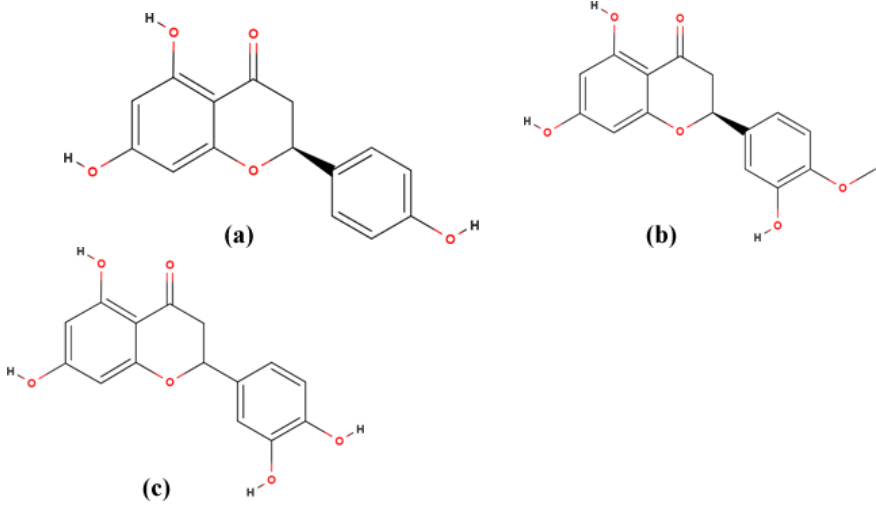
Şekil 18. (a)Genistein, (b)Daidzein, (c)Glisitein

Antosiyaninler bitkilerin çiçek ve meyvelerinde parlak turuncu, pembe, kırmızı, mor ve mavi renklerin oluşmasından sorumlu pigmentlerdir. Bu renklerin oluşumunda metilasyon, glikolizasyon ve asilasyon gibi modifikasyonlar etkilidir (Keleş, 2015). Toksik olmayan ve sulu ortamda kolayca çözünen bu pigmentler renklendirici olarak kullanılırlar (Castañeda-Ovando & ark., 2009; Pazmio-Durán & ark., 2001). Aynı zamanda antosiyaninler nöronal ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere kanser ve diyabetin önlenmesinde rol oynayan antioksidan aktiviteye sahiptirler (Castañeda-Ovando & ark., 2009; Konczak & Zhang, 2004). Antosiyaninlerin çoğu üç antosiyanin tipinden türemiştir. B halkasında pelargonidininin bir, siyanidininin iki ve delphinidininin üç OH grubu bulunur (Keleş, 2015). Antosiyaninler; antosiyanidinlerin glikosile edilmiş hali olup B halkasındaki hidroksilasyon ve metoksilasyon ile karakterize edilir (Giada, 2013; Singla & ark., 2019). Günümüzde birbirinden farklı 500'den fazla antosiyanin (Andersen & Jordheim, 2006) ve 23 antosiyanidin varlığı tespit edilmiştir (Andersen & Jordheim, 2006; Castañeda-Ovando & ark., 2009; Kong & ark., 2003; Rein, 2005).



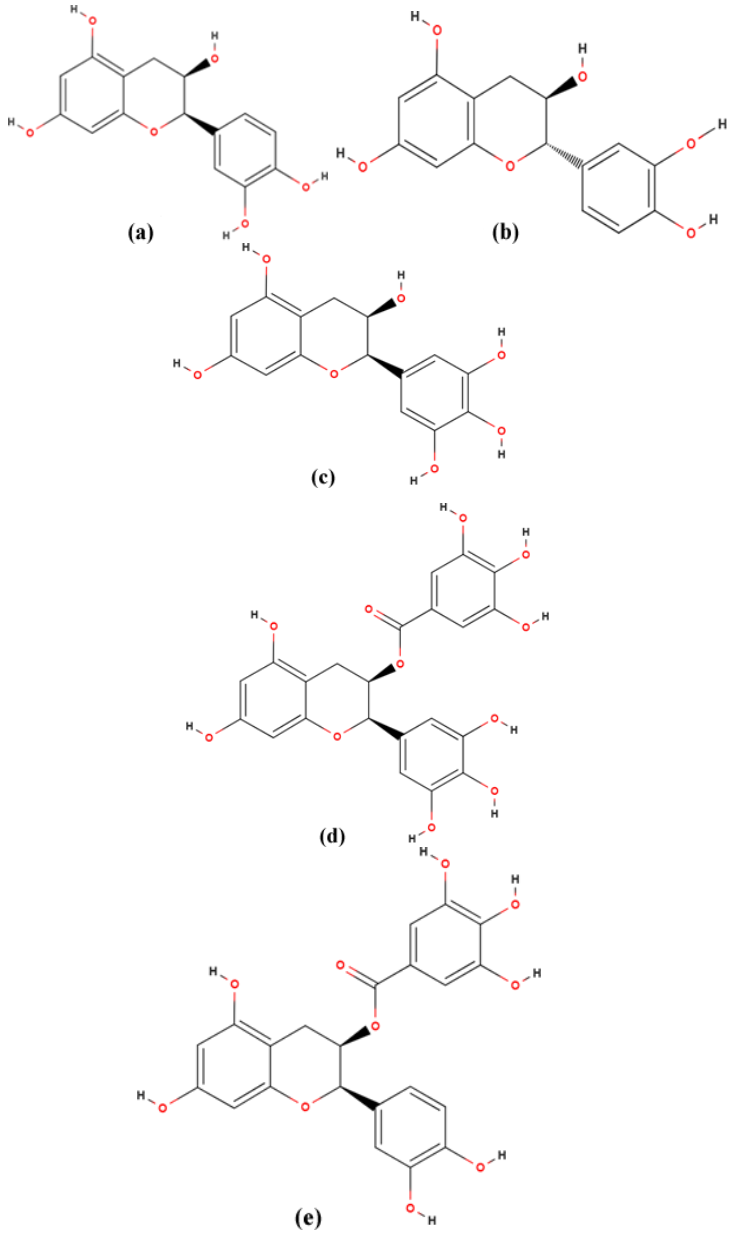
Şekil 19. (a)Pelargonidin, (b)Siyanidin, (c)Delfinidin

Flavanonlar, greyfurt, portakal, limon gibi turuncgillerde ve nane gibi aromatik bitkilerde bulunur. Flavanonlar başlıca greyfurtta naringenin, portakalda hesperitin ve limonda eriodiktyoldür (Herrero & ark., 2012; Khan, E-Huma & Dangles, 2014). Flavanonların antioksidan aktivitesi, fenolik halkaya bağlı OH gruplarının sayısına ve düzenlemesine bağlıdır (Cai & ark., 2006; Khan & ark., 2014; Sadeghipour, Terreux & Phipps, 2005). Flavanonlar, hidrofilik bir ortamda daha yüksek bir antioksidan etki gösterirken lipofilik bir ortamda, bazı flavanonlar (neohesperidin, hesperetin, izosakuranetin) azaltılmış bir antioksidan potansiyel gösterir veya pro-oksidan (naringin, narirutin, naringenin, neoeriocitrin, eriodictyol) hale bile gelebilir (Finotti & Di Majo, 2003; Khan & ark., 2014).



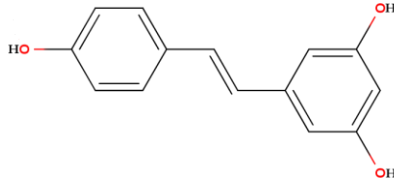
Şekil 20. (a)Naringenin, (b)Hesperetin, (c)Eriodiktyol

Flavanoller (flavan-3-ol); kakao, çikolata, kırmızı şarap, yeşil çay, kırmızı üzüm, çilek ve elma gibi diyet kaynaklarında bulunurlar (Hackman & ark., 2008; Schewe, Steffen & Sies, 2008). Güçlü serbest radikal süpürücü özellikler gösterirler (Schewe & ark., 2008). Flavanol tüketimi plazma antioksidan seviyesinde artışa neden olur ve LDL oksidasyonuna karşı koruma sağlayabilir (Hackman & ark., 2008) Flavanollerin beyinde kan dolaşımını uyardığı, flavanollerin ve metabolitlerinin kan-beyin bariyerini aşarak beyin dokusu, öğrenme, hafıza ve biliş üzerinde faydalı etkilere sahip olduğu ve (Sokolov & ark., 2013; Vauzour & ark., 2008) aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklara da faydalı etkileri olduğu bilinmektedir (Heiss, Keen & Kelm, 2010; Schroeter & ark., 2010). Flavanol monomerleri (-) epikateşin ve (+) kateşindir. Flavanoller genellikle aglikon formunda monomerler; kateşin ve epikateşinin oligomerleri olan prosiyanidinler veya gallik asit ile esterlenmiş olarak epigallocatechin, epicatechin gallate ve epigallocatechin gallate olarak bulunur (Hackman & ark., 2008).



Şekil 21. (a)Epikateşin, (b)Kateşin, (c)Epigallokateşin, (d)Epigallokateşin gallat, (e)Epikateşin gallat

Stilbenler (1,2-difeniletilenler), iki karbonlu bir etilen grubuna bağlı iki fenil kısmı ile karakterize edilir (Singla & ark., 2019). Diyetle küçük miktarlarda alınan stilbenlerin en popüler olanı kanseri, koroner, nörolojik ve dejeneratif hastalıkları önleme yeteneğine sahip olduğu bilinen resveratroidir (Anekonda, 2006; Das & Das, 2010; Gresele & ark., 2011; Haminiuk & ark., 2012; Saiko & ark., 2008). Resveratrol (3,5,4'- trihydroxystilbene) başlıca asma yaprağı, yer fıstığı, kırmızı üzüm kabuğunda bulunur (Alara & ark., 2021; Haminiuk & ark., 2012). Resveratrol bir fitoaleksindir böylece başta asma ve kırmızı üzümde olmak üzere yaralanma ve mantar enfeksiyonuna yanıt olarak üretilir (Atanacković & ark., 2012; Haminiuk & ark., 2012).



Şekil 22. Resveratrol

Lignanlar; keten tohumu, yağlı tohumlar, sebzeler, kuruyemişler, sarımsak, meyveler, zeytinyağı, şarap, çay gibi besinlerde bulunan 2-fenilpropan birimlerinden oluşan östrojenik/anti-östrojenik aktiviteye sahip fitoöstrojenlerdir (Alara & ark., 2021; Silva & ark., 2023). Lignanlar; antioksidan, antikanserojen, böcek öldürücü, östrojenik, antiviral, antihipersensitif özelliklere sahiptir (Ozcan & ark., 2014; Silva & ark., 2023; Touré & Xueming, 2010; Zálešák, Bon & Pospíšil, 2019).

Tanenler; meyvelere buruk ve acı bir tat veren bitki dokularında bulunan fenolik bileşiklerdir (Haminiuk & ark., 2012). Tanenler; gallotannin veya tannik asit gibi meyvelerde bulunan hidrolize olabilen suda çözünebilen tanenler ve başlıca üzümde bulunan (proantosiyanidinler) gibi yoğunlaştırılmış tanenler olarak iki alt sınıfa ayrılırlar (El Gharras, 2009; Haminiuk & ark., 2012). Son yıllarda proantosiyanidinler sağlık yararları nedeniyle ilgi çekmektedir (Albuquerque & ark., 2021).

Kumarinler; bir piran halkasıyla kaynaşmış benzen halkasına sahip bileşiklerdir (Corso & ark., 2020; Rajniak & ark., 2018). Bitkilerde doğal olarak bulunabildikleri gibi sentetik olarak sinamik asitten elde edilebilir. Kumarin ve türevleri, serbest radikal temizleme etkileri ile ilişkili olarak kanser ve kardiyovasküler hastalıkların riskini azaltmasının yanısıra prostaglandin sentezini engelleyerek iltihabı azaltır (Arslan & Bingöl, 2021; Fylaktakidou & ark., 2004). Ayrıca kumarinler antikoagülan, antibakteriyel, antiviral, antioksidan ve antitümör gibi faydalı özellikler sergiler (Arslan & Bingöl, 2021; Kumar, Nagamallu & Govindappa, 2015).

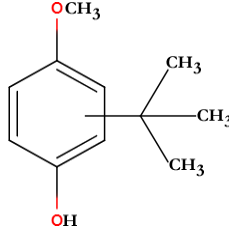
Fenolik bileşikler gıdalara renk ve tat vermek için kullanılmalarının yanısıra gıda ve kozmetik endüstrisinde koku bileşikleri olarak da kullanılmaktadır (Corso & ark., 2020; Tinikul & ark., 2018). Eugenol, isoeugenol veya (metil)chavicol koku bileşikleri olarak kullanılmaktadır (Lewinsohn & Gijzen, 2009; Verdonk & ark., 2005). Ayrıca D- limonen, mentol, karvakrol gibi uçucu bileşenlerde koku bileşeni olarak gıda ve kozmetik ürünlerde kullanılmaktadır.

Sentetik Antioksidanlar

Sentetik antioksidanlar; BHA (bütillenmiş hidroksianisol), BHT (bütillenmiş hidroksitoluen), TBHQ (tert-bütildihidrokinon), PG (propil gallat), OG (oktil gallat) ve sodyum eritorbat gıda ve kozmetik ürünlerinde oksidasyonu engellemeleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (Fernandes & ark., 2016; Hossain & ark., 2008). Bunlar pek çok paketli gıda üzerinde Avrupa Birliği tarafından tanınan belirlenen E kodu olarak da bilinen gıda katkı maddesini özel tanıma kodu ile belirtilmektedir (Resmi Gazete, 2013).

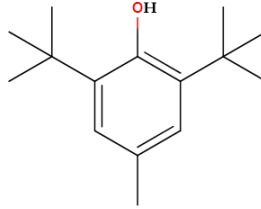
BHA (E320); gıda katkı maddesi olarak yemeklik katı yağlara ve yağ içeren gıdalara antioksidan olarak eklenmektedir (Felter, Zhang & Thompson, 2021; Lam, Pai & Wattenberg, 1979). Yağların oksidatif olarak bozunarak acılaşmasını engellediği gibi yağda çözünen vitaminlerin aktivite kaybını da önler (Felter & ark., 2021).

Kısa zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunun önlenmesinde etkilidir (Gulcin, 2020).



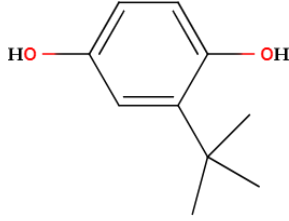
Şekil 23. Bütillenmiş hidroksianisol

BHT (E321) molekülü, molekül yapısındaki iki tert bütıl grubunun varlığının sterik engelinden dolayı BHA kadar etkili değildir (Gulcin, 2020; Nanditha & Prabhasankar, 2009). BHT gıda ve yem endüstrisi, uçucu yağlar ve kozmetiklerde katkı maddesi olarak kullanılır. Ayrıca plastik imalatı, fermantasyonda ve biyoendüstriyel kimyada da yaygın olarak kullanılmaktadır (Hilton, 1989; Yehye & ark., 2015).



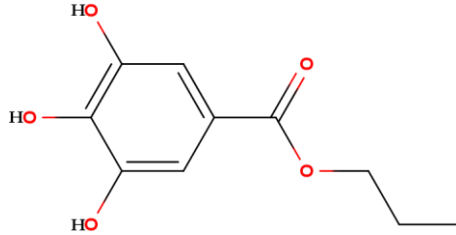
Şekil 24. Bütillenmiş hidroktoluen

Tert-bütılhidrokinon (TBHQ), doymamış bitkisel yağlar, çok sayıda yenilebilir hayvansal yağlar ve et ürünleri için %0,02'den daha düşük konsantrasyonlarda etkili bir koruyucu olarak kullanılan, gıda sınıfı onaylı bir antioksidandır (Eskandani, Hamishehkar & Dolatabadi, 2014; Kashanian & Dolatabadi, 2009). Ayrıca E319 gıda kodu ile endüstriyel olarak parfüm, allık, göz farı ve cilt bakım ürünleri gibi kozmetik ürünlerde düşük konsantrasyonlarda bir antioksidan olarak kullanılır (Eskandani & ark., 2014; Shahabadi & ark., 2011).



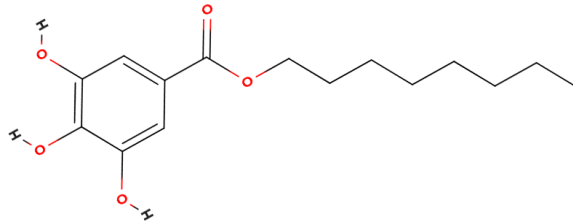
Şekil 25. Tert-bütülhidrokinon

Sentetik bir antioksidan olarak Propil 3,4,5-trihidroksibenzoat olarak da bilinen gallik asit ve propanolün bir ester formu olan PG (E310), mikroorganizmalarda nükleik asit sentezini inhibe ederek ve onların büyümelerini engelleyerek gıda endüstrisinde koruyucu olarak kullanılır (Salmanzadeh & ark., 2018).



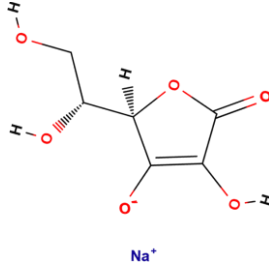
Şekil 26. Propil gallat

Oktil gallat (OG), katı ve sıvı yağların renk giderimini ve ekşimesini geciktiren veya önleyen Gallik asit (3, 4, 5-trihidroksi benzoik asit) ve n-oktanol esterini antioksidan bir bileşiktir (Sivasankaran & ark., 2016). Oktil gallat antioksidan ve antifungal etkisinden dolayı gıda ve kozmetik ürünlerde koruyucu olarak kullanılmaktadır (Aruoma & ark., 1993; Kubo, Xiao & Fujita, 2001).



Şekil 27. Oktil gallat

Diğer bir sentetik gıda koruyucu olan sodyum eritorbat (E316), etin işlenmesi sırasında lipid ve proteinin oksidasyonunu engelleyerek etkili bir depolama süresi sağlar (Choe, Kim & Kim, 2017; Shang & ark., 2020).



Şekil 28. Sodyum eritorbat

Sentetik antioksidanlar gıda kalitesini korumada güçlü olmalarına rağmen gıdaya eklenen fazla antioksidanlar toksisite veya mutajeniteye neden olarak insan sağlığını tehlikeye atabilir (Sivasankaran & ark., 2016; Williams, 1993). Bu yüzden özellikle yenilebilir bitkilerin ve bu bitkilerin içerdiği doğal antioksidanlar ve bunların gıda kalitesi ve insan sağlığı üzerine etkisi yoğun şekilde araştırılmaktadır. Antioksidanlar tıbbi uygulamaların yanı sıra gıda, kozmetik, endüstriyel ürünlerde, biyodizel ve petrokimya ya kadar çok geniş yelpazede oksidasyonu önlemesi nedeniyle kullanılabilen son derece önemli bileşiklerdir.

Kaynakça

Aherne, S. A. & O'Brien, N. M. (2002). Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition*, 18(1), 75-81. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(01\)00695-5](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(01)00695-5)

Ahmed, M., Pickova, J., Ahmad, T., Liaquat, M., Farid, A. & Jahangir, M. (2016). Oxidation of Lipids in Foods. *Sarhad Journal of Agriculture*, 32(3), 230-238. <https://doi.org/10.17582/JOURNAL.SJA/2016.32.3.230.238>

Alara, O. R., Abdurahman, N. H. & Ukaegbu, C. I. (2021). Extraction of phenolic compounds: A review. *Current Research in Food Science*, 4, 200-214. <https://doi.org/10.1016/J.CRFS.2021.03.011>

Albuquerque, B. R., Heleno, S. A., Oliveira, M. B. P. P., Barros, L. & Ferreira, I. C. F. R. (2021). Phenolic compounds: current industrial applications, limitations and future challenges. *Food & function*, 12(1), 14-29. <https://doi.org/10.1039/D0FO02324H>

Altiner, A., Atalay, H. & Bilal, T. (2017). Bir antioksidan olarak E vitamini. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(3), 149-157. <https://doi.org/10.5505/bsbd.2017.47450>

Andersen, O. M. & Jordheim, M. (2006). The anthocyanins. In O. M. Andersen & K. R. Markham (Ed.), *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications* (2nd ed., pp. 452-471). CRC Press.

Anekonda, T. S. (2006). Resveratrol--a boon for treating Alzheimer's disease? *Brain Research Reviews*, 52(2), 316-326. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRESREV.2006.04.004>

Arslan, Z. & Bingül, M. (2021). Kumarin ve izokumarin türevlerinin anti-enflamatuar aktivite profillerinin araştırılması. *Ata-Kimya Dergisi*, 1(1), 38-51. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/atakim/issue/73197/1194433>

Aruoma, O. I. (1994). Nutrition and health aspects of free radicals and antioxidants. *Food and Chemical Toxicology*, 32(7), 671-683. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(94\)90011-6](https://doi.org/10.1016/0278-6915(94)90011-6)

Aruoma, O. I., Murcia, A., Butler, J. & Halliwell, B. (1993). Evaluation of the Antioxidant and Prooxidant Actions of Gallic Acid and Its Derivatives. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 41(11), 1880-1885. <https://doi.org/10.1021/JF00035A014>

Aslankoç, R., Demirci, D., İnan, Ü., Yıldız, M., Öztürk, A., Çetin, M., Savran, E. Ş. & Yılmaz, B. (2019). Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü - Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 26(3), 362-369. <https://doi.org/10.17343/SDUTFD.566969>

Atanacković, M., Petrović, A., Jović, S., Bukarica, L. G., Bursać, M. & Cvejić, J. (2012). Influence of winemaking techniques on the resveratrol content, total phenolic content and antioxidant potential of red wines. *Food Chemistry*, 131(2), 513-518. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2011.09.015>

Barros, R. P. A. & Gustafsson, J. Å. (2011). Estrogen receptors and the metabolic network. *Cell Metabolism*, 14(3), 289-299. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2011.08.005>

Bastioğlu, A. Z., Serdaroglu, M. & Nacak, B. (2016). Protein oxidation in meat and meat products. *Journal of Food and Health Science*, 171-183. <https://doi.org/10.3153/JFHS16018>

Benzi, G., Pastoris, O., Marzatico, F., Villa, R. F., Dagani, F. & Curti, D. (1992). The mitochondrial electron transfer alteration as a factor involved in the brain aging. *Neurobiology of Aging*, 13(3), 361-368. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(92\)90109-B](https://doi.org/10.1016/0197-4580(92)90109-B)

Berlett, B. S. & Stadtman, E. R. (1997). Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *The Journal of Biological Chemistry*, 272(33), 20313-20316. <https://doi.org/10.1074/JBC.272.33.20313>

Bernard, M., Guerlotté, J., Grève, P., Gréchez-Cassiau, A., Iuvone, M. P., Zatz, M., Chong, N. W., Klein, D. C. & Voisin, P. (1999). Melatonin synthesis pathway: circadian regulation of the genes encoding the key enzymes in the chicken pineal gland and retina. *Reproduction, Nutrition, Development*, 39(3), 325-334. <https://doi.org/10.1051/RND:19990305>

Borges, F., Fernandes, E. & Roleira, F. (2002). Progress towards the discovery of xanthine oxidase inhibitors. *Current Medicinal Chemistry*, 9(2), 195-217. <https://doi.org/10.2174/0929867023371229>

Brand, F. N., Mcgee, D. L., Kannel, W. B., Stokes, J. & Castelli, W. P. (1985). Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. *American Journal of Epidemiology*, 121(1), 11-18. <https://doi.org/10.1093/OXFORDJOURNALS.AJE.A113972>

Brigelius-Flohé, R. & Maiorino, M. (2013). Glutathione peroxidases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1830(5), 3289-3303. <https://doi.org/10.1016/J.BBAGEN.2012.11.020>

Brookes, P. S., Levonen, A. L., Shiva, S., Sarti, P. & Darley-Usmar, V. M. (2002). Mitochondria: regulators of signal transduction by reactive oxygen and nitrogen species. *Free Radical Biology and Medicine*, 33(6), 755-764. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)00901-2](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00901-2)

Buettner, G. R. (1993). The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, alpha-tocopherol, and ascorbate. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 300(2), 535-543. <https://doi.org/10.1006/ABBI.1993.1074>

Buettner, G. R. & Jurkiewicz, B. A. (1996). Catalytic metals, ascorbate and free radicals: Combinations to avoid. *Radiation Research*, 145(5), 532-541. <https://doi.org/10.2307/3579271>

Buettner, G. R. & Schafer, F. Q. (2003). Vitamin C : its function and biochemistry in animals and plants. In Han. Asard, James. May, & N. Smirnoff (Ed.), *Ascorbate as an antioxidant* (pp. 173-188). London: Taylor and Francis.

Butler, J. & Hoey, B. M. (1993). The one-electron reduction potential of several substrates can be related to their reduction rates by cytochrome P-450 reductase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1161(1), 73-78. [https://doi.org/10.1016/0167-4838\(93\)90198-Z](https://doi.org/10.1016/0167-4838(93)90198-Z)

Büyüktuncer, Z. & Başaran, A. A. (2005). Fitoöstrojenler ve sağlıklı yaşamdaki önemleri. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 25(2), 79-94. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/hujpharm/issue/49858/639227>

Cai, Y. Z., Sun, M., Xing, J., Luo, Q. & Corke, H. (2006). Structure-radical scavenging activity relationships of phenolic compounds from traditional Chinese medicinal plants. *Life Sciences*, 78(25), 2872-2888. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2005.11.004>

Caleja, C., Ribeiro, A., Barreiro, M. F. & Ferreira, I. C. F. R. (2017). Phenolic compounds as nutraceuticals or functional food ingredients. *Current Pharmaceutical Design*, 23(19), 2787-2806. <https://doi.org/10.2174/1381612822666161227153906>

Can, N. (2019). Bitkisel yağların muhafazasında oksidatif stabilitenin önemi ve oksidatif stabilitenin belirlenmesinde kullanılan analiz yöntemleri. *Anadolu Bil Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 14(54), 107-124. Geliş tarihi gönderen <https://dergipark.org.tr/tr/pub/abmyoder/issue/51704/654707>

Castañeda-Ovando, A., Pacheco-Hernández, Ma de L., Páez-Hernández, Ma. E., Rodríguez, J. A. & Galán-Vidal, C. A. (2009). Chemical studies of anthocyanins: A review. *Food Chemistry*, 113(4), 859-871. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2008.09.001>

Chacko, B. K., Chandler, R. T., D'Alessandro, T. L., Mundhekar, A., Khoo, N. K. H., Botting, N., Barnes, S. Patel, R. P. (2007). Anti-inflammatory effects of isoflavones are dependent on flow and human endothelial cell PPARgamma. *The Journal of Nutrition*, 137(2), 351-356. <https://doi.org/10.1093/JN/137.2.351>

Chaiyasit, W., Elias, R. J., McClements, D. J. & Decker, E. A. (2007). Role of physical structures in bulk oils on lipid oxidation. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 47(3), 299-317. <https://doi.org/10.1080/10408390600754248>

Cheeseman, K. H. & Slater, T. F. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin*, 49(3), 481-493. <https://doi.org/10.1093/OXFORDJOURNALS.BMB.A072625>

Choe, J. H., Kim, H. Y. & Kim, C. J. (2017). Effect of persimmon peel (*Diospyros kaki* Thumb.) extracts on lipid and protein oxidation of raw ground pork during refrigerated storage. *Korean Journal for Food Science of Animal Resources*, 37(2), 254-263. <https://doi.org/10.5851/KOSFA.2017.37.2.254>

Cnubben, N. H. P., Rietjens, I. M. C. M., Wortelboer, H., Van Zanden, J. & Van Bladeren, P. J. (2001). The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 10(4), 141-152. [https://doi.org/10.1016/S1382-6689\(01\)00077-1](https://doi.org/10.1016/S1382-6689(01)00077-1)

Conklin, C. M. J., Bechberger, J. F., MacFabe, D., Guthrie, N., Kurowska, E. M. & Naus, C. C. (2007). Genistein and quercetin increase connexin43 and suppress growth of breast cancer cells. *Carcinogenesis*, 28(1), 93-100. <https://doi.org/10.1093/CARCIN/BGL106>

Corso, M., Perreau, F., Mouille, G. & Lepiniec, L. (2020). Specialized phenolic compounds in seeds: structures, functions, and regulations. *Plant Science*, 296, 110471. <https://doi.org/10.1016/J.PLANTSCI.2020.110471>

Çakmakçı, S. & Gökalp, H. Y. (1992). Gıdalarda Kısaca Oksidasyon; Antioksidantlar ve Gıda Sanayiinde Kullanımları. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 23(2), 174-192.

Das, M. & Das, D. K. (2010). Resveratrol and cardiovascular health. *Molecular Aspects of Medicine*, 31(6), 503-512. <https://doi.org/10.1016/J.MAM.2010.09.001>

de la Rosa, L. A., Moreno-Escamilla, J. O., Rodrigo-García, J. & Alvarez-Parrilla, E. (2019). Phenolic compounds. *Postharvest Physiology and Biochemistry of Fruits and Vegetables*, 253-271. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813278-4.00012-9>

Devasagayam, T. P. A., Tilak, J. C., Bloor, K. K., Sane, K. S., Ghaskadbi, S. S. & Lele, R. D. (2004). Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 52, 794-804. <https://europepmc.org/article/MED/15909857>

Domínguez-Avila, J. A., Wall-Medrano, A., Velderrain-Rodríguez, G. R., Chen, C. Y. O., Salazar-López, N. J., Robles-Sánchez, M. & González-Aguilar, G. A. (2017). Gastrointestinal interactions, absorption, splanchnic metabolism and pharmacokinetics of orally ingested phenolic compounds. *Food and Function*, 8(1), 15-38. <https://doi.org/10.1039/C6FO01475E>

Dröge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*, 82(1), 47-95. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00018.2001>

Duh, P. . (1998). Antioxidant activity of burdock (*Arctium lappa* linné): Its scavenging effect on free-radical and active oxygen. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 75(4), 455-461. <https://doi.org/10.1007/S11746-998-0248-8>

El Gharras, H. (2009). Polyphenols: food sources, properties and applications – a review. *International Journal of Food Science & Technology*, 44(12), 2512-2518. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2621.2009.02077.X>

Elvira-Torales, L. I., García-Alonso, J. & Periago-Castón, M. J. (2019). Nutritional importance of carotenoids and their effect on liver health: a review. *Antioxidants*, 8(7), 229. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX8070229>

Emet, M., Ozcan, H., Ozel, L., Yayla, M., Halici, Z. & Hacimuftuoglu, A. (2016). A review of melatonin, its receptors and drugs. *The Eurasian Journal of Medicine*, 48(2), 135-141. <https://doi.org/10.5152/EURASIANJMED.2015.0267>

Ercan, P. & El, N. S. (2010). Koenzim Q10'un beslenme ve sağlık açısından önemi ve biyoyararlılığı. *TÜBAV Bilim Dergisi*, 3(2), 192-200. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tubav/issue/21518/230880>

Ergezer, H., Gökçe, R., Hozer, Ş. & Akcan, T. (2016). Et ve ürünlerinde protein oksidasyonu: etki mekanizması, tespit yöntemleri ve etkileri. *Akademik Gıda*, 14(1), 54-60. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/akademik-gida/issue/55785/763622>

Eskandani, M., Hamishehkar, H. & Dolatabadi, J. E. N. (2014). Cytotoxicity and DNA damage properties of tert-butylhydroquinone (TBHQ) food additive. *Food Chemistry*, 153, 315-320. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2013.12.087>

Estévez, M. (2011). Protein carbonyls in meat systems: a review. *Meat Science*, 89(3), 259-279. <https://doi.org/10.1016/J.MEATSCI.2011.04.025>

Estévez, M. & Cava, R. (2006). Effectiveness of rosemary essential oil as an inhibitor of lipid and protein oxidation: Contradictory effects in different types of frankfurters. *Meat Science*, 72(2), 348-355. <https://doi.org/10.1016/J.MEATSCI.2005.08.005>

Estévez, M., Ventanas, S. & Cava, R. (2006). Effect of natural and synthetic antioxidants on protein oxidation and colour and texture changes in refrigerated stored porcine liver pâté. *Meat*

Science, 74(2), 396-403.
<https://doi.org/10.1016/J.MEATSCI.2006.04.010>

Fang, Y. Z., Yang, S. & Wu, G. (2002). Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*, 18(10), 872-879.
[https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(02\)00916-4](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(02)00916-4)

Fattman, C. L., Schaefer, L. M. & Oury, T. D. (2003). Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine. *Free Radical Biology and Medicine*, 35(3), 236-256.
[https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(03\)00275-2](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(03)00275-2)

Felter, S. P., Zhang, X. & Thompson, C. (2021). Butylated hydroxyanisole: Carcinogenic food additive to be avoided or harmless antioxidant important to protect food supply? *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 121, 104887.
<https://doi.org/10.1016/J.YRTPH.2021.104887>

Fernandes, R. P. P., Trindade, M. A., Tonin, F. G., Lima, C. G., Pugine, S. M. P., Munekata, P. E. S., Lorenzo, J. M. & de Melo, M. P. (2016). Evaluation of antioxidant capacity of 13 plant extracts by three different methods: cluster analyses applied for selection of the natural extracts with higher antioxidant capacity to replace synthetic antioxidant in lamb burgers. *Journal of Food Science and Technology*, 53(1), 451-460. <https://doi.org/10.1007/S13197-015-1994-X>

Finotti, E. & Di Majo, D. (2003). Influence of solvents on the antioxidant property of flavonoids. *Die Nahrung*, 47(3), 186-187.
<https://doi.org/10.1002/FOOD.200390043>

Fylaktakidou, K., Hadjipavlou-Litina, D., Litinas, K., & Nicolaides, D. (2004). Natural and synthetic coumarin derivatives with anti-inflammatory/ antioxidant activities. *Current pharmaceutical design*, 10(30), 3813-3833.
<https://doi.org/10.2174/1381612043382710>

Ganhão, R., Morcuende, D. & Estévez, M. (2010). Protein oxidation in emulsified cooked burger patties with added fruit

extracts: Influence on colour and texture deterioration during chill storage. *Meat Science*, 85(3), 402-409. <https://doi.org/10.1016/J.MEATSCI.2010.02.008>

Genestra, M. (2007). Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cellular Signalling*, 19(9), 1807-1819. <https://doi.org/10.1016/J.CELLSIG.2007.04.009>

Giada, M. de L. R. (2013). Food phenolic compounds: main classes, sources and their antioxidant power. In J. A. Morales-Gonzalez (Ed.), *Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases - A Role for Antioxidants* (pp. 87-112). London: IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/51687>

Gill, S. S. & Tuteja, N. (2010). Reactive oxygen species and antioxidant machinery in abiotic stress tolerance in crop plants. *Plant Physiology and Biochemistry: PPB*, 48(12), 909-930. <https://doi.org/10.1016/J.PLAPHY.2010.08.016>

González-Guardia, L., Yubero-Serrano, E. M., Delgado-Lista, J., Perez-Martinez, P., Garcia-Rios, A., Marin, C., Camargo, A., Delgado-Casado, N., Roche, H. M., Perez-Jimenez, F., Brennan L. & López-Miranda, J. (2015). Effects of the Mediterranean diet supplemented with coenzyme q10 on metabolomic profiles in elderly men and women. *The journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 70(1), 78-84. <https://doi.org/10.1093/GERONA/GLU098>

Gorąca, A., Huk-Kolega, H., Piechota, A., Kleniewska, P., Ciejka, E. & Skibska, B. (2011). Lipoic acid - biological activity and therapeutic potential. *Pharmacological Reports*, 63(4), 849-858. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(11\)70600-4](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(11)70600-4)

Gresele, P., Cerletti, C., Guglielmini, G., Pignatelli, P., de Gaetano, G., Violi, F. (2011). Effects of resveratrol and other wine polyphenols on vascular function: an update. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 22(3), 201-211. <https://doi.org/10.1016/J.JNUTBIO.2010.07.004>

Griffiths, H. R. & Lunec, J. (2001). Ascorbic acid in the 21st century - more than a simple antioxidant. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 10(4), 173-182. [https://doi.org/10.1016/S1382-6689\(01\)00081-3](https://doi.org/10.1016/S1382-6689(01)00081-3)

Gulcin, İ. (2020). Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Archives of Toxicology*, 94(3), 651-715. <https://doi.org/10.1007/S00204-020-02689-3>

Gunata, M., Parlakpinar, H. & Acet, H. A. (2020). Melatonin: A review of its potential functions and effects on neurological diseases. *Revue Neurologique*, 176(3), 148-165. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROL.2019.07.025>

Hackman, R. M., Polagruto, J. A., Zhu, Q. Y., Sun, B., Fujii, H. & Keen, C. L. (2008). Flavanols: Digestion, absorption and bioactivity. *Phytochemistry Reviews*, 7(1), 195-208. <https://doi.org/10.1007/S11101-007-9070-4/FIGURES/6>

Halliwell, B. (2007). Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*, 35(5), 1147-1150. <https://doi.org/10.1042/BST0351147>

Halliwell, B. (1990). How to characterize a biological antioxidant. *Free Radical Research Communications*, 9(1), 1-32. <https://doi.org/10.3109/10715769009148569>

Hamid, A., Aiyelaagbe, O., Usman, L., Ameen, O. M. & Lawal, A. (2010). Antioxidants: Its medicinal and pharmacological applications. *African Journal of Pure and Applied Chemistry*, 4(8), 142-151.

Haminiuk, C. W. I., Maciel, G. M., Plata-Oviedo, M. S. V. & Peralta, R. M. (2012). Phenolic compounds in fruits – an overview. *International Journal of Food Science & Technology*, 47(10), 2023-2044. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2621.2012.03067.X>

Harris, I. S., Endress, J. E., Coloff, J. L., Selfors, L. M., McBrayer, S. K., Rosenbluth, J. M., ... Brugge, J. S. (2019). Deubiquitinases maintain protein homeostasis and survival of cancer

cells upon glutathione depletion. *Cell Metabolism*, 29(5), 1166-1181.e6. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2019.01.020>

Harrison, R. (2002). Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? *Free Radical Biology and Medicine*, 33(6), 774-797. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)00956-5](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00956-5)

Heiss, C., Keen, C. L. & Kelm, M. (2010). Flavanols and cardiovascular disease prevention. *European Heart Journal*, 31(21), 2583-2592. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHQ332>

Herrero, M., Plaza, M., Cifuentes, A. & Ibáñez, E. (2012). Extraction techniques for the determination of phenolic compounds in food. *Comprehensive Sampling and Sample Preparation: Analytical Techniques for Scientists*, 4, 159-180. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381373-2.00132-0>

Hilton, J. W. (1989). Antioxidants: function, types and necessity of inclusion in pet foods. *The Canadian Veterinary Journal*, 30(8), 682. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1681164/>

Hossain, M., Brunton, N., Barry-Ryan, C., Martin-Diana, A. B. & Wilkinson, M. (2008). Antioxidant activity of spice extracts and phenolics in comparison to synthetic antioxidants. *Rasayan Journal of Chemistry*, 1(4), 751-756. <https://doi.org/10.21427/D7105D>

Ighodaro, O. M. & Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), 287-293. <https://doi.org/10.1016/J.AJME.2017.09.001>

Jiao, Y., Wang, Y., Guo, S. & Wang, G. (2017). Glutathione peroxidases as oncotargets. *Oncotarget*, 8(45), 80093-80102. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.20278>

Kamişli, Ö., Gönüllü, S., Kamişli, S., Kaplan, Y. & Özcan, C. (2013). The evaluation of serum uric acid levels in the ischemic

stroke subtypes. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi*, 19(1), 7-10. <https://doi.org/10.5505/TBDHD.2013.52724>

Karabulu, H. & Gülay, M. Ş. (2016). Serbest Radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1), 50-59. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/maeusabed/issue/24655/260783>

Kashanian, S. & Dolatabadi, J. E. N. (2009). DNA binding studies of 2-tert-butylhydroquinone (TBHQ) food additive. *Food Chemistry*, 116(3), 743-747. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2009.03.027>

Kavakli, A., Sahna, E., Parlakpınar, H., Yahsi, S., Ogeturk, M. & Acet, A. (2004). The effects of melatonin on focal cerebral ischemia-reperfusion model. *Saudi Med J.*, 25(11), 1751-1752 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15573223/>

Kebede, M. & Admassu, S. (2019). Application of antioxidants in food processing industry: options to improve the extraction yields and market value of natural products. *Advances in Food Technology and Nutritional Sciences – Open Journal*, 5(2), 38-49. <https://doi.org/10.17140/AFTNSOJ-5-155>

Keebaugh, A. C. & Thomas, J. W. (2010). The evolutionary fate of the genes encoding the purine catabolic enzymes in hominoids, birds, and reptiles. *Molecular Biology and Evolution*, 27(6), 1359-1369. <https://doi.org/10.1093/MOLBEV/MSQ022>

Keen, M. A. & Hassan, I. (2016). Vitamin E in dermatology. *Indian Dermatology Online Journal*, 7(4), 315. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.185494>

Keleş, Y. (2015). Antosiyanin pigmentlerin biyokimyası ve analizi. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, (1), 19-25. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/derleme/issue/35094/389320>

Keller, J., Camaré, C., Bernis, C., Astello-García, M., de la Rosa, A. P. B., Rossignol, M., ... Guéraud, F. (2015). Antiatherogenic and antitumoral properties of *Opuntia* cladodes:

inhibition of low density lipoprotein oxidation by vascular cells, and protection against the cytotoxicity of lipid oxidation product 4-hydroxynonenal in a colorectal cancer cellular model. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 71(3), 577-587. <https://doi.org/10.1007/S13105-015-0408-X>

Khan, M. K., Zill-E-Huma & Dangles, O. (2014). A comprehensive review on flavanones, the major citrus polyphenols. *Journal of Food Composition and Analysis*, 33(1), 85-104. <https://doi.org/10.1016/J.JFCA.2013.11.004>

Khoddami, A., Wilkes, M. A. & Roberts, T. H. (2013). Techniques for analysis of plant phenolic compounds. *Molecules*, 18(2), 2328-2375. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES18022328>

Kieliszek, M. (2019). Selenium—Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food. *Molecules*, 24(7), 1298. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES24071298>

Kıralan, M. & Bayrak, A. (2005). Bitkisel yağların stabilizasyonunda doğal antioksidanların rolü. *Gıda*, 30(4), 247-254. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/gida/issue/6999/93225>

Konczak, I. & Zhang, W. (2004). Anthocyanins—more than nature's colours. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2004(5), 240. <https://doi.org/10.1155/S1110724304407013>

Kong, J. M., Chia, L. S., Goh, N. K., Chia, T. F. & Brouillard, R. (2003). Analysis and biological activities of anthocyanins. *Phytochemistry*, 64(5), 923-933. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(03\)00438-2](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(03)00438-2)

Kopec, R. E., Cooperstone, J. L., Schweiggert, R. M., Young, G. S., Harrison, E. H., Francis, D. M., ... Schwartz, S. J. (2014). Avocado consumption enhances human postprandial provitamin a absorption and conversion from a novel high-β-carotene tomato sauce and from carrots. *The Journal of Nutrition*, 144(8), 1158-1166. <https://doi.org/10.3945/JN.113.187674>

Kourouma, V., Mu, T. H., Zhang, M. & Sun, H. N. (2019). Effects of cooking process on carotenoids and antioxidant activity of orange-fleshed sweet potato. *LWT- Food Science and Technology*, *104*, 134-141. <https://doi.org/10.1016/J.LWT.2019.01.011>

Kubo, I., Xiao, P. & Fujita, K. (2001). Antifungal activity of octyl gallate: Structural criteria and mode of action. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *11*(3), 347-350. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)00656-9](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00656-9)

Kubow, S. (1992). Routes of formation and toxic consequences of lipid oxidation products in foods. *Free Radical Biology & Medicine*, *12*(1), 63-81. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(92\)90059-P](https://doi.org/10.1016/0891-5849(92)90059-P)

Kumar, K. A., Nagamallu, R. & Govindappa, V. K. (2015). Comprehensive review on coumarins: Molecules of potential chemical and pharmacological interest. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, *7*(9), 67-81.

Kumar, S. & Pandey, A. K. (2015). Free radicals: health implications and their mitigation by herbals. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, *7*(6), 438-457. <https://doi.org/10.9734/BJMMR/2015/16284>

Lam, L. K. T., Pai, R. P. & Wattenberg, L. W. (1979). Synthesis and chemical carcinogen inhibitory activity of 2-tert-butyl-4-hydroxyanisole. *Journal of Medicinal Chemistry*, *22*(5), 569-571. <https://doi.org/10.1021/JM00191A020>

Lander, H. M. (1997). An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *The FASEB Journal*, *11*(2), 118-124. <https://doi.org/10.1096/FASEBJ.11.2.9039953>

Lee, G. Y. & Han, S. N. (2018). The role of vitamin E in immunity. *Nutrients*, *10*(11), 1614. <https://doi.org/10.3390/NU10111614>

Lee, J., Hwang, Y. S., Kim, S. T., Yoon, W. B., Han, W. Y., Kang, I. K. & Choung, M. G. (2017). Seed coat color and seed

weight contribute differential responses of targeted metabolites in soybean seeds. *Food Chemistry*, 214, 248-258. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2016.07.066>

Lewinsohn, E. & Gijzen, M. (2009). Phytochemical diversity: The sounds of silent metabolism. *Plant Science*, 176(2), 161-169. <https://doi.org/10.1016/J.PLANTSCI.2008.09.018>

Lipinski, B. (2011). Hydroxyl radical and its scavengers in health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2011, 809696. <https://doi.org/10.1155/2011/809696>

Littarru, G. P. & Tiano, L. (2007). Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Molecular Biotechnology*, 37(1), 31-37. <https://doi.org/10.1007/S12033-007-0052-Y>

Liu, D., Yun, Y., Yang, D., Hu, X., Dong, X., Zhang, N., ... Duan, W. (2019). What is the biological function of uric acid? An antioxidant for neural protection or a biomarker for cell death. *Disease Markers*, 2019, 4081962. <https://doi.org/10.1155/2019/4081962>

Liu, Q., Sun, Y., Cui, Q., Cheng, J., Killpartrik, A., Kemp, A. H. & Guo, M. (2022). Characterization, antioxidant capacity, and bioaccessibility of Coenzyme Q10 loaded whey protein nanoparticles. *LWT*, 160, 113258. <https://doi.org/10.1016/J.LWT.2022.113258>

Li, X., Huang, J. & May, J. M. (2003). Ascorbic acid spares α -tocopherol and decreases lipid peroxidation in neuronal cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 305(3), 656-661. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)00836-2](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)00836-2)

Lobo, V., Patil, A., Phatak, A. & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 126. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.70902>

Lushchak, V. I. (2014). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological Interactions*, 224, 164-175.
<https://doi.org/10.1016/J.CBI.2014.10.016>

Ma, D., Stokes, K., Mahngar, K., Domazet-Damjanov, D., Sikorska, M. & Pandey, S. (2014). Inhibition of stress induced premature senescence in presenilin-1 mutated cells with water soluble Coenzyme Q10. *Mitochondrion*, 17, 106-115.
<https://doi.org/10.1016/J.MITO.2014.07.004>

Mancuso, C. (2017). Bilirubin and brain: A pharmacological approach. *Neuropharmacology*, 118, 113-123.
<https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2017.03.013>

Martelanc, M., Žibera, L., Passamonti, S. & Franko, M. (2014). Direct determination of free bilirubin in serum at sub-nanomolar levels. *Analytica Chimica Acta*, 809, 174-182.
<https://doi.org/10.1016/J.ACA.2013.11.041>

Martins, N., Barros, L. & Ferreira, I. C. F. R. (2016). In vivo antioxidant activity of phenolic compounds: Facts and gaps. *Trends in Food Science & Technology*, 48, 1-12.
<https://doi.org/10.1016/J.TIFS.2015.11.008>

May, J. M., Li, L., Qu, Z. C. & Huang, J. (2005). Ascorbate uptake and antioxidant function in peritoneal macrophages. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 440(2), 165-172.
<https://doi.org/10.1016/J.ABB.2005.06.018>

Milani, A., Basirnejad, M., Shahbazi, S. & Bolhassani, A. (2017). Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. *British journal of pharmacology*, 174(11), 1290-1324.
<https://doi.org/10.1111/BPH.13625>

Mishra, A., Kumar, S. & Pandey, A. K. (2013). Scientific validation of the medicinal efficacy of *tinospora cordifolia*. *The Scientific World Journal*, 2013, 292934.
<https://doi.org/10.1155/2013/292934>

Mitra, S., Rauf, A., Tareq, A. M., Jahan, S., Emran, T. Bin, Shahriar, T. G., ... Rengasamy, K. R. (2021). Potential health benefits of carotenoid lutein: An updated review. *Food and Chemical Toxicology*, *154*, 112328. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2021.112328>

Moriwaki, Y., Yamamoto, T. & Higashino, K. (1999). Enzymes involved in purine metabolism--a review of histochemical localization and functional implications. *Histology and Histopathology*, *14*(4), 1321-1340. <https://doi.org/10.14670/HH-14.1321>

Nanditha, B. & Prabhasankar, P. (2009). Antioxidants in bakery products: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *49*(1), 1-27. <https://doi.org/10.1080/10408390701764104>

Natasha, Shahid, M., Niazi, N. K., Khalid, S., Murtaza, B., Bibi, I. & Rashid, M. I. (2018). A critical review of selenium biogeochemical behavior in soil-plant system with an inference to human health. *Environmental Pollution*, *234*, 915-934. <https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2017.12.019>

Njus, D., Kelley, P. M., Tu, Y. J. & Schlegel, H. B. (2020). Ascorbic acid: The chemistry underlying its antioxidant properties. *Free Radical Biology and Medicine*, *159*, 37-43. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2020.07.013>

Oksana, S., Marian, B., Rai, M. & Shao, H. (2012). Phenolic compounds for food, pharmaceutical and cosmetics production. *Journal of Medicinal Plant Research*, *6*(13), 2526-2539.

Ornelas-Paz, J. J., Yahia, E. M., Gadea-Béjar, A. A., Pérez-Martínez, J. D. & Ochoa-Reyes, E. (2012). Biodisponibilidad actividad biológica de carotenoides y vitamina A. In E. Álvarez-Parilla, A. González-Aguilar, L. A. De la Rosa, & J. F. Ayala-Zavala (Ed.), *Antioxidantes en Alimentos y Salud* (1st ed., pp. 293-327). Mexico: Ciudad de Mexico.

Ozcan, T., Akpınar-Bayizit, A., Yılmaz-Ersan, L. & Delikanlı, B. (2014). Phenolics in human health. *International Journal of Chemical Engineering and Applications*, 5(5), 393-396. <https://doi.org/10.7763/IJCEA.2014.V5.416>

Panche, A. N., Diwan, A. D. & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5, 1-15. <https://doi.org/10.1017/JNS.2016.41>

Pandi-Perumal, S. R., Trakht, I., Srinivasan, V., Spence, D. W., Maestroni, G. J. M., Zisapel, N. & Cardinali, D. P. (2008). Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progress in Neurobiology*, 85(3), 335-353. <https://doi.org/10.1016/J.PNEUROBIO.2008.04.001>

Pazmio-Durán, E. A., Giusti, M. M., Wrolstad, R. E. & Glória, M. B. A. (2001). Anthocyanins from *Oxalis triangularis* as potential food colorants. *Food Chemistry*, 75(2), 211-216. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(01\)00201-1](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(01)00201-1)

Peterson, J. & Dwyer, J. (1998). Flavonoids: Dietary occurrence and biochemical activity. *Nutrition Research*, 18(12), 1995-2018. [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(98\)00169-9](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(98)00169-9)

Pham-Huy, L. A., He, H. & Pham-Huy, C. (2008). Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *International Journal of Biomedical Science*, 4(2), 89-96. [/pmc/articles/PMC3614697/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1614697/)

Phaniendra, A., Jestadi, D. B. & Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 30(1), 11-26. <https://doi.org/10.1007/S12291-014-0446-0>

Pingitore, A., Lima, G. P. P., Mastorci, F., Quinones, A., Iervasi, G. & Vassalle, C. (2015). Exercise and oxidative stress: potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutrition* 31(7-8), 916-922. <https://doi.org/10.1016/J.NUT.2015.02.005>

Rajniak, J., Giehl, R. F. H., Chang, E., Murgia, I., Von Wirén, N. & Sattely, E. S. (2018). Biosynthesis of redox-active metabolites

in response to iron deficiency in plants. *Nature Chemical Biology* 14(5), 442-450. <https://doi.org/10.1038/s41589-018-0019-2>

Ramos-Tovar, E. & Muriel, P. (2020). Free radicals, antioxidants, nuclear factor-E2-related factor-2 and liver damage. *Journal of Applied Toxicology*, 40(1), 151-168. <https://doi.org/10.1002/JAT.3880>

Rein, M. (2005). Copigmentation reactions and color stability of berry anthocyanins. *Helsinki: University of Helsinki*, 10-14.

Reiter, R. J., Calvo, J. R., Karbownik, M., Qi, W. & Tan, D. X. (2000). Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 917, 376-386. <https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.2000.TB05402.X>

Reiter, R. J., Carneiro, R. C. & Oh, C. S. (1997). Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. *Hormone and metabolic research*, 29(8), 363-372. <https://doi.org/10.1055/S-2007-979057>

Reiter, R. J., Tan, D. X., Erren, T. C., Fuentes-Broto, L. & Paredes, S. D. (2009). Light-mediated perturbations of circadian timing and cancer risk: a mechanistic analysis. *Integrative Cancer Therapies*, 8(4), 354-360. <https://doi.org/10.1177/1534735409352026>

Resmi Gazete. (2013, Haziran 30). Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği. 28693.

Rühl, R. (2013). Non-pro-vitamin A and pro-vitamin A carotenoids in atopy development. *International Archives of Allergy and Immunology*, 161(2), 99-115. <https://doi.org/10.1159/000345958>

Sabbağ, Ç. & Sürücüoğlu, M. S. (2011). Likopen: insan sağlığında vazgeçilmez bir bileşen. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 6(3), 27-41.

Sadeghipour, M., Terreux, R. & Phipps, J. (2005). Flavonoids and tyrosine nitration: structure-activity relationship correlation with

enthalpy of formation. *Toxicology in vitro*, 19(2), 155-165. <https://doi.org/10.1016/J.TIV.2004.06.009>

Saiko, P., Szakmary, A., Jaeger, W. & Szekeres, T. (2008). Resveratrol and its analogs: defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad? *Mutation Research*, 658(1-2), 68-94. <https://doi.org/10.1016/J.MRREV.2007.08.004>

Salmanzadeh, R., Eskandani, M., Mokhtarzadeh, A., Vandghanooni, S., Ilghami, R., Maleki, H., ... Omid, Y. (2018). Propyl gallate (PG) and tert-butylhydroquinone (TBHQ) may alter the potential anti-cancer behavior of probiotics. *Food Bioscience*, 24, 37-45. <https://doi.org/10.1016/J.FBIO.2018.05.005>

Santo, A., Zhu, H., & Li, Y. R. (2016a). Free radicals: from health to disease. *Reactive Oxygen Species*, 2(4), 245-263. <https://rosj.org/index.php/ros/article/view/33>

Santo, A., Zhu, H. & Li, Y. R. (2016b). Free Radicals: From Health to Disease. *Reactive Oxygen Species*, 2(4), 245-263. <https://rosj.org/index.php/ros/article/view/33>

Schewe, T., Steffen, Y. & Sies, H. (2008). How do dietary flavanols improve vascular function? A position paper. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 476(2), 102-106. <https://doi.org/10.1016/J.ABB.2008.03.004>

Schreck, R. & Baeuerle, P. A. (1991). A role for oxygen radicals as second messengers. *Trends in Cell Biology*, 1(2-3), 39-42. [https://doi.org/10.1016/0962-8924\(91\)90072-H](https://doi.org/10.1016/0962-8924(91)90072-H)

Schroeter, H., Heiss, C., Spencer, J. P. E., Keen, C. L., Lupton, J. R. & Schmitz, H. H. (2010). Recommending flavanols and procyanidins for cardiovascular health: current knowledge and future needs. *Molecular Aspects of Medicine*, 31(6), 546-557. <https://doi.org/10.1016/J.MAM.2010.09.008>

Shahabadi, N., Maghsudi, M., Kiani, Z. & Pourfoulad, M. (2011). Multispectroscopic studies on the interaction of 2-tert-butylhydroquinone (TBHQ), a food additive, with bovine serum

albumin. *Food Chemistry*, 124(3), 1063-1068.
<https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2010.07.079>

Shang, X., Zhou, Z., Jiang, S., Guo, H., & Lu, Y. (2020). Interrelationship between myoglobin oxidation and lipid oxidation during the processing of Cantonese sausage with d-sodium erythorbate. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 100(3), 1022-1029. <https://doi.org/10.1002/JSFA.10105>

Sharma, A., Sharma, P., Singh Tuli, H. & Sharma, A. K. (2018). Phytochemical and pharmacological properties of favonols. *Içinde eLS* (pp. 1-12). Chichester: John Wiley & Sons Ltd (ed. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.A0027666>

Shi, C., Cui, J., Yin, X., Luo, Y. & Zhou, Z. (2014). Grape seed and clove bud extracts as natural antioxidants in silver carp (*Hypophthalmichthys molitrix*) fillets during chilled storage: Effect on lipid and protein oxidation. *Food Control*, 40(1), 134-139. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCONT.2013.12.001>

Sies, H. (2015). Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*, 4, 180-183. <https://doi.org/10.1016/J.REDOX.2015.01.002>

Silva, A., Silva, V., Igrejas, G., Aires, A., Falco, V., Valentão, P. & Poeta, P. (2023). Phenolic compounds classification and their distribution in winemaking by-products. *European Food Research and Technology*, 249(2), 207-239. <https://doi.org/10.1007/S00217-022-04163-Z>

Simioni, C., Zauli, G., Martelli, A. M., Vitale, M., Sacchetti, G., Gonelli, A. & Neri, L. M. (2018). Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget*, 9(24), 17181-17198. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.24729>

Singh, U. & Jialal, I. (2008). Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutrition Reviews*, 66(11), 646-657. <https://doi.org/10.1111/J.1753-4887.2008.00118.X>

Singla, R. K., Dubey, A. K., Garg, A., Sharma, R. K., Fiorino, M., Ameen, S. M., ... Al-Hiary, M. (2019). Natural polyphenols: chemical classification, definition of classes, subcategories, and structures. *Journal of AOAC International*, 102(5), 1397-1400. <https://doi.org/10.5740/JAOACINT.19-0133>

Sivasankaran, U., Vikraman, A. E., Thomas, D. & Kumar, K. G. (2016). Nanomolar level determination of octyl gallate in fats and oils. *Food Analytical Methods*, 9(7), 2115-2123. <https://doi.org/10.1007/S12161-015-0356-7/TABLES/2>

Skibska, B. & Goraca, A. (2015). The protective effect of lipoic acid on selected cardiovascular diseases caused by age-related oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, 313021. <https://doi.org/10.1155/2015/313021>

Smirnoff, N. (2018). Ascorbic acid metabolism and functions: A comparison of plants and mammals. *Free Radical Biology & Medicine*, 122, 116-129. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2018.03.033>

Smits, R. M., Mackenzie-Proctor, R., Yazdani, A., Stankiewicz, M. T., Jordan, V. & Showell, M. G. (2019). Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(3), CD007411. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007411.PUB4/MEDIA/CDSR/CD007411/REL0004/CD007411/IMAGE_N/NCD007411-CMP-002-13.PNG

Sokolov, A. N., Pavlova, M. A., Klosterhalfen, S. & Enck, P. (2013). Chocolate and the brain: neurobiological impact of cocoa flavanols on cognition and behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(10 Pt 2), 2445-2453. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2013.06.013>

Stadtman, E. R. & Levine, R. L. (2003). Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*, 25(3-4), 207-218. <https://doi.org/10.1007/S00726-003-0011-2>

Stahl, W. & Sies, H. (2003). Antioxidant activity of carotenoids. *Molecular Aspects of Medicine*, 24(6), 345-351. [https://doi.org/10.1016/S0098-2997\(03\)00030-X](https://doi.org/10.1016/S0098-2997(03)00030-X)

Sundararaghavan, V. L., Binopal, S., Stec, D. E., Sindhvani, P. & Hinds, T. D. (2018). Bilirubin, a new therapeutic for kidney transplant? *Transplantation Reviews*, 32(4), 234-240. <https://doi.org/10.1016/J.TRRE.2018.06.003>

Surai, P. F. (2006). Selenium in nutrition and health. In P. F. Surai (Ed.), *Selenium in nutrition and health*. Nottingham: Nottingham University Press.

Şener, G. (2014). Karanlığın hormonu: Melatonin. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 14(3), 112-120. <https://doi.org/10.12991/MPJ.85333>

Tan, D. X., Manchester, L. C., Reiter, R. J., Qi, W. B., Karbownik, M. & Calvoa, J. R. (2000). Significance of melatonin in antioxidative defense system: reactions and products. *Biological Signals and Receptors*, 9(3-4), 137-159. <https://doi.org/10.1159/000014635>

Tan, D.-X., Manchester, L. C., Sanchez-Barcelo, E., Mediavilla, M. D. & Reiter, R. J. (2010). Significance of high levels of endogenous melatonin in mammalian cerebrospinal fluid and in the central nervous system. *Current Neuropharmacology*, 8(3), 167. <https://doi.org/10.2174/157015910792246182>

Tanizawa, H., Ohkawa, Y., Takino, Y., Miyase, T., Uenc, A., Kageyama, T. & Hara, H. (1992). Studies on natural antioxidants in citrus species. I. Determination of antioxidative activities of citrus fruits. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 40(7), 1940-1942. <https://doi.org/10.1248/CPB.40.1940>

Thannickal, V. J., & Fanburg, B. L. (2000). Reactive oxygen species in cell signaling. *American journal of physiology-Lung cellular and molecular physiology*, 279(6), 1005-1028. <https://doi.org/10.1152/AJPLUNG.2000.279.6.L1005>

Tinikul, R., Chenprakhon, P., Maenpuen, S. & Chaiyen, P. (2018). Biotransformation of plant-derived phenolic acids. *Biotechnology Journal*, 13(6), 1700632. <https://doi.org/10.1002/BIOT.201700632>

Tirosh, O., Shpaizer, A. & Kanner, J. (2015). Lipid peroxidation in a stomach medium is affected by dietary oils (olive/fish) and antioxidants: the mediterranean versus western diet. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(31), 7016-7023. <https://doi.org/10.1021/ACS.JAFC.5B02149>

Touré, A. & Xueming, X. (2010). Flaxseed lignans: source, biosynthesis, metabolism, antioxidant activity, bio-active components, and health benefits. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 9(3), 261-269. <https://doi.org/10.1111/J.1541-4337.2009.00105.X>

Traber, M. G. (2007). Vitamin E regulatory mechanisms. *Annual Review of Nutrition*, 27, 347-362. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.NUTR.27.061406.093819>

Valko, M., Izakovic, M., Mazur, M., Rhodes, C. J. & Telser, J. (2004). Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 266(1-2), 37-56. <https://doi.org/10.1023/B:MCBI.0000049134.69131.89/METRICS>

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M. & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44-84. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2006.07.001>

Varvara, M., Bozzo, G., Celano, G., Disanto, C., Pagliarone, C. N. & Celano, G. V. (2016). The use of ascorbic acid as a food additive: technical-legal issues. *Italian Journal of Food Safety*, 5(1), 4313. <https://doi.org/10.4081/IJFS.2016.4313>

Vassalle, C., Pingitore, A., De Giuseppe, R., Vigna, L. & Bamonti, F. (2015). Biomarkers part 11: biomarkers to estimate

bioefficacy of dietary/ supplemental antioxidants in sport. İçinde M. Lamprecht (Ed.), *Antioxidants in Sport Nutrition* (ss. 261-278). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/B17442-16>

Vauzour, D., Vafeiadou, K., Rodriguez-Mateos, A., Rendeiro, C. & Spencer, J. P. E. (2008). The neuroprotective potential of flavonoids: a multiplicity of effects. *Genes & Nutrition*, 3(3-4), 126. <https://doi.org/10.1007/S12263-008-0091-4>

Verdonk, J. C., Haring, M. A., Van Tunen, A. J. & Schuurink, R. C. (2005). ODORANT1 regulates fragrance biosynthesis in petunia flowers. *The Plant Cell*, 17(5), 1612-1624. <https://doi.org/10.1105/TPC.104.028837>

Vitale, D. C., Piazza, C., Melilli, B., Drago, F. & Salomone, S. (2013). Isoflavones: estrogenic activity, biological effect and bioavailability. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 38(1), 15-25. <https://doi.org/10.1007/S13318-012-0112-Y>

Von Elbe, J. H. & Schwartz, S. J. (2000). Colorantes. In O. R. Fennema (Ed.), *In Química de Los Alimentos* (2nd ed., pp. 773-850). Spain.

Wei, Y., Zhang, L., Yu, Z., Lin, K., Yang, S., Dai, L., ... Gao, Y. (2019). Enhanced stability, structural characterization and simulated gastrointestinal digestion of coenzyme Q10 loaded ternary nanoparticles. *Food Hydrocolloids*, 94, 333-344. <https://doi.org/10.1016/J.FOODHYD.2019.03.024>

Williams, G. M. (1993). Inhibition of chemical-induced experimental cancer by synthetic phenolic antioxidants. *Toxicology and Industrial Health*, 9(1-2), 303-308. <https://doi.org/10.1177/0748233793009001-222>

Winterbourn, C. C. & Hampton, M. B. (2008). Thiol chemistry and specificity in redox signaling. *Free Radical Biology & Medicine*, 45(5), 549-561. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2008.05.004>

Wojtunik-Kulesza, K. A., Oniszczyk, A., Oniszczyk, T. & Waksmundzka-Hajnos, M. (2016). The influence of common free radicals and antioxidants on development of Alzheimer's Disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedicine & Pharmacotherapie*, 78, 39-49. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2015.12.024>

Wu, G., Fang, Y. Z., Yang, S., Lupton, J. R. & Turner, N. D. (2004). Glutathione metabolism and its implications for health. *The Journal of Nutrition*, 134(3), 489-492. <https://doi.org/10.1093/JN/134.3.489>

Wu, J. Q., Kosten, T. R. & Zhang, X. Y. (2013). Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 46, 200-206. <https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2013.02.015>

Yadav, A., Kumari, R., Yadav, A., Mishra, J. P., Srivastava, S. & Prabha, S. (2016). Antioxidants and its functions in human body - A Review. *Research in Environment and Life Sciences*, 9(11), 1328-1331.

Yehye, W. A., Rahman, N. A., Ariffin, A., Abd Hamid, S. B., Alhadi, A. A., Kadir, F. A. & Yaeghoobi, M. (2015). Understanding the chemistry behind the antioxidant activities of butylated hydroxytoluene (BHT): a review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 101, 295-312. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2015.06.026>

Yubero-Serrano, E. M., Delgado-Casado, N., Delgado-Lista, J., Perez-Martinez, P., Tasset-Cuevas, I., Santos-Gonzalez, M., ... Lopez-Miranda, J. (2011). Postprandial antioxidant effect of the Mediterranean diet supplemented with coenzyme Q10 in elderly men and women. *Age*, 33(4), 579-590. <https://doi.org/10.1007/S11357-010-9199-8>

Yu, J., Bi, X., Yu, B. & Chen, D. (2016). Isoflavones: anti-inflammatory benefit and possible caveats. *Nutrients*, 8(6), 361. <https://doi.org/10.3390/NU8060361>

Yu, O., Jung, W., Shi, J., Croes, R. A., Fader, G. M., McGonigle, B. & Odell, J. T. (2000). Production of the isoflavones genistein and daidzein in non-legume dicot and monocot tissues. *Plant Physiology*, 124(2), 794. <https://doi.org/10.1104/PP.124.2.781>

Zálešák, F., Bon, D. J. Y. D. & Pospíšil, J. (2019). Lignans and Neolignans: Plant secondary metabolites as a reservoir of biologically active substances. *Pharmacological Research*, 146, 104284. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2019.104284>

Ziberna, L., Martelanc, M., Franko, M. & Passamonti, S. (2016). Bilirubin is an endogenous antioxidant in human vascular endothelial cells. *Scientific Reports*, 6, 29240. <https://doi.org/10.1038/srep29240>

BÖLÜM II

Isı Şok Proteinlerine Genel Bir Bakış

Özge TEMİZ¹

Giriş

Tüm organizmalarda ısıya ve çeşitli stres faktörlerine karşı evrimsel süreçte gelişen ve koruyucu rol üstlenen bir grup proteinin sentezlenmesiyle cevap vermektedir. Isı şoku proteinleri kısaca HSP'ler olarak isimlendirilen proteinler, korunmuş genetik sisteme sahiptir. Evrimsel süreçte her türde özgü olarak farklı boyutta ve görevlerde yer alan sonuç olarak ayrı yanıtlar oluşturan birçok üyesi vardır (Lindquist & Craig,1988).

Isı şok proteinleri, 1962 yılında HSP'lerle ilgili ilk rapor bilim adamı Ferruccio Ritossa tarafından ortaya çıkmıştır; meyve sineğinde (*Drosophila melanogaster*) tükürük bezleri hücrelerinde

¹ Doç. Dr., Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, ilçe, il, ülke ORCID: 0000-0003-0668-5744, mail adresi

37°C'ye maruz bırakılması sonucu iyileşme sürecinde 25°C'ye düşürülen sıcaklık, hücre kromozomunda belirli gen gruplarında şişmelerin olduğu yani burada bir faaliyet olduğu ve sonuç olarak HSP'nin genetik olarak miktarını artırmasının indüklemesi sunucunda miktarında önemli artış göstermesi tesadüfen keşfedilmiştir. Isı şoku proteinleri terimi, sadece ısı ile indüklenmedikleri için yanlış bir isimlendirme gibi görünmektedir. Aslında HSP'ler, farklı stres koşullarında oksidatif stres, UV, toksisite, beslenme yetersizlikleri, oksijensiz kalma durumu sonucu oluşan stres faktörleri ile bakteriyel veya viral enfeksiyonlarda ısı şok proteinini indüklenebilir bu yüzden genel olarak farklı stresli durumlar altında uyarılmaları nedeniyle HSP'ler topluca stres proteinleri olarak adlandırılabilir. HSP'ler evrimsel süreç boyunca tüm organizmalarda stres yanıtının oluşmasında yüksek düzeyde korunmuş proteinlerdir (Ritossa, 1962; Verghese & ark., 2012).

Isı şoku proteinleri sınıflandırılması genel olarak moleküler ağırlığa göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamada, küçük HSP'ler, HSP40, HSP60, HSP70, HSP90 ve HSP110 ailelerini içermektedir. Her organizmada farklı hücresel organellerde ve çekirdekte farklı görevlerde birlikte veya yalnız bir şekilde reaksiyonlara katılmaktadırlar. Adenozin trifosfatta (ATP) ihtiyaç duymayan küçük HSP ailesi dışında, ATP'ye ihtiyaç duyan moleküler şaperonlardır. En önemli işlevleri proteinleri işlevsel bir konformasyon durumunda formlarını bozmadan korumak en temel görevleridir. Yeni oluşturulan proteinlerin katlanması, taşınması ve düzgün bir şekilde lokalize edilmesini sağlarken aynı zamanda hücrede bulunan yapısal proteinlerin stres kaynaklı denatürasyonu, yanlış katlanma ve agregasyon gibi hücredeki tüm protein yapılarının yanlış yapılanmalarında düzenleme görevi almaktadırlar. ATP'ye bağlı ısı şok proteinleri ayrıca denatüre proteinleri yeniden katlama ve katabolize etme yeteneğine de sahiptir (Javid & ark., 2023; Niinuma & ark., 2023).

Isı Şok Proteinleri Sınıflandırılması ve İşlevleri:

HSP110

Bu grupta bulunan ısı şoku proteinleri yaklaşık olarak 110 kDa moleküler ağırlığa sahiptir (HSP110, HSPH1 veya HSP105 olarak da adlandırılır), antiagregasyon ve antiapoptotik özellikleri olan, stresle indüklenebilir bir moleküler şaperondur ve sadece ökaryot hücrelerde bulunmaktadır (Wang & ark., 2013). Yaklaşık olarak 110 kDa moleküler ağırlığına sahip olan HSP ailesinin aslında en büyük moleküler ağırlığa sahip olan ailesi olarak sınıflanmıştır. HSP110 miktarında artış görülmesinin sebebi, hücrelerin çeşitli stres faktörleri ile karşılaştığında hızla indüklenmesiyle gerçekleşebilir veya diğer bir önemli görevi olan proteinlerin düzenlenmesini sağlamak üzere bozulan protein katlanmasında proteinlerin yeniden katlanmasını geri kazanmak, ayrıca hücre fonksiyonlarının stabil şekilde çalışmasının kontrolü ve hücrenin korunmasını sağlamak için diğer moleküler şaperonlarla (HSP70 gibi) etkileşime girer (Subjeck & Shy, 1986; Hartl, 1996).

Causse & ark., 2019 tarafından yapılan çalışmada DNA onarımında HSP110'un önemli bir rol aldığını raporlamışlardır. HSP110, hücrede genotoksik ve kemoterapötik ajanlara maruz kaldıklarında kanser hücrelerinde çekirdek içerisine yeniden yerleşerek etkin bir koruma sağlamaya çalışıldığı ve HSP110 miktarında artışı sağlayarak HSP110 ekspresyonunu hızlandıran hücrelerin daha etkili DNA hasarı onarımına sahip olduğunu bildirmiştir. Ancak HSP110 miktarının daha düşük olduğu hücrelerin yoğun bir şekilde DNA yapısında bulunan çift iplikçik kırılmalarının indüklenmesine karşı erken bir uyarı sistemi olarak da kullanılabileceği raporlandı (Redon & ark., 2002). Ek olarak, HSP110, ATP kaynaklı enerji alımı sırasında HSP70 ile birlikte hareket eder ve hücre içerisinde proteinlerin yapısal sorunlarının çözümünde HSP70'in ihtiyaç duyduğu enerjinin ATP'den sağlanmasına yardımcı olmaktadır (Tittelmeier & ark., 2020).

HSP90

HSP ailesinin 90kDa ağırlığa sahip olan üyesidir. HSP90 yüksek oranda korunmuştur bir proteindir; insan HSP90'ı maya ve *Escherichia coli* gibi canlılar ile büyük oranda homologluk göstermektedir (Picard, 2002).

Prokaryotik hücrelerde ısı şok proteinleri gibi görev alan ve yüksek sıcaklık proteini G olarak adlandırılan kısaca HtpG proteini ile, ökaryotik hücrelerde olan benzer proteinler ile ısı şoku proteini 90 kDa ağırlığa sahip HSP90 ve GRP94 (94-kDa ağırlıkta glikozla regüle edilen protein) ile kıyaslandığında daha basit yapıya sahip olduğu belirlenmiştir. HSP90 proteinleri çoğunlukla hücre sitoplazmasında bulunur ve aktivite gösterirler. Glikozla regüle edilen protein olan GRP94'ün büyük bir çoğunluğu amacına uygun olarak endoplazmik retikulumda lokalize oluş ve aktivasyon göstermektedir. Bu iki protein yaklaşık olarak %40-50 oranına kadar benzerlik gösterir ve evrim sürecinde büyük olasılıkla ökaryotik hücrenin erken aşamada oluşan ve çevresel şartlara karşı hücrenin oluşturduğu tepkisel komplike cevaplarının sonucu olarak bir gen duplikasyonunun oluşturduğu ve benzer faaliyetleri farklı lokalize yerlerde devam ettirebildikleri belirlenmiştir (Gupta, 1995; Schulte & ark., 1999). Memeli hücrelerinde bulunan HSP90 ailesi şu şekilde bir isimle sınıflamaya girmiştir. Bunlar; HSP90 (α ve β), GRP94 ve HSP75 oluşur. İki HSP90 sınıfı sitozolde ve çekirdekte olmak üzere bulunur. Evrim sürecinde HSP90 beraberinde çalıştığı diğer ısı şok proteinleri ile birlikte ökaryotik hücrelerde önemli rol oynarlar (Gupta, 1995).

HSP90 proteinlerinin aktivasyonu için ATP enerjisi gereklidir. HSP90'nın ATP ile aktive olabilmesi için HSP90 katlanmış konformasyonunu tanımlaması ve hedef proteine bağlanmasını da sağlayarak ATP enerjisi harcar. HSP90'a bağlı olan ATP'den çıkan enerji hidrolizle açığa çıkar, hedef proteinin katlanmasını, düzenlenmesini veya taşınmasını sağlar. Bir ATP hidrolizi sonucunda, HSP90 konformasyonunun katlanmış halden tekrar düz hale geçmesi ve hedef proteinin gerekli düzeltme veya taşınması

yapıldıktan sonra serbest kalmasını da sağlayarak görevini tamamlar. Farklı inhibitörler aralığıyla HSP90 aktivasyonunun ATP'nin yerinin değişmesi ve bağlanmaması sonucunda HSP90'ın aktivitesini bloke edebileceği gösterilmiştir (Taipale & ark., 2010; Hartl & ark., 2011).

HSP90, 200'den fazla proteinin sentez edilmesine, stabilitesine, aktivitesine ve hücre içi sıralanmasını regüle ederek birçok metabolik aktivitenin sürdürülmesinde önemli bir rol oynar (Normant & ark., 2011).

HSP90 aktivitesini beraberinde 20'den fazla şaperon ile çalışarak regüle etmektedir. Bunlardan bazıları HSP90 ile ATPaz enziminin aktivitesini bitirmesini sağlarken, HSP70/HSP90 düzenleyici protein (HOP), hücrenin bölünme döngüsüne katkısı olan proteini 37 (CDC37) ve p23 gibi şaperonlar ile birlikte çalışırken bu şaperonların inhibisyonunu sağlarken, HSP90 ATPaz 1 yani kısaca AHA1 olarak adlandırılan ve CPR6 aktivatörü gibi şaperonlar ile çalışarak aktivasyonlarını artırır. Genel olarak, HSP90'ın ATPaz'ın aktivitesini bitirmesi sırasında birlikte çalıştığı diğer ısı şok proteinleri ile substratların yüklemesi, ayrılması veya HSP90 ve diğer şaperon komplekslerinin oluşumuna dahil olma veya çıkarılması gibi görevleri sağlamaktadır (Meyer & ark., 2003; Taipale & ark., 2010).

HSP70

Hücrel stres yanıtı, hücrenin sitorezistansının sağlanması veya hücrel mekanizmaların onarım sürecinin başlatması yoluyla hücrel hasarı en aza indirmeye çalışır. Hücrel stres yanıtının en sık oluşan yanıtı ısı şoku proteinleri ile sağlanmaktadır.

HSP, prokaryot ve ökaryot canlıların genetik kodun son derece yüksek oranda korunduğunu gösteren, hücrel protein mekanizmasındaki en eski araçlar arasındadır. HSP70'in prototipi olduğu moleküler şaperonlar, proteinlerin taşınması ve katlanmasında, agregasyonun önlenmesinde ve hatta yaralı proteinlerin çözülmesinde işbirliği yapar. Artan kanıtlar, özellikle

apoptotik hücre ölümünden hücrel kurtarmada ve hücre iskeleti restorasyonunda HSP'nin rolünü desteklemektedir (Aufrecht, 2005).

HSP70 ailesi canlılarda yüksek oranda korunur ve ökaryotik hücrelerin arasında %60'dan %78'e kadar baz benzerlik varken, ökaryotik HSP70 ile *Escherichia coli* arasında %40'dan %60'a kadar baz olarak benzerdir (Bardwell & Craig, 1984; Caplan & ark., 1993).

HSP70'in hücrede en temel görevleri ve fizyolojik işlevleri sırasıyla şunlardır: yeni oluşmuş veya yapısı denatüre olmuş olan proteinlerin doğru katlanmasını sağlamak, hücre içi yapısı bozulan proteinlerin düzenlenmesi veya bozulan proteinlerin moleküler şaperonların aracılık ile lizozomal otofaji yoluyla parçalanmasını sağlamak başlıca görevleridir (Rokutan, 2000).

Stres koşulları oluşmayan hücrelerde HSP70 düşük veya tespit edilemeyen seviyelerde bulunmaktadır. Oluşan farklı hücrel stres türlerine, özellikle de ısı, pH, oksidatif stres, çeşitli toksik maddeler ve canlılar veya ağır metaller gibi hücre içinde proteinlerde hasar oluşturan koşullara yanıt olarak HSP70 hücre içi miktarını artırarak stres yanıtı oluşturur. Birçok araştırmada, HSP70'in kaspaz enzimine bağımlı veya bağımsız olarak apoptoz ya da nekroz oluşumu sonucunda hücre ölümü gerçekleşmesini önlemek amacıyla sitoprotektif rolde almaktadır (Morimoto, 1998; Mosser & ark., 2000; Gurbuxani & ark., 2001; Park & ark., 2017).

HSP70, indüklendiği zaman çeşitli formlarda bulunabilmektedir (Brown, 2007). HSP70 ailesi üyeleri sitozolik, mitokondriyal, organel olarak endoplazmik retikulum olmak üzere çok sayıda farklı yerde lokalize olarak çalışır. HSP70 diğer enzim yapıları gibi yapısını koruma üzere hidrofobik peptid yapısının olduğu kısımla reaksiyonlara dahil olmaktadır ve bu reaksiyonlar ATP bağımlı olarak gerçekleştirilir (Sherman & Goldberg, 2001).

HSP60

HSP60, canlılarda en korunmuş proteinlerden biridir ve şaperonin veya HSP60 olarak da adlandırılır. Hücrelerde farklı yerlerde ifade edilen iki grup şaperonin bulunur. Prokaryotlar ve ökaryotik mitokondri ve kloroplastlarda bulunurlar ve kofaktör HSP10 ile birlikte çalışırlar. 2. Grup HSP60'lar arkea ve ökaryotik sitozolde bulunurlar (Cappello & ark., 2008; Weiss & ark., 2016; Ishida & ark., 2018). Her iki şaperonin türü de benzer özellikte işlevleri gerçekleştirmektedirler (Saibil & ark., 2013). HSP60 prokaryotik veya ökaryot hücrelerde hücre membranlarında, sitoplazmasında veya bazı organellerde (mitokondri, kloroplast ve golgi aparatı gibi) özelleşmiş mekanizmalar zinciri içinde görevlendirilmek üzere lokalize olmuşlardır.

Memeli hücrelerinde, HSP60 hücrede en çok mitokondri organeline lokalize olmuş ve aktivite göstermektedir ve mitokondri dışında çok az aktivite gösterir. HSP60, mitokondri içerisinde oksijenli solunum zincirinin regüle edilmesini sonuç olarak hücrenin fizyolojik koşullarda gerekli olan enerjiyi sağlamasına ve hayatta kalması için gereken enerji üretimini sağlamaktadır (Campanella & ark., 2012; Caruso Bavisotto & ark., 2017).

HSP40

HSP40 ailesi isimlendirmesini yönelik ilk girişim daha önce yayınlanmıştır (Ohtsuka & Hata, 2000). HSP40 ailesi, HSP70 proteinlerinin hücre olarak beraberce çalışarak hücre içerisinde reaksiyonların işlevselliğini sağlayan büyük bir protein yapısında ısı şok protein aile üyesidir (Venter & ark., 2001).

HSP40 proteinlerinin alt üyeleri olan çeşitleri HSP70 şaperon ailesinin eylemini belirleyen bir mekanizma oluşturmuştur. HSP40 ailesi büyük bir ailedir, örneğin bir *Saccharomyces cerevisiae* ve insan genomları sırasıyla 20 ve 44 üyeyi kodlar (Cyr & Douglas, 1994; Cheetham & Caplan, 1998).

HSP40 ailesi, protein metabolizmasında belirli reaksiyonlara HSP70 ile katılarak birlikte koşaperon olarak çalışmaktadırlar. HSP40 proteini subselüler yapılar içerisinde farklı konumlar içerisinde bulunur bunun sonucu olarak HSP70 ile beraber protein metabolizması içerisinde lokalize reaksiyonların birlikte aktivasyon sağlamaktadırlar.

HSP40 ailesi içerisinde farklı aktif bölge yapılarına sahiptir bu yüzden fonksiyonel farklılıklarından dolayı farklı bölgelerde işlevsel olarak aktiveleşebilirler. HSP40 ailesi, araştırmalarda ilk tanımlanması *Escherichia coli*'de belirlenmiştir ve dört aktif bölgenin korunduğu ve aktivasyon gösterdiği bildirilmiştir (Caplan & ark., 1992; Caplan & ark., 1993; Cyr & ark., 1994; Jordan & McMacken, 1995; Gething, 1997). Belirli bölgelerde farklı fonksiyonel özelliklere dayanarak, HSP40 üç ayrı sınıf altında toplanmaktadır: 1, 2 ve 3. Sınıf 1 ve 2 HSP40 grupları, yapı ve işlev olarak sınıf 3 grubuna bakıldığında daha fazla korunmuştur. Sınıf 3, yalnızca yaygın olarak bilinen J-domaininin korunmasıyla çok farklı işlevsel hale gelmiştir. Sınıf 1 ve sınıf 2 HSP40'lardaki N-terminal konumunun yerini koruması ve bunun aksine sınıf 3 HSP40'lardaki J-domaini bölümü herhangi bir konumda olabildiği belirlenmiştir (Craig & Marszalek, 2017; Fan & ark., 2003; Li & ark., 2009; Kampinga & Craig, 2010).

HSP40 ve HSP70 birlikte koşaperon olarak ATPaz enzim aktivitesinin regülasyonu sağlayarak işlev görür. ATP'nin parçalanmasıyla ortaya çıkan enerji ile HSP70'in gerek duyduğu enerjiyi alarak aktivitesini gerçekleştirebilir ve beraberinde HSP40 proteini substrat yapılarıyla birlikte aktivasyonu stabilize eder böylece HSP70'lerin aktivitesi birlikte yürütülür. Çoğu HSP40 proteini, HSP70'lere bağlanabilmek için özel bir J domain alanı içerir. Korunmuş olan histidin, prolin ve aspartik asit amino asit kalıntılarının J domain alanını karakterize ettiği bilinmektedir. HSP40 J domain alanıyla, HSP70'e bağlanması sonucunda ATPaz enzim aktivitesinde artış olduğu raporlanmıştır (Cheetham & Caplan, 1998; Mayer & Bukau, 2005; Qiu & ark., 2006).

Küçük HSP

Isı şok proteini ailesi içinde küçük HSP'ler (sHSP'ler), α -kristallin alanında 80 ile 100 amino asit dizisinin bulunmasıyla karakterize edilen ve yapısal olarak farklı bir grup oluşturan ve en küçük moleküler ağırlığa sahip olan ısı şok proteini grubudur. sHSP birden fazla alt birimlerden oluşmaktadır ve moleküler ağırlıkları 12 kDa'dan 43 kDa'a arasında farklı moleküler ağırlığa sahiptir ve birleşerek daha büyük yapıları oluştururlar (Narberhaus, 2002).

sHSP'ler hücre protein yapılarının regülasyonu için hücre içinde dağılmış bir şekilde bulunan bileşenleridir. Büyük moleküler ağırlıklı ısı şok proteinleri ile beraber katlanmamış proteinleri düzenlemek ve substratın yeniden katlanmasını sağlamak gibi önemli bir görevleri bulunmaktadır. Hücreleri protein agregasyonuna karşı korurlar, ancak agregat eğilimli yapıları yeniden katlanmayı sağlamak amacıyla herhangi bir aktivasyon göstermez fakat diğer HSP'lerle birlikte düzenlenmeleri için çalışmaları gerekir. sHSP'lerin genel olarak substrat tanımlama mekanizması ve şaperon görevleri diğer HSP gruplarına kıyasla zayıf bir şekilde olduğu belirlenmiştir. sHSP'lerin genel olarak tanımlanmasında her ısı şok proteinlerinde olduğu gibi oksidatif stres, hipoksi, ısı, anoksi, UV, glikoz yoksunluğu, toksik radikaller, farmasötikler ve kemoterapi gibi birçok farklı stres sonrası aktivasyon gösterdikleri bilinmektedir (Fu & Chang, 2004; Taylor, & Benjamin, 2005).

sHSP'lerin oluşturulması, fazla miktarda oluşması ve negatif feedback kontrolü olması dolayısıyla karmaşıktır, ancak stresle ilişkili indüklenebilir transkripsiyonel enzimler HSP'lerin ana indükleyicileri olduğu düşünülmektedir (Westerheide & Morimoto, 2005).

Küçük HSP'lerin ortak özelliği 100 amino asitlik bir çekirdek α -kristallin alanına sahip olmaları ve bu alana uzunluk ve dizilim açısından değişken N- ve C-terminal uzantılarının eklenmiş olmasıdır. Bu uzantılar küçük HSP'lerin büyük dinamik

oligomerlerle birleşmesine katılır ve taşınan ya da düzenlenen proteinlerin tanınmasına aracılık eder (Jaya & ark., 2009).

Aynı hücrede içerisinde beraber hareket eden farklı sHSP'ler arasında olan işbirliği, sHSP görevlerini, çalışma mekanizmasını tanımlamaya başka bir karmaşıklık düzeyi eklemektedir. Stres toleransı için sHSP'lerin anlamı, çeşitliliklerine ve sHSP mutasyonları ile farklı insan hastalıkları arasındaki bağlantıların tamamında, bu esrarengiz moleküler şaperonların üzerinde daha fazla çalışmanın önemli olduğunu göstermektedir (Haslbeck & Vierling, 2015).

Kaynakça

Aufricht, C. (2005). Heat-shock protein 70: molecular supertool?. *Pediatric Nephrology*, 20, 707-713.

Bardwell, J. C. & Craig, E. A. (1984). Major heat shock gene of *Drosophila* and the *Escherichia coli* heat-inducible dnaK gene are homologous. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 81(3), 848-852.

Brown, I. R. (2007). Heat shock proteins and protection of the nervous system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1113(1), 147-158.

Campanella, C., Bucchieri, F., Merendino, A. M., Fucarino, A., Burgio, G., Corona, D. F., Barbieri, G., David, S., Farina, F., Zummo, G. & de Macario, E. C. (2012). The odyssey of Hsp60 from tumor cells to other destinations includes plasma membrane-associated stages and Golgi and exosomal protein-trafficking modalities. *PloS One*, 7(7), e42008.

Caplan, A. J., Cyr, D. M. & Douglas, M. G. (1992). YDJ1p facilitates polypeptide translocation across different intracellular membranes by a conserved mechanism. *Cell*, 71(7), 1143-1155.

Caplan, A.J., Cyr, D.M. & Douglas, M.G. (1993). Eukaryotic homologues of *Escherichia coli* dnaJ: a diverse protein family that functions with hsp70 stress proteins. *Molecular Biology Of The Cell*, 4(6), 555-563.

Cappello, F., Conway de Macario, E., Marasà, L., Zummo, G. & Macario, A.J. (2008). Hsp60 expression, new locations, functions, and perspectives for cancer diagnosis and therapy. *Cancer Biology & Therapy*, 7(6), 801-809.

Caruso Bavisotto, C., Cappello, F., Macario, A. J., Conway de Macario, E., Logozzi, M., Fais, S. & Campanella, C. (2017). Exosomal HSP60: a potentially useful biomarker for diagnosis, assessing prognosis, and monitoring response to treatment. *Expert Review Of Molecular Diagnostics*, 17(9), 815-822.

Causse, S. Z., Marcion, G., Chanteloup, G., Uyanik, B., Boudesco, C., Grigorash, B. B. & Garrido, C. (2019). HSP110 translocates to the nucleus upon genotoxic chemotherapy and promotes DNA repair in colorectal cancer cells. *Oncogene*, 38(15), 2767-2777.

Cheetham, M. E. & Caplan, A. J. (1998). Structure, function and evolution of DnaJ: conservation and adaptation of chaperone function. *Cell Stress & Chaperones*, 3(1), 28.

Craig, E. A. & Marszalek, J. (2017). How do J-proteins get Hsp70 to do so many different things?. *Trends in Biochemical Sciences*, 42(5), 355-368.

Cyr, D. M. & Douglas, M. G. (1994). Differential regulation of Hsp70 subfamilies by the eukaryotic DnaJ homologue YDJ1. *Journal of Biological Chemistry*, 269(13), 9798-9804.

Cyr, D. M., Langer, T. & Douglas, M.G. (1994). DnaJ-like proteins: molecular chaperones and specific regulators of Hsp70. *Trends in Biochemical Sciences*, 19(4), 176-181.

Fan, C. Y., Lee, S. & Cyr, D. M. (2003). Mechanisms for regulation of Hsp70 function by Hsp40. *Cell Stress & Chaperones*, 8(4), 309.

Fu, X. & Chang, Z. (2004). Temperature-dependent subunit exchange and chaperone-like activities of Hsp16. 3, a small heat shock protein from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 316(2), 291-299.

Gething, M. J. ed., (1997). Guidebook to molecular chaperones and protein-folding catalysts. OUP Oxford.

Giffard, R. G. & Yenari, M. A. (2004). Many mechanisms for hsp70 protection from cerebral ischemia. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 16(1), 53-61.

Gupta, R. S. (1995). Phylogenetic analysis of the 90 kD heat shock family of protein sequences and an examination of the

relationship among animals, plants, and fungi species. *Molecular Biology and Evolution*, 12(6), 1063-1073.

Gurbuxani, S., Bruey, J. M., Fromentin, A., Larmonier, N., Parcellier, A., Jäättelä, M. & Garrido, C. (2001). Selective depletion of inducible HSP70 enhances immunogenicity of rat colon cancer cells. *Oncogene*, 20(51), 7478-7485.

Hartl, F. U. (1996). Molecular chaperones in cellular protein folding. *Nature*, 381(6583), 571-580.

Hartl, F. U., Bracher, A. & Hayer-Hartl, M. (2011). Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature*, 475(7356), 324-332.

Haslbeck, M. & Vierling, E. (2015). A first line of stress defense: small heat shock proteins and their function in protein homeostasis. *Journal of Molecular Biology*, 427(7), 1537-1548.

Javid, H., Hashemian, P., Yazdani, S., Sharbaf Mashhad, A. & Karimi-Shahri, M. (2022). The role of heat shock proteins in metastatic colorectal cancer: A review. *Journal of Cellular Biochemistry*, 123(11), 1704-1735.

Jaya, N., Garcia, V. & Vierling, E. (2009). Substrate binding site flexibility of the small heat shock protein molecular chaperones. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(37), 15604-15609.

Jordan, R. & McMacken, R. (1995). Modulation of the ATPase activity of the molecular chaperone DnaK by peptides and the DnaJ and GrpE heat shock proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 270(9), pp.4563-4569.

Kampinga, H. H. & Craig, E. A. (2010). The HSP70 chaperone machinery: J proteins as drivers of functional specificity. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11(8), 579-592.

Li, J., Qian, X. & Sha, B. (2009). Heat shock protein 40: structural studies and their functional implications. *Protein and Peptide Letters*, 16(6), 606-612.

Lindquist, S. & Craig, E. A. (1988). The heat-shock proteins. *Annual Review of Genetics*, 22(1), 631-677.

Mayer, M. P. & Bukau, B. (2005). Hsp70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62, 670-684.

Meyer, P., Prodromou, C., Hu, B., Vaughan, C., Roe, S. M., Panaretou, B. & Pearl, L. H. (2003). Structural and functional analysis of the middle segment of hsp90: implications for ATP hydrolysis and client protein and cochaperone interactions. *Molecular Cell*, 11(3), 647-658.

Morimoto, R. I. (1998). Regulation of the heat shock transcriptional response: cross talk between a family of heat shock factors, molecular chaperones, and negative regulators. *Genes & Development*, 12(24), 3788-3796.

Mosser, D. D., Caron, A. W., Bourget, L., Meriin, A. B., Sherman, M. Y., Morimoto, R. I. & Massie, B. (2000). The chaperone function of hsp70 is required for protection against stress-induced apoptosis. *Molecular and Cellular Biology*, 20(19), 7146-7159.

Narberhaus, F. (2002). α -Crystallin-type heat shock proteins: socializing minichaperones in the context of a multichaperone network. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 66(1), 64-93.

Niinuma, S. A., Lubbad, L., Lubbad, W., Moin, A. S. M. & Butler, A. E. (2023). The Role of Heat Shock Proteins in the Pathogenesis of Polycystic Ovarian Syndrome: A Review of the Literature. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 1838.

Normant, E., Paez, G., West, K. A., Lim, A. R., Slocum, K. L., Tunkey, C. & Fritz, C. C. (2011). The Hsp90 inhibitor IPI-504 rapidly lowers EML4-ALK levels and induces tumor regression in ALK-driven NSCLC models. *Oncogene*, 30(22), 2581-2586.

Ohtsuka, K. & Hata, M. (2000). Mammalian HSP40/DNAJ homologs: cloning of novel cDNAs and a proposal for their classification and nomenclature. *Cell Stress & Chaperones*, 5(2), 98.

Park, Y. H., Seo, J. H., Park, J. H., Lee, H. S. & Kim, K. W. (2017). Hsp70 acetylation prevents caspase-dependent/independent apoptosis and autophagic cell death in cancer cells. *International Journal of Oncology*, 51(2), 573-578.

Picard, D. (2002). Heat-shock protein 90, a chaperone for folding and regulation. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 59, 1640-1648.

Qiu, X. B., Shao, Y. M., Miao, S. & Wang, L. (2006). The diversity of the DnaJ/Hsp40 family, the crucial partners for Hsp70 chaperones. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 63, 2560-2570.

Redon, C., Pilch, D., Rogakou, E., Sedelnikova, O., Newrock, K. & Bonner, W. (2002). Histone H2a variants H2AX and H2AZ. *Current Opinion in Genetics & Development*, 12(2), 162-169.

Ritossa, F. (1962). A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia*, 18(12), 571-573.

Rokutan, K. (2000). Role of heat shock proteins in gastric mucosal protection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 15, 12-19.

Saibil, H. R., Fenton, W. A., Clare, D. K. & Horwich, A. L., (2013). Structure and allostery of the chaperonin GroEL. *Journal of Molecular Biology*, 425(9), 1476-1487.

Schulte, T. W., Akinaga, S., Murakata, T., Agatsuma, T., Sugimoto, S., Nakano, H. & Sharma, S. V. (1999). Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones. *Molecular Endocrinology*, 13(9), 1435-1448.

Sherman, M. Y. & Goldberg, A. L. (2001). Cellular defenses against unfolded proteins: a cell biologist thinks about neurodegenerative diseases. *Neuron*, 29(1), 15-32.

Subjeck, J. R. & Shyy T. T. (1986). Stress protein systems of mammalian cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 250(1), C1-C17.

Taipale, M., Jarosz, D. F. & Lindquist, S. (2010). HSP90 at the hub of protein homeostasis: emerging mechanistic insights. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11(7), 515-528.

Taylor, R. P. & Benjamin, I. J., 2005. Small heat shock proteins: a new classification scheme in mammals. *Journal of Molecular And Cellular Cardiology*, 38(3), 433-444.

Tittelmeier, J., Sandhof, C. A., Ries, H. M., Druffel-Augustin, S., Mogk, A., Bukau, B. & Nussbaum-Krammer, C. (2020). The HSP110/HSP70 disaggregation system generates spreading-competent toxic α -synuclein species. *The EMBO Journal*, 39(13), e103954.

Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W., Li, P. W., Mural, R. J., Sutton, G. G. & Kalush, F. (2001). The sequence of the human genome. *Science*, 291(5507), 1304-1351.

Vergheze, J., Abrams, J., Wang, Y. & Morano, K. A. (2012). Biology of the heat shock response and protein chaperones: budding yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) as a model system. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 76(2), 115-158.

Wang, X. Y. & Subjeck, J. R. (2013). High molecular weight stress proteins: Identification, cloning and utilisation in cancer immunotherapy. *International Journal of Hyperthermia*, 29(5), 364-375.

Weiss, C., Jebara, F., Nisemblat, S. & Azem, A. (2016). Dynamic complexes in the chaperonin-mediated protein folding cycle. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8(3), 80.

Westerheide, S. D. & Morimoto, R. I. (2005). Heat shock response modulators as therapeutic tools for diseases of protein conformation. *Journal of Biological Chemistry*, 280(39), 33097-33100.

BÖLÜM III

***Oreochromis niloticus*'da Çinko Oksit Nanopartikül Maruziyetinde Oksidatif Hasarın Belirlenmesi**

Özge TEMİZ¹

Giriş

Biyolojik olarak canlıda önemli bir yere sahip mineral olan çinko, endüstri gibi birçok alanda çinko oksit nanopartiküller (ZnO NP'ler) genel olarak ZnO malzemelerinin yerini alacak şekilde giderek yaygınlaşmaktadır. Önemli bir eser element olan çinko, 300'den fazla enzimin kullandığı kofaktör bir bileşenidir. ZnO'nun hem endüstriyel hem de kozmetik gibi insan üzerine direkt olarak etkisi olan bir kullanım alanında veya Zn türevli bir kimyasal katkı maddesi olarak yaygın kullanıldığı bilinmektedir. Bununla birlikte, nanoteknolojinin gelişmesiyle birlikte, ZnO NP'ler yavaş yavaş endüstriyel üretimde yüksek stabiliteye, korozyon önleyici ve fotokatalitik özelliklere sahip olduğundan kozmetik, eczacılık,

¹ Doç. Dr., Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, ilçe, il, ülke ORCID: 0000-0003-0668-5744, mail adresi

biyotıp, gıda işleme ve çevre kontrolünde ZnO malzemelerinin yerine yeni bir alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır (Choi & ark., 2018; Maret, 2019; Santos & ark., 2020).

Nanopartikül metal oksitler arasında ZnO-NP'ler, dünya çapında en çok kullanıma sahip olan TiO₂ ve SiO₂'den sonra en fazla kullanılan nanopartikül çeşididir (Piccinno & ark., 2012). Nanopartiküllerin dünya üzerinde olan dağılımı insan kullanımı ile beraber atıklardan bertaraf edilmemesiyle birlikte ekosistem içerisine kolaylıkla dağılabilmektedir (Farré & ark., 2009). Ekotoksikolojik etkilerinin belirlenmesinde çeşitli deney hayvanlarıyla yapılan araştırmalarda ZnO-NP'lerin toksisitesini birçok enzimatik yollar ve biyomolekül üzerinde çinko iyonlarının etkisiyle olduğu raporlanmıştır (Vimercati & ark., 2020).

Araştırmalarda, ZnONP'nin sucul organizmalarda toksik etkisini oksidatif strese neden olarak sonucunda apoptozis oluşumuyla sonuçlanan toksik etkiyle hücrede koruyucu sistem olan antioksidanların yetersiz kalmasıyla oluşan reaktif oksijen türlerinin (ROS) detoksifikasyonunu yeteri kadar sağlanmaması sonucu sucul organizmalarında ZnONP kaynaklı oksidatif hasarı raporlandırmışlardır (Hao & Chen, 2012; Abdel-Khalek & ark., 2015; Rajan & ark., 2016).

Süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) antioksidant sistemde çok önemli bir role sahip olduğundan, ZnONP'nin toksik etkisiyle ROS'un aşırı üretimi, hücresel antioksidanları tüketerek aşırı üretimle gösterilen oksidatif stresin indüklenmesine yol açabilir. SOD, oksiradikallerle ilk olarak detoksifike etmeye çalışan antioksidan enzimdir. Yüksek derecede süperoksit radikalinin (O²⁻) dismutasyonunu katalizleyerek oksijene (O₂) ve hidrojen perokside (H₂O₂) çevirir. CAT enzimi de H₂O₂'yi katalizleyerek H₂O ve O₂'ya direkt olarak dönüşümünü sağlamaktadır (Shahzad & ark., 2019).

Bu araştırma, tropik bir tür olan Nil tilapia *Oreochromis niloticus* (Linnaeus, 1758) üzerinde yürütülmüştür. Tilapia türleri, dünyada çiftlik balıkları en yaygın yetiştirilen türdür. *Oreochromis niloticus* (Nil tilapia), ticari değeri, hızlı büyüme oranı, farklı

diyetlere ve ekstrem koşullarda uyum sağlaması ayrıca çeşitli hastalıklara karşı yüksek toleransı nedeniyle dünya çapında yayılım gösteren bir balık türüdür. Ayrıca ekotoksikolojik çalışmalar için mükemmel bir modeldir (Fontainhas-Fernandes, 1998).

Bu çalışmada, *Oreochromis niloticus*'un bağırsak dokusunda SOD ve CAT enzim aktivitelerinin 7 gün boyunca maruziyet sonunda antioksidan enzimleri üzerinde olan değişimlerin istatistiksel olarak sonuçlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Toplam 24 Nil tilapiası (*Oreochromis niloticus*) yavrusu (ortalama kütle; $14 \pm 0,43$ g, ağırlıkları $54,6 \pm 2,71$ gr), Çukurova Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesine bağlı olan su ürünleri yetiştirme çiftliklerinden alındı. Balıklar, adaptasyon süresi boyunca 150 L dinlendirilmiş musluk suyu ile doldurulmuş cam akvaryumlarda ($100 \times 50 \times 50$ cm) 2 hafta boyunca tutuldu ve bu süre boyunca balıklar temel diyetle günde iki kez ağırlıklarının %3'si kadar hazır yem kullanılarak beslendi (Biomar-Sagun Feed, Türkiye). Deney boyunca 12 saat:12 saat aydınlık: karanlık döngüsü kullanıldı.

Sıcaklık $23 \pm 0,5^\circ\text{C}$ 'ye ayarlanırken pH ve çözülmüş oksijen sırasıyla $7,43 \pm 0,2$ ve $8,06 \pm 0,35$ mg/L idi. Su sıcaklığı, pH, çözülmüş oksijen ve tuzluluk seviyeleri günlük olarak ölçülürken, alkalinite 241 mg/L CaCO_3 , sertlik 272 mg/L CaCO_3 APHA, 1998'e göre haftada bir kez ölçülmüştür. Cam akvaryumlarda suyun %25'i her gün değiştirildi. Toksikite çalışmaları cam akvaryumlarda $40 \times 40 \times 40$ cm boyutta, dinlendirilmiş musluk suyuyla 40 L doldurulmuş ve merkezi sistem ile havalandırma yapılmıştır.

Deney akvaryumlarında grubu kontrol grubuyla beraber yürütülen deneylerde toksik kimyasal olan ZnO NP (Sigma) stok solüsyon hazırlanarak çalışılmıştır. Toksikite çalışmalarında hergün aynı saatte akvaryumlar suları yenilenmiş ve stok solüsyon ZnO NP hazırlanan toksik dozlar deney süresince doz oranının azalmasını önlemek için taze bir şekilde eklenmiştir. ZnO NP sublethal dozları 7 gün sürede 1 ppm, 2,5 ppm ve 5 ppm ZnO NP

konsantrasyonlarında bırakılan balıklar deney sonunda dekapitasyon yöntemiyle öldürüldü ve disekte edilerek bağırsak dokuları çıkarıldı (N=6). Bağırsak dokuları izotonik tuz çözeltisi ile yıkanıp kurulandı ve doku ağırlıkları ölçüldükten sonra her biri etiketlenip -80 °C'de biyokimyasal analizler yapılana kadar saklandı.

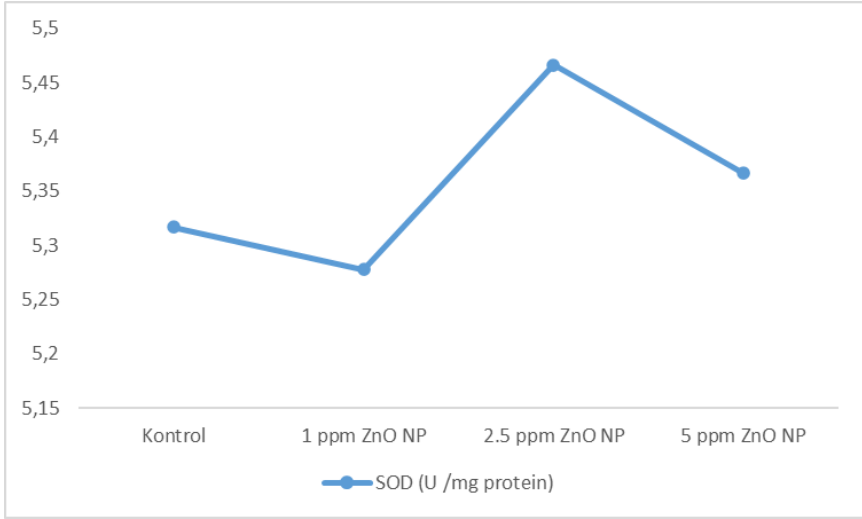
Bağırsak dokusu pH 7.4 olan %1.17 KCl içeren 0.1M sodyum-fosfat tamponunda, 1/20 oranında seyreltilerek 4 dk homojenizasyon işlemi yapıldı ve homojenatlar +4 °C'de 16000 rpm'de 20 dakika santrifüj işleminden sonra elde edilen süpernatant SOD enzim aktivitesi (U/mg protein) (McCord & Fridovich, 1969), CAT enzim aktivitesi (U/mg protein) (Beutler, 1975) ve protein (mg/ml) (Bradford, 1976) miktarlarının spektrofotometrik yöntemlerle belirlenmesinde kullanılmıştır.

İstatistik analizleri SPSS 22.00 paket programıyla $p<0.05$ önem düzeyine göre One-Way ANOVA post-hoc varyans analizi ve LSD, Duncan karşılaştırma testleri ile hesaplanmıştır.

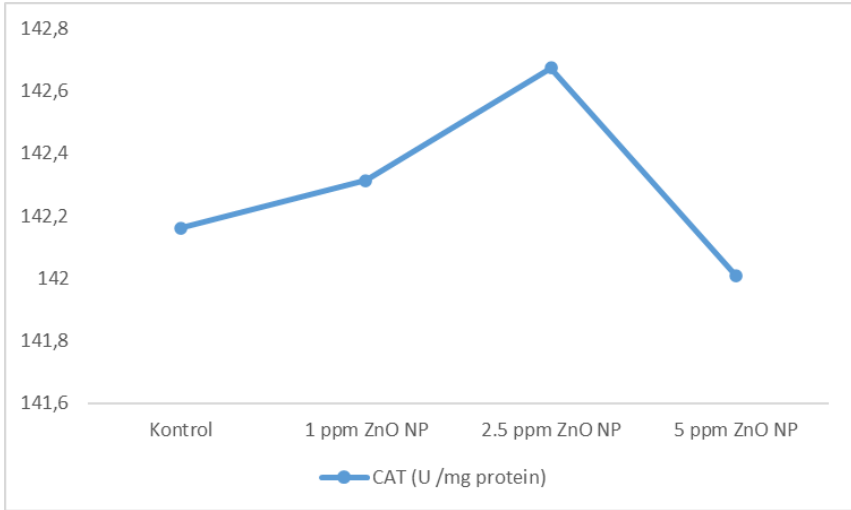
Sonuç ve Tartışma

Çinko (Zn) minerali, tüm omurgalılar için hücresel düzeyde görev alan hücre zarı, taşıyıcılar gibi özel görev alan reseptörlere bağlanma gibi normal yaşam aktivitelerinin sürdürülmesine yardımcı olabilen ve biyokimyasal kofaktör olan eser element olarak en fazla geresinim duyulan mineraldir. Bu farklı Zn formlarının balık türlerinde belirli özellikleri yüzünden kullanımını etkileyen farklı özellikleri bulunmaktadır (Wang & Wang 2015).

Zn, süperoksit anyon radikali, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit gibi ROS oluşumunu kısıtlayan özellik gösterdiği bildirilmiştir (Ogawa & ark., 2011). Araştırma da *Oreochromis niloticus*'un bağırsak dokusunda ZnO NP maruziyetinde (1 ppm, 2,5 ppm ve 5 ppm) 7 gün sonunda SOD ve CAT enzim aktivitelerinde herhangi bir değişim gözlenmemiştir (Şekil 1. ve Şekil 2.; $p<0.05$).



Şekil 1. ZnO NP maruziyetinde (1 ppm, 2,5 ppm ve 5 ppm) Oreochromis niloticus'un bağırsak dokusunda 7 gün sonunda SOD enzim aktivitesinde (U/ mg protein) olan değişim (n=6, p<0.05).



Şekil 2. ZnO NP maruziyetinde (1 ppm, 2,5 ppm ve 5 ppm) Oreochromis niloticus'un bağırsak dokusunda 7 gün sonunda CAT enzim aktivitesinde (U/ mg protein) olan değişim (n=6, p<0.05).

Benzer bir çalışmada Dekani & ark., (2019) yaptığı çalışmada 500 mg/kg ZnO-NP diyetinin, diğer Zn formlarının ilgili miktarıyla karşılaştırıldığında SOD aktivitesini önemli ölçüde arttırdığını, minimum CAT enzim aktivitesinin ise 500 mg/kg ZnSO₄ içeren balıkla beslenen diyetlerde olduğu raporlanmıştır.

Bağırsak dokusu farklı konsantrasyonlarda beslenen ZnO-NP'lerle sazanların Zn dozuna bağlı olmadan herhangi bir birikim bulunmadı. Bu sonuç ZnO-NP'lerin sindirim kanalından geçerek diğer organik kaynaklara göre daha kolay dolaşım sisteminde hareket ederek balık organ veya dokularında kolaylıkla yer değiştirdiğini göstermektedir. Farklı yapıda olan Zn-NP'lerin bağırsak dokularında endositoz yoluyla da alınması ve bağırsak hücrelerinin bu birikim yüzünden kapatılması mümkün olabilmektedir (Cho & ark., 2011; Kao & ark., 2011).

Hao & Chen (2012) tarafından sazan balığının (*Cyprinus carpio*) birçok dokusunda (solungaç, karaciğer ve beyin) SOD ve CAT aktivitelerini araştırmışlardır. Sonuç olarak solungaç dokularında ZnO-NP konsantrasyonunun artmasıyla sonuçlanırken, karaciğer dokusunda çalışmada dengesiz bir aktivite olduğunu belirlemişlerdir.

Benzer şekilde Xiong & ark., (2011), ZnO akut toksik etkisi zebra balığı karaciğerinde SOD ve CAT enzimleri aktivitesinde azalma gözlemlenmiştir. Shahzad & ark., (2019) yaptığı araştırmada ise karaciğer dokusunda SOD ve CAT enzimlerinin aktivitesinin azalması ve solungaçlarda aktivitenin artması, ancak SOD aktivitesinin solungaçlara göre karaciğerde daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Kaynakça

Abdel-Khalek, A., Kadry, M., Hamed, A. & Marie, M. A. (2015). Ecotoxicological impacts of zinc metal in comparison to its nanoparticles in Nile tilapia; *Oreochromis niloticus*. *The Journal of Basic & Applied Zoology*, 72, 113-125.

APHA. (1998). Standard methods for the examination of water and wastewater (21st ed), pp. 1378). Washington DC: American Public Health Association.

Beutler, E. (1975). Red Cell Metabolism. A Manual of Biochemical Methods. Grune and Stratton, New York, London, 67-69.

Bradford, M. M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, 72(1-2), 248-254.

Cho, W. S., Duffin, R., Howie, S. E., Scotton, C. J., Wallace, W. A., MacNee, W., ... & Donaldson, K. (2011). Progressive severe lung injury by zinc oxide nanoparticles; the role of Zn²⁺ dissolution inside lysosomes. *Particle and Fibre Toxicology*, 8(1), 1-16

Choi, S., Liu, X. & Pan, Z. (2018) Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*, 39(7), 1120-1132.

Dekani, L., Johari, S. A. & Joo, H. S. (2019). Comparative toxicity of organic, inorganic and nanoparticulate zinc following dietary exposure to common carp (*Cyprinus carpio*). *Science of The Total Environment*, 656, 1191-1198.

Farré, M., Gajda-Schranz, K., Kantiani, L. & Barceló, D. (2009). Ecotoxicity and analysis of nanomaterials in the aquatic environment. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 393, 81-95.

Fontainhas-Fernandes, A. A. (1998). Tilapia production. *Aquaculture Handbook*, 135-150.

Hao, L. & Chen, L. (2012). Oxidative stress responses in different organs of carp (*Cyprinus carpio*) with exposure to ZnO nanoparticles. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 80, 103-110.

Kao, Y. Y., Chen, Y. C., Cheng, T. J., Chiung, Y. M. & Liu, P. S. (2012). Zinc oxide nanoparticles interfere with zinc ion homeostasis to cause cytotoxicity. *Toxicological Sciences*, 125(2), 462-472.

Maret, W. (2019). The redox biology of redox-inert zinc ions. *Free Radical Biology and Medicine*, 134, 311-326.

McCord, J. M. & Fridovich, I. (1969). Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *Journal of Biological Chemistry*, 244(22), 6049-6055.

Ogawa, D., Asanuma, M., Miyazaki, I., Tachibana, H., Wada, J., Sogawa, N., ... & Makino, H. (2011). High glucose increases metallothionein expression in renal proximal tubular epithelial cells. *Journal of Diabetes Research*, 2011, 534872

Piccinno, F., Gottschalk, F., Seeger, S. & Nowack, B. (2012). Industrial production quantities and uses of ten engineered nanomaterials in Europe and the world. *Journal of Nanoparticle Research*, 14, 1-11.

Rajan, M. R., Archana, J., Ramesh, R. & Keerthika, V. (2016). Toxicity of zinc oxide nanoparticles in tilapia *Oreochromis mossambicus*. *Paripex-Indian Journal of Research*, 5(10), 220-224.

Santos, H. O., Teixeira, F. J. & Schoenfeld, B. J. (2020). Dietary vs. pharmacological doses of zinc: A clinical review. *Clinical Nutrition*, 39(5), 1345-1353.

Shahzad, K., Khan, M. N., Jabeen, F., Kosour, N., Chaudhry, A. S., Sohail, M. & Ahmad, N. (2019). Toxicity of zinc oxide nanoparticles (ZnO-NPs) in tilapia (*Oreochromis mossambicus*): tissue accumulation, oxidative stress, histopathology and

genotoxicity. *International Journal of Environmental Science and Technology*, 16, 1973-1984.

Wang, J. & Wang, W. X. (2015). Optimal dietary requirements of zinc in marine medaka *Oryzias melastigma*: Importance of daily net flux. *Aquaculture*, 448, 54-62.

Xiong, D., Fang, T., Yu, L., Sima, X. & Zhu, W. (2011). Effects of nano-scale TiO₂, ZnO and their bulk counterparts on zebrafish: acute toxicity, oxidative stress and oxidative damage. *Science of the Total Environment*, 409(8), 1444-1452.

BÖLÜM IV

Bitkilerde Gen Transfer Metotları

Şeyda POLATCI¹
Ekrem BÖLÜKBAŞI²

Giriş

Günümüzde tüm yaşam bitkilere bağlı olup besinlerimizi bitkilerden ya da bitkilerle beslenen hayvanlardan sağlanan ürünler oluşturmaktadır. Bitkiler ayrıca yağ, ilaç, giyim vb. gereksinimlerimizi de karşılamaktadır.

Dünyada çoğu bitkisel madde yapay olarak elde edilmiştir. Buna sentetik lif ve sentetik kauçuk örnek olarak verilebilir. İnsanoğlunun % 75'inin temel gıdasını oluşturan buğday, mısır, pancar, patates, çeltik, fasulye vb. besin maddelerini sentetik yoldan elde etmek mümkün değildir.

¹ Y.L. Öğrencisi, Amasya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Merkez, Amasya, Türkiye, 0009-0001-4002-1151, seydapolatc@gmail.com

² Doç. Dr., Amasya Üniversitesi, Suluova Meslek Yüksekokulu, Çevre Koruma Teknolojileri Bölümü, Merkez, Amasya, Türkiye, 0000-0003-3828-1226, ekrem.bolukbasi@amasya.edu.tr

Dünya nüfusunun hızla artması beslenme sorununu ortaya çıkarmakta ve beraberinde açlıktan ölümler meydana gelmektedir. Bu sorunu çözmede mevcut çeşitler ve ıslah hatlarındaki genetik farklılıkların kullanılması yeterli olamamaktadır (Şehirli & ark., 2005).

Günümüzde kişi başı işlenebilir alan 2.6 dekar iken bu değerin 2050 yılında 1.5 dekara kadar düşeceği beklenilmektedir (Vasil, 1998). Bugüne kadar uygulanan ıslah programlarında ürün kalitesi ve miktarına önem verilirken hastalık ve zararlılara karşı dayanıklılık arka planda kalmıştır. Hastalık ve zararlılar tarımsal verimi önemli derecede etkilediğinden ürün kayıplarına kimyasal ilaçlarla çare aranmıştır. Fakat bu kimyasal ilaçların kalıntıları hem üründe hem de toprakta uzun süre kaldığından insan, hayvan ve çevre sağlığını ciddi derecede tehdit etmektedir (Özgen & ark., 2005).

Klasik bitki ıslahı ayrıca tür içi genetik çeşitliliği sınırladığından ve zaman bakımından da olumsuz etki yaratmaktadır. Klasik bitki ıslahı yöntemlerinde populasyondaki genetik çeşitliliğin artırılmasıyla başarı elde edilebilmektedir. Melezleme ile aktarılan genin özelliklerinin bitkilerde fenotipik olarak gözlenebilmesi için çok sayıda bitkiden oluşan melez popülasyona gereksinim vardır. Klasik yöntemlerle yapılan melezlemelerde uyumlu türler arasında yeterli varyasyon sağlanabilirken, yabani türlerle yapılan melezlemelerde yeterli varyasyon için geniş bir popülasyona gereksinim duyulmaktadır. Bu popülasyonlarda kısırılık ve bozulan karakterlerin düzeltilmesi için uzun yıllar gerekmektedir ve geri melezlemeler sonunda yeni bir çeşit geliştirilebilmektedir. Türlerin azlığı, melezlemelerde hem istenen hem de istenmeyen karakterlerin döllere geçişinin engellenememesi ayrıca istenmeyen karakterlerin geri melezleme yoluyla elimine edilmesinin çok zaman alması klasik bitki ıslahının önemli olumsuzluklarıdır (Özgen & ark., 2005).

Günümüzde verimde artış sağlamak için klasik bitki ıslahı programlarını destek olarak yeni biyoteknolojik yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle izole gen doğrudan aktarıldığından farklı tür ve cinsler arasında gen aktarımında melezleme zorunluluğu ortadan kaldırılmaktadır. Ayrıca klasik ıslahta doğal izolasyon en önemli engel olduğundan kısırılık ve uyumsuzluk sorunu da çözülmüştür. Modern biyoteknolojik yöntemlerle istenen genlerle birlikte istenmeyen genlerin de mezelelere geçmesi sorun olmaktan çıkmaktadır (Özgen & Türet, 1995).

Biyoteknoloji nedir?

Biyoteknoloji, özel bir kullanıma yönelik olarak ürün ya da işlemleri dönüştürmek veya oluşturmak için biyolojik sistem ve canlı organizmalarla bunların türevlerini kullanan teknolojik uygulamalardır (Özgen & ark., 2005).

Modern biyoteknoloji, rekombinant DNA'nın hücre ya da organellere doğrudan enjeksiyonu ya da farklı taksonomik gruplar arasında uygulanan hücre füzyonu gibi doğal çoğalma ve rekombinasyon engellerini ortadan kaldıran ve klasik ıslah ile seleksiyon yöntemlerince kullanılmayan in vitro nükleik asit tekniklerinin tamamıdır (Özgen & ark., 2005).

Bir türe başka türden gen aktarılarak doğal yapının değiştirilmesi sonucu yeni genetik özellikler kazandırılmasını sağlayan bu modern biyoteknoloji tekniklerine 'Gen Teknolojisi', gen teknolojisi kullanılarak doğal olarak elde edilmesi mümkün olmayan yeni özellikler kazandırılmış organizmalara da 'Genetiği Değiştirilmiş Organizma (GDO)' denilmektedir. (Özgen & ark., 2005).

Biyoteknolojinin Kökeni ve Tarihçesi

Biyoteknolojinin kökeni yaklaşık 10.000 yıl önceye dayanmakta olup ilk tarım toplumlarında, tohumların bir yıl sonra ekimi için toplanmasına dayanmaktadır. Babil, Mısır ve Roma halkları da ürün yetiştirmek için bu yöntemi kullanmışlardır. MÖ 6000'lerde insanlar ekmek, bira ve şarap üretiminde mayalama yöntemini kullanmaya başlamışlardır. Orta Asya ve Çin MÖ 4000'lerde yoğurt yapımında laktik asit üreten bakterileri, peynir üretiminde küf, şarap sirkesi üretiminde ise asetik asit bakterilerinden yararlanıyorlardı. 1500'lü yıllarda ise tüm dünyada bitkilerin keşfi yaygınlaştığından, bu süreç sonunda ilk bitki tip (gen) bankası kurulmuştur. Hastalıklara direnç ve avantaj sağlayan özelliklere sahip bitkiler, gelecekte üretimlerde kullanılmak için saklanmaya başlandı. 19. yüzyılın ikinci yarısı biyoloji alanında önemli gelişmeler yaşandı. Örneğin; mikroorganizmalar keşfedildi ve ısı yoluyla mikroorganizmalardan arındırma (pastörizasyon) yöntemini geliştirildi. Genetiğin temeli Gregor Mendel'in tohum ve bitkilerle yaptığı çalışmalarla kuruldu.

Biyoteknoloji terimi ilk kez 1919'da Macar mühendisi Kari Ereky tarafından kullanıldı. Bu dönemde N.I. Vavilov, Rusya'da tahıl genetik kaynakları yöntemi konusunda araştırma ve üretim programı geliştirdi.

Biyoteknoloji 20. yüzyılın başında hem endüstri hem de tarım alanına aynı zamanda girdi. Nişastadan aseton ve boya çözücülerini üretimi için mayalama yöntemleri geliştirildi. 1932-1952 yılları arasında araştırmacıların hücre biyolojisi konusunda ileri araştırmalar yapmasıyla gen mutasyonları ve proteinlerin aminoasit dizileri arasında doğrudan bir bağlantı olduğu saptandı. Ayrıca penisilin keşfi ile ilaçlar dikkat çekmeye başladı. Soğuk Savaş döneminde çoğu ülke savaşta kullanılmak üzere biyolojik ajan ve antibiyotik geliştirmeye başladı.

1953'te modern moleküler biyolojide DNA'nın yapısının bulunmasıyla bu yeni dönem biyoteknoloji çağı olarak adlandırıldı. Bu yeni dönemin başlarında DNA'nın kopyalanması ve protein sentezi konusunda çok sayıda çalışma yürütüldü. 1965'te ilk kez fare ve insan hücreleri birleştirilerek genetik kod aydınlatıldı. 1972'de Paul Berg adlı araştırmacı restriksiyon enzimlerini kullanarak iki ayrı organizmaya ait DNA parçalarını birleştirdi. 1974'te Stanley Cohen ve Herbert Boyer plazmit aracılığıyla geni bakteriye aktardılar. 1975'te Kohler ve Milstein adlı araştırmacılar hücre füzyonu yöntemiyle yüksek özgüllüğe sahip monoklonal antikorlar ürettirtiler. İlk genetik şirketi Genentech Inc iki moleküler biyolog tarafından 1976'da ABD'de kuruldu. Bu şirket 1977'de insan büyüme hormonunu ve 1982'de insan insülin genlerini bakteride klonladı. 1983'te Lilly firması rekombinant insülin üretimi için izin alıp 1981'de gama-interferon klonlandı ve bunu tıp ve endüstri alanlarında gerekli birçok gen izledi. İlk kez bir insan geni taşıyan 'transgenik fare' geliştirildi. 1985'te böcek, virüs ve bakterilere direnç geni aktarılmış bitkilerin tarla testleri yapıldı. 1987'de uzun raf ömrüne sahip transgenik domates için patent alındı ve rekombinant Hepatit B aşısı üretildi. İnsan Genomu Araştırma Ulusal Merkezi 1989 yılında ABD'de kuruldu ayrıca 2005 yılına kadar insan genomu projesinin bitirilmesi hedeflendi. 1990'da Hepatit C virüsü tanı kiti patent alındı ve kan bankalarında kullanılmaya başlandı. 1994'te genetik yapısı değiştirilmiş ilk domates satış izni, 1995'te insan Alzheimer hastalığı geni taşıyan bir transgenik fare, 1996'da *E.coli* bakterisini saptayabilen ucuz bir tanı biyosensörü geliştirildi. Memeli bir canlı (koyun Dolly) ilk kez 1997'de klonlandı. 1998'de Embriyonik kök hücrelerinin kültür ortamında geliştirilmesi 1998 yılında başarıldı. Japonya'da tek bir sığırdan alınan hücrelerle sekiz kopya geliştirildi ve 1999'da klon hayvan sayısı hızla arttı. 2000'de İnsan Genom Projesi ön sonuçları açıklanarak, 2001'de İnsan Genom Projesinden ilk kesin bilgiler elde edilmeye

başlandı. Ayrıca kök hücre kültürü ve farklılaşmasıyla istenen dokuların elde edilmesi konusunda önemli adımlar atıldı (Çırakoğlu, 2002).

Bitkisel anlamda modern biyoteknoloji çalışmaları ise, istenilen genlerin bulunarak karakterize edilmesi daha sonraki aşamada izolasyonu ve hedef hücreye aktarılması aşamalarından oluşmaktadır. Bitkilere gen aktarımında kullanılan tekniklerin temelinde istenilen geni taşıyan bir DNA parçasının doku içindeki hücrelerin kromozomlarına yerleştirilmesi, daha sonra doku kültürü tekniklerinin kullanılarak bu hücrelerden transgenik bitkilerin elde edilmesi yatmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Bitki biyoteknolojisinin tarihsel gelişimi

Gen aktarımında yoğun olarak kullanılan diğer bir araç toprakta yaşayan genellikle çift çenekli bitkileri kök boğazındaki yaralardan enfekte ederek oluşturduğu ur ile gen geçişlerini sağlayan *Agrobacterium tumefaciens* bakterisidir. Gen aktarımında yabancı gen, alıcı hücredeki kromozomlardan bir ya da birkaçına rastgele yerleştiğinden söz konusu genin hangi hücrelere aktarıldığının belirlenmesi gerekir. Belirleme çalışmalarında gen aktarılan dokuların kültüre alınmaları gerekmektedir. Çeşitli laboratuvar ve tarla testlerinin uygulanmasıyla bitkinin transgenik olup olmadığı belirlenip transgenik olanların üretim çalışmalarına başlanmaktadır (Özgen & ark., 2005).

19. yüzyılın ikinci yarısında Mendel ve Pasteur gibi bilim insanlarının genetik ve mikrobiyoloji alanında yaptıkları önemli çalışmalar biyoteknolojiye de önemli katkılar sağlamıştır fakat biyoteknolojide esas adımlar ve farkındalık 20. yüzyılın ikinci yarısında hızla gelişen gen teknolojisiyle sağlanmıştır. DNA'nın keşfedilmesi ve belli DNA dizilerinin (genlerin) bir canlıdan diğerine aktarılabilmesinin öğrenilmesiyle yeni bir döneme girilmiştir. Biyoteknolojinin kullanım amacına göre insanlığa yararlı veya zararlı olabileceği, biyogüvenlik koşullarını hiç aksatmadan doğaya ve topluma zarar vermeyecek bir biyoteknolojinin gelecekteki çoğu sorunun çözümüne büyük katkı sağlaması beklenmektedir (Çırakoğlu, 2002).

Bitkilerde Gen Aktarımı

Bazı özel DNA dizilerinin bitki hücrelerinin genetik yapılarına eklenmesine "Bitkilerde gen aktarımı" denilmektedir. Genetik transformasyon olarak da adlandırılabilen bu yöntemin aşamaları yabancı DNA'nın bir vektör (taşıyıcı) aracılığıyla genom içine yerleştirilmesi, genin ifadesi ve kazanılan yeni özelliklerin yavru döllere aktarımıdır.

Gen aktarımıyla bitkilerde bakteri, virüs ve mantar kökenli hastalıklara, çeşitli çevresel baskılara, herbisitler ve pestisitler gibi çeşitli kimyasallara direnç özelliği kazanması sağlanmaktadır. Ayrıca gen aktarımının diğer hedefleri arasında tahılların besin kalitesinin artırılması, bitkilerin ikincil metabolizma artıkları, antibiyotik ve aşı gibi ilaç endüstrisinde kullanılan maddeleri bol miktarda üretmeleri de bulunmaktadır (Bajroviç, 2002).

Bitki Transformasyonunun Mekanizması ve Aşamaları

Bitki transformasyonu, yabancı bir genin stabil olarak bitki içine sokulması ve bitkide eksprese olmasıdır. İlk başarılı bitki transformasyonundan (1983) bu yana tek çenekli ve çift çenekliler (Birch, 1997), algler (Cheney, 2000), mantarlar (Cantoral & ark., 1987) ve HeLa (Kunik & ark., 2001) hücrelerini kapsayan 120 tür (35 familya içinde) de başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Roa-Rodriguez & Nottenburg, 2002).

Bitki transformasyon yöntemleri 3 aşamada özetlenebilir:

1. Aktarım için ilgilenilen DNA'nın aktarımında kullanılacak metodun seçimi ve uygulanması,

2. Bitkiye entegre olan DNA'nın doğru bir şekilde istenilen geni eksprese etmesi,

3. Gen aktarılan bitkinin iyileştirilmesidir.

DNA Aktarım Teknikleri

Konak hücreye aktarılmak için izole edilen DNA'nın iletiminde biyolojik ve fiziksel olmak üzere iki aktarım sistemi kullanılmaktadır.

Biyolojik Aktarım Sistemleri

Bitki transformasyonunda *Agrobacterium tumefaciens* ve *Agrobacterium rhizogenes* olmak üzere 2 bakteri türü kullanılmakta olup bu bakteriler kök boğazı uruna ve saçak kök oluşumuna neden olurlar. Ayrıca bu bakteriler kendi DNA'larının bir kısmını bitki genomuna katmak gibi özel bir yeteneğe sahiptirler.

Bu bakteriler tümör oluşumunda anahtar rol oynayan büyük bir megaplazmid içerirler (yaklaşık 250kbp) ve bunlara Ti (tumor-inducing) plazmidi veya Ri (root-inducing) plazmid adı verilir. Bitki dokusunun bakteriyel enfeksiyonu sırasında Ti veya Ri plazmidinin hareketli kısmı olan T-DNA (transfer DNA), bitki hücresinin çekirdeğine aktararak kromozomuna katılır.

T-DNA transferi ve bitki çekirdek ekspresyonu yapıldıktan sonra bitki hücreleri eklenen T-DNA çeşidine göre değişen çeşitli opinleri sentezlerler ve üretirler. Üretilen bu opinler *Agrobacterium* için C ve N kaynağı olarak kullanılmaktadır (Hooykaas & Schilperoort, 1992). 30 kb'lık *vir* bölgesi T-DNA transferi ve transfer etkisinin artırılmasında gerekli 7 operonun (*virA, B, C, D, E, G* ve *H*) organize olduğu yerdir. Ayrıca bakteri kromozomunda bazı genlerin (örn; *chvA, chvB, chvE* vb.) bakteri kolonizasyonunda ve *Agrobacteriu*'un bitkiye tutunmasında görev aldıkları gösterilmiştir (Ward & Zambryski, 2001).

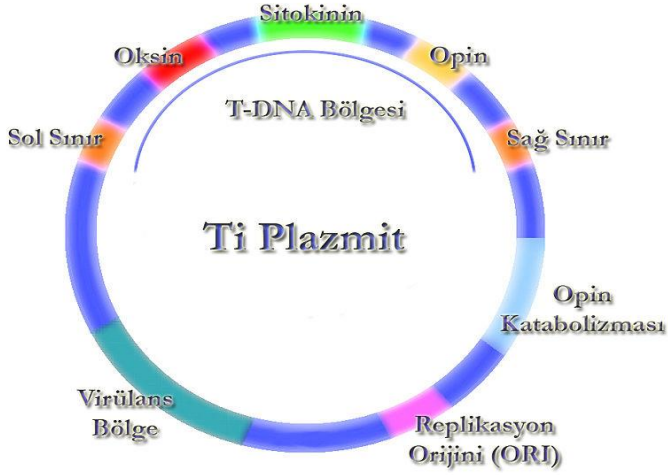
T-DNA transferinin aktivasyonunda rol alan ilk protein olan *vir A*, yaralanan bitkiden salınan sinyal moleküllerini fark eden transmembran dimerik sensör proteindir. Aktive olan *virA* üzerindeki fosfat molekülünü *virG*'ye verme kapasitesine sahip olarak ve diğer *vir* genlerinin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörü rolünde görev alır. *Vir* genlerinin ekspresyonu, T-DNA'nın alt kısmına komplementer bir tek

zincir DNA'nın (ss DNA) meydana getirilmesiyle sonuçlanır ve T-DNA sınırları içine yerleştirilen herhangi bir DNA, tek iplik DNA olarak bitki hücresine aktarılır. Daha sonra çift iplik olarak bitki DNA'sına katılır. T-iplik sentezi sağ sınırdan başlayarak 5'e 3' yönüne doğru devam eder.

Tek iplik T-DNA protein kompleksi bitki çekirdeğine transfer edilir ve bu DNA protein kompleksinin 3 tane membranı geçebilmesi gerekmektedir (Bakteri, bitki hücresi ve çekirdek). En yaygın kabul edilen modele göre ss T-DNA-VirD₂ kompleksi bir ss DNA binding protein olan 69 k Da'luk VirE₂ ile kaplanmaktadır ve nükleazların ataklarından korunmak ayrıca ss T-DNA'nın gerilerek kompleksteki çapının yaklaşık 2nm'ye düşürülmesi sağlanmaktadır. VirE₂ iki tane, VirD₂ bir tane çekirdek yer sinyali içerdiğinden bu iki 2 proteinin de kompleks bitki hücresinde iken çok önemli rollerinin olduğunu ve kompleksin çekirdeğin içine alınmasında aracılık ettikleri fikri öne sürülmektedir.

T-DNA transferinde son basamak, hala mekanizmasının tam olarak bilinmediği T-DNA'nın bitki genomuyla birleşme aşamasıdır. Ti sistemi muhtemelen her bakteri tarafından sadece bir tane T-DNA segmentinin konak çekirdek genomuna girmesini sağlamakta olup birden fazla bakterinin enfekte etmesiyle T-DNA kopya sayısı genomda etkili bir şekilde artmaktadır. Bazı eklenen parçalar aynı kromozomda lokalize olurken bazıları farklı yerlere yerleşebilmekte ve entegre oldukları yere göre bazıları yeniden düzenlenebilmektedir veya normal olmayan sonuçlar verebilmektedirler (Tziffa & ark., 2000; Gelvin, 2000; Zhu & ark., 2000, Tziffa & Citovsky, 2002).

Ti plazmid vektör yapımı 1983'ten beri *Agrobacterium*'un birçok farklı hattı iletim sisteminde kullanılmıştır ve Her hattın bitkiyi enfekte, transforme etme kabiliyeti farklıdır. Bu nedenle bazı bakteriler bazı bitkilerde daha etkiliyken, bazılarında daha az etki gösterebilmektedirler. *Agrobacterium* hatlarındaki Ti plazmidlerinin kompozisyonları farklı olmasına rağmen T-ipliğinin oluşturulması, hareketlenmesi ve entegrasyon mekanizmaları aynıdır.İlgilenilen genin aktarılmasında kullanılan ilk vektör ko-entegrasyon vektörleridir ve Bu vektör sistemi gen aktarımında gerekli olmayan T-DNA genlerinin çıkarılarak yerine istenilen DNA sekanslarının sokulmasıyla oluşmuştur (Şekil 2).



Şekil 2. Ti plazmidin genel yapısı

Bu yöntemle büyük DNA parçalarının kullanılmasıyla ilgili çoğu problemin üstesinden gelinmiştir fakat ko-entegratif vektörlerin transformasyon için ve transforme bitkilerin rejenerasyonları için gerekli olmayacak büyük DNA parçaları içermeleri dezavantajlarıdır. Bu nedenle bunlar tarımsal açıdan önemli GM bitkilerin üretimine uygun değildirler.

Teknolojinin ilerlemesiyle uzun ve kullanışsız ko-entegrasyon vektörleri günümüzde yerlerini *Agrobacterium* vektör yapımında standart olarak kullanılan binary vektörlere bırakmışlardır. Bu binary vektör sistemi 2 plazmidten meydana gelmekte olup birincisi hem *E.coli*'de hem de *Agrobacterium*'da kendini replike edebilen konak vektörüdür. Entegrasyon bölgesi T-bölgesinin sağ ve sol sınır (kenar) dizileriyle sınırlanmıştır. Multiple-cloning yerleri içerirler örneğin bitki seçiminde kanamisine direnç sağlayan nptII genini içerir. Binary vektörler *Agrobacterium*'a elektroporasyon veya transformasyonla direkt sokulabilmesine rağmen genellikle ilk olarak *E.coli*'ye transforme edilir daha sonra binary sistemindeki ikinci plazmid olan T-bölgesinden yoksun ve *vir* genlerini taşıyan *vir* helper (yardımcı) plazmidlerine sahip *Agrobacteriumlar*'la eşleştirilirler. *Vir* yardımcı ve binary vektörü

taşıyan *Agrobacterium*'lar seçilir, bitki hücrelerini veya protoplastlarını enfekte etmekte kullanılırlar. Yardımcı plazmidindeki trans-akting *vir* genlerinin ürünleri binary vektörlerin entegrasyon bölgelerinin transferine normal *Agrobacterium* entegrasyon mekanizmasındaki gibi izin verirler.

Agrobacterium vektörleri günümüzde çoğu çift çenekli bitki transformasyonunda başarı sağlarken tek çeneklilerde DNA'nın hücreye aktarımında fazla başarılı sağlamamaktadır. *Agrobacterium* sisteminde bakterinin bitkiye girebilmesi için kallus gibi fiziksel bir yaralanma gerekmektedir. Eğer bitkinin rejenerasyon kapasitesi düşükse veya bitki fiziksel yaralanmalara toleranslı değilse *Agrobacterium* sistemi etkili olamamaktadır. Ayrıca bitkinin yüzey sterilizasyonu yeterince iyi yapılmazsa bakteri transforme edilmiş bitkiyle beraber ileride üreyebilir ve bakteriler istenmeyen transformasyon sonuçları doğurabilirler.

Agrobacterium binary vektör sistemleri sadece nükleer genomu hedef alan, organelli genomları hedef almayan Vir-proteinlerinin fonksiyonlarına bağlı olduğundan (partikül bombardmanı) alternatif aktarım metodları uygulanmaktadır.

Biyolojik Aktarım Sistemlerinin Geliştirilmesi

Yüksek bitkilerde biyolojik aktarım sistemlerini geliştirmek için birçok strateji uygulanmıştır. Bunların çoğunda başarı azdır, fakat ilerleyen yıllarda daha geniş bir potansiyeli olabileceği düşünülmektedir.

Modifiye virüsler kullanılması entegrasyon kapasitesini yükseltmek için, viral kılıf proteinlerinin yeri antibiyotik dirençlilik genleri ile değiştirilmiş Tomato Golden Mosaic Virüs (TGMV) gibi modifiye edilmiş virüsler kullanılabilir (Elmer & Rogers, 1990). Genomda üreme kapasitesi olan virüsün kılıf proteinini kodlayan geni çıkarılmış ve bu şekilde çekirdekte sadece kendini replike eden viral DNA'lar oluşturulmuştur. Benzer sonuçlar diğer viral vektör kombinasyonlarında da elde edilmiştir örneğin; *Agrobacterium*-geminivirus vektörler ve *Agrobacterium*-cosmid vektörler gibi.

Farklı vektörlerin kullanılması Büyük molekül ağırlıklı DNA'ların aktarılmasında *Agrobacterium* binary vektör sisteminde BAC (bacterial artificial chromosome)'ların kullanılması da bir çok avantaj sağlamıştır (Hamilton 1997). BAC'lar YAC'lara göre daha çok kullanılan

vektörlerdir. BAC'ları yapmak ve korumak YAC'lara nazaran daha kolaydır. BAC'lar *E.coli*de ve değişik *Agrobacterium* hatlarında kararlılık göstermişlerdir. Bu durum da onları DNA kütüphanelerinin yapılmasında ve pozisyonel klonlama çalışmalarında pratik bir araç yapmıştır (Hamilton, 1997).

Bitki materyalinin yaralanması *Agrobacterium* transformasyonunda önemli bir faktördür. Çünkü bu aşama bakterinin hücre içine girmesine ve çoğalmasına izin veren aşamadır. Yaralanma T-DNA aktarımını tetikler ve yaralanmış hücrelerden sağlıklı komşu hücreye T-DNA transferi olur. Yaprak diski ve kesme işlemleri uygulanmıştır fakat partikül bombardımanı gibi yeni teknolojiler sayesinde bütün bitki dokularının transforme olması sağlanmıştır.

Sonikasyon yardımı ile *Agrobacterium* transformasyonu (Sonication-assisted *Agrobacterium* mediated transformation (SAAT)) bakterinin konak hücreye girişini artırmıştır (Trick & Finer, 1997). Bu teknik *Agrobacterium* varlığında hedef dokuyu kısa periyotlar şeklinde ultra sonik etkiye maruz bırakmakla uygulanmaktadır. Ultrasonik muamele sonucu konak hücrede geri-dönümlü çatlaklar ve küçük delikler oluşmakta dır bunun sonucunda bakterinin hücreye (sitozole) girmesi sağlanmaktadır. Çeşitli hücre ve organizmalarda ilgili genin 100 ila 1400 kat daha fazla ifade edildiği gözlenmiştir ve bu sonucun nasıl ortaya çıktığı açık değildir ancak bitki sinyal transkripsiyon mekanizmasında önemli bir etkisinin olduğu düşünülmektedir.

Bir diğer yaralama tekniği olan vakum infiltrasyonu da *Agrobacterium* aracılığıyla gen aktarım yeteneğini geliştirmiştir. Bu yöntemle başarı sadece model bitki olan *Arabidopsis thaliana* da sağlanmıştır. Daha sonraları kolzada ve kara turpta da başarı sağlanmıştır (Desfeux & ark., 2000; Curtis & Hong, 2001). *Agrobacterium* konsantresi içeren solüsyona bitki parçaları eklenir ve vakum altında infiltre edilir. Negatif basıncın bakteri hücrelerini bitki hücrelerine girmeyi zorlayan bir etki yaptığı düşünülmektedir böylece etkilenen konak hücre sayısında artış meydana gelir ayrıca vakum işlemi bitkinin yaralanma tepkisini uyarak bakteri etkisini artırır. Bu metot bitki doku kültürü ve rejenerasyonu gerektirmeden transforme bitkiler elde etmeyi sağlayan kolay, güvenilir ve transforme olmuş bitki sayısında yeterli sonuçlar elde edilen bir metottur (Bechtold & ark., 1993).

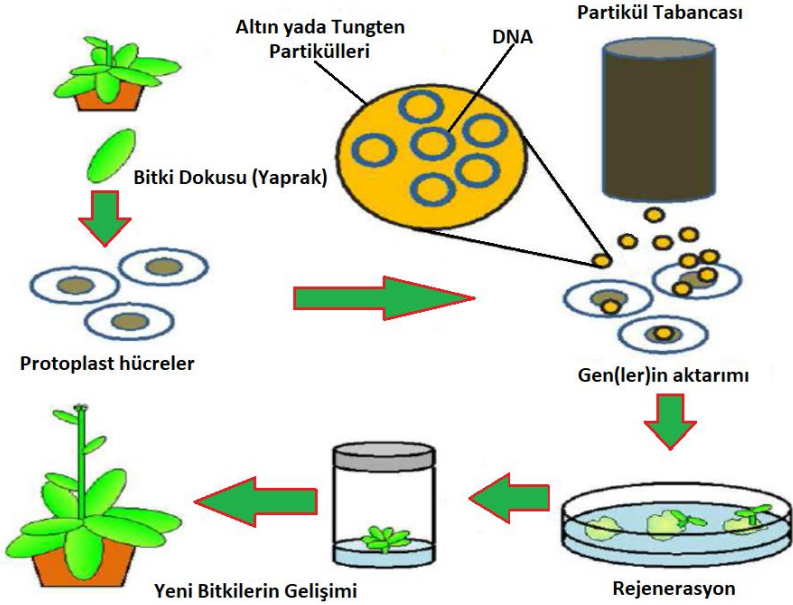
Bu teknikle alakalı olarak bir diğerk metot ise çiçekleri daldırma metotudur. Gelişmekte olan bitki çiçek kısımlarının *Agrobacterium* solüsyonuna batırılarak (Clough & Bent, 1998) veya çiçeklere spreyle *Agrobacterium* püskürtülerek (Chung & ark., 2000) veya çiçeklerin solüsyona batırılması ve vakum infiltrasyonu birlikte kullanılarak yapılan aktarım tekniğidir. Bu etkili transformasyon yöntemi *Agrobacterium*'un çiçekteki dişi üreme organına gen transferi yapmasına dayanmaktadır.

Agrobacterium sisteminin etkisini artırmak amacı ile uygulanan başka bir yöntem de *vir* genlerini uyaran molekülleri bakteriye önceden vererek transformasyonu artırma yöntemidir.

Fiziksel Aktarım Yöntemleri

Biyolistik (partikül bombardımanı, mikroprojektil bombardımanı) yönteminin bakterilere bağımlılığı ve vektör gereksinimi yoktur. DNA'nın bitki hücresine girişine kadar biyolojik sınırlamalar olmadığından biyolistik yöntemi hücre tipi, tür ve genotiple sınırlanmayan çok yönlü ve etkili bir transformasyon metodudur. Vektör gereksinimi olmadığından istenilen büyüklükte ve düzenlemede transgenler aktarılabilir ve çoklu gen transformasyonları sağlanabilir.

Partikül bombardımanı plastid transformasyonunda en etkili metot olup mitokondri transformasyonunda şimdiye kadar kullanılan tek metottur. Bombalanan eksplantlarda yüzeydeki hücrelerin partiküllerin çarpması veya basıncın etkisiyle hasar görmesi veya ölmesi ayrıca bombardımanlar arası varyasyon yöntemin dezavantajıdır. Kullanılacak DNA'nın uzunluğu, bombardıman sırasında oluşacak kırılmalar sebebi ile sınırlayıcı bir faktör olmaktadır (Altpeter & ark., 2005) (Şekil 3).



Şekil 3. *Biyolistik (partikül bombardmanı) uygulama yöntemi*

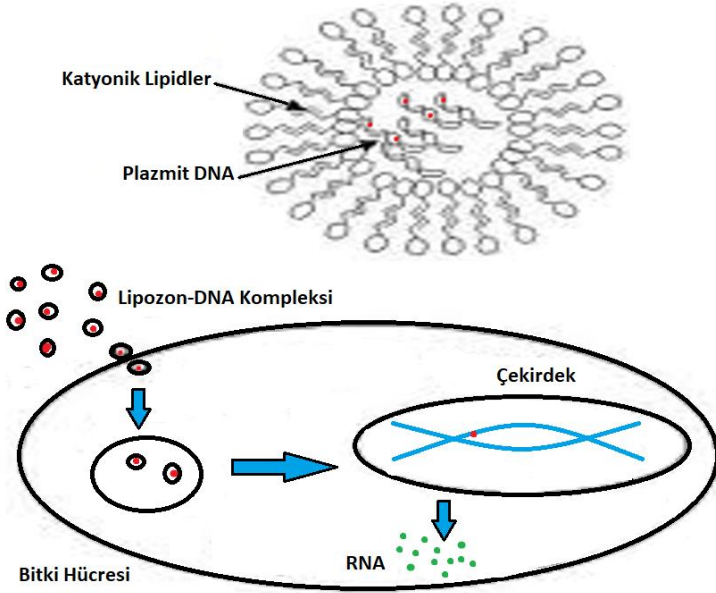
Agrobacterium ve partikül bombardmanı transformasyon sistemleri en yaygın kullanılan metotlar olmasına rağmen alternatif metotlar da bulunmaktadır.

Polietilen glikol (PEG) aracılığıyla gen aktarımında protoplastlara gen aktarımında kullanılan en yaygın ve en eski metot protoplastları DNA ile birlikte PEG ile muamele etmektir. Hala PEG'nin nasıl bir etki ettiği açık ve net olmamasına rağmen sitoplazmik membranda geri dönüşümlü geçirgenliklere neden olarak makro moleküllerin girişine izin verdiği düşünülmektedir. Bu sistem düşük sayıda transforme olmuş bitki elde etme açısından ve çoğu türdeki protoplasttan yeni bir bitki rejenerasyonunun yetersiz oluşu nedeniyle efektif değildir (Paszkowski & ark., 1984).

Lipozom aracılığıyla gen aktarımı, PEG sisteminin ilerletilmesiyle oluşmuş bir teknik olup yabancı DNA lipozom adı verilen küresel çift tabakalı yağ molekülleriyle kaplanır. (Gad & ark., 1990) PEG varlığında konak hücre protoplastlarının plazma zarları lipozom ile birleşir ve

birleşme sonucu DNA stoplazmaya ulaşır daha sonra genoma girer (Fukunaga & ark., 1983).

Membran geçirgenliğini artırmak için uygulanan diğer bir metot elektroporasyondur. Bu yöntemde hücreler kısa süreli şiddetli elektrik akımına maruz bırakılarak plazma zarı geçirgenliği artırılır. Elektroporasyonla transformasyon tekniği çeşitli türlerde ve hücre tiplerinde başarı sağlamıştır fakat türe özgü protoplast rejenerasyon problemi halen diğer tekniklerin kullanımını gerektirmektedir (Gelvin, 1998) (Şekil 4).



Şekil 4. Lipozon aracılığıyla gen aktarım yöntemi

Silikon karbit lifleriyle aktarım yöntemi oldukça basit bir yöntemdir. Liflerin büyüklükleri, biçimleri ve kimyasal kompozisyonları onlara hücreyi öldürmeden delme yeteneği sağlamıştır. Plazmid DNA (markör gen içeren), silikon karbit lifler ve bitki hücre kültürü süspansiyonu bir tüpe koyulur ve kuvvetlice karıştırılır daha sonra hidrodinamik kuvvetler silikon lifleri ve DNA'yı hücre içine sokar. Hızlı,

ucuz, çoğu hücre çeşidinde çalışılabilmesi ve ayarlaması kolay olması bu tekniğin avantajıdır (Wang & ark., 1995).

Mikroenjeksiyon tekniği tatmin edici bir transformasyon başarısına sahip olmasına rağmen (%20-50) zahmetli, deneyim gerektiren, özel ekipmanlar gerektiren ve çok zaman alıcı bir yöntemdir. Bu teknikle DNA'yı direkt protoplast (Crossway & ark., 1986) veya embriyonik hücre kültürü (Nomura & Komamine, 1986) içine sokmak için ince cam bir enjektör kullanılır.

1989 yılında tanımlanan elektroforez tekniğinde negatif yüklü yabancı DNA'nın elektrik alanında zorla konak hücreye girmesi sağlanmıştır (Ahokas, 1989). Meristematik bitki hücreleri iki tüp arasına koyulur ve DNA ağarla karıştırılır daha sonra ucu açık olan tüpe dökülür ve sadece ağar anottaki tüpe dökülür. Optimize edilmiş elektrik alanında DNA hücrelere doğru ağardan geçer ve hücre duvarının selüloz yapısını geçerek hücrenin içine girer. Bu teknikle hayatta kalan hücre oranı ortalama %55 ve yaşayan hücrelerdeki marker gen ekspresyonu %57 olarak bulunmuştur (Songstad & ark., 1995).

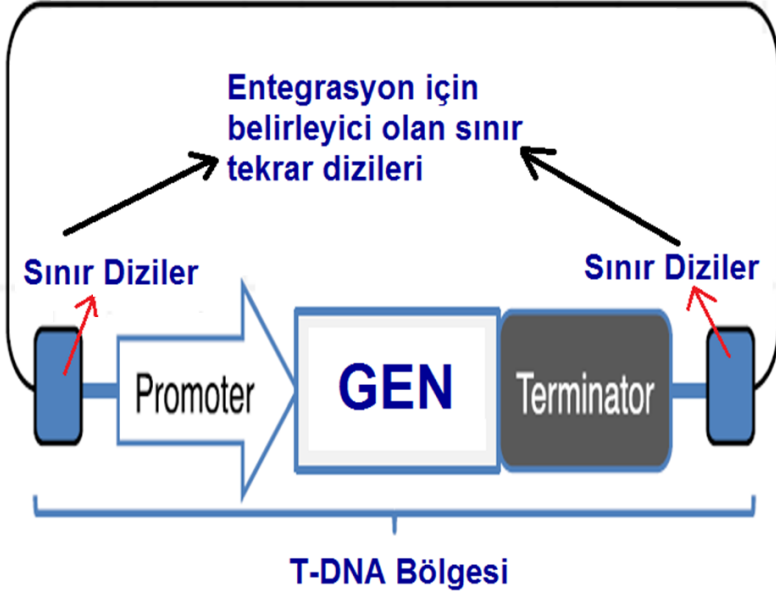
Desikasyon yöntemiyle kuru embriyolar yabancı DNA içeren besiyeri ile karıştırılabilir ve DNA embriyo içine rehidrasyon sırasında alınabilir. Seleksiyon ajanı içeren ortamda yabancı DNA içeren embriyoların gelişebilmesiyle transforme bitkiler seçilebilir.

Entegrasyon, Birleşme ve Ekspresyon

Aktarımı yapılan yabancı DNA'nın bitki genomunda nereye nasıl birleştiği, ekspresyonu için çok önemlidir. Eğer aktarımı yapılan yabancı DNA bitkideki önemli bir genin yapısını etkileyecek bir yere yerleşirse konak bitki hücresi zarar görebilir ya da ölebilir. Diğer yandan, konak bitkide normalde baskılanan genlerin olduğu yere (heterokromatin gibi) yerleşirse, yabancı gen ifade bulamayacaktır.

Agrobacterium'dan konak genomuna T-DNA aktarımı yüksek oranda koordine bir süreçtir. T-iplik transfer polaritesi Ti plazmidinden kesilip çıkarılıp konak genomuna entegrasyonuna kadar bazı pilot ve kılıf proteinler tarafından sürdürülür ve *in situ* hibridizasyon çalışmaları T-DNA'nın, konak hücre kromozomlarının belli kollarına lokalize olabileceğini göstermiştir (Kado 1991). Konak hücrenin DNA tamir enzimlerinin T-DNA'nın birleşmesinde önemli rollerinin olduğuna

inanılmaktadır fakatm birleşme yerinin nasıl seçildiği ve mekanizmanın detayları hala tam olarak net değildir. Bazı araştırmacılar T- DNA sınır (kenar) tekrarlarının yer seçiminde işe karıştığına inanılmaktadır fakat sonuç olarak entegrasyon kromozomların aktif bölgelerine (ökromatik) rastgele olmaktadır (Sonti & ark., 1995) (Şekil 5).



Şekil 5. Aktarımı yapılan genin entegrasyonu

Fiziksel iletim yöntemleri *Agrobacterium* sistemine göre kopya sayısı ve moleküler bütünlük bakımından daha az kontrollüdür ve konak hücreye DNA aktarımında plazmid vektörlerinin kullanıldığı birçok fiziksel yöntemde yabancı DNA konak genomuna rasgele yerleşmektedir. Bakteriyel replikasyon orijini ile beraber bakteriyel markör genler birlikte içeri girerler bu yüzden bitkiden gelen büyük DNA fragmentlerinin de sirkülasyondan sonra replike olabilecekleri prokaryotlara transfer olabileceği düşünülmek zorundadır. Örneğin; antibiyotik direnç genlerinin bitkiden bakterilere geçmesi, çevrede antibiyotiklere dirençli bakteriler yaratacaktır.

Plazmid temelli viral vektörler kendilerini birçok kez kopyalama ve bitki genomuna katma yeteneğine sahiptirler ve viral vektörlerle yapılan insersiyonlar rastgele olmayıp art arda düzenli bir şekilde dizilmiş sonuçlar verebilirler.

Promotorlar ve Gen Ekspresyonu

Viral Promotorlar

Bitki transformasyonunda sıklıkla kullanılan 2 promotor Cauliflower Mosaic (Karnabahar Mozaik) virüsünden sağlanan 19S CaMV ve 35S CaMV promotorlarıdır. CaMV promotorları monokotillerde ve dikotiledonlarda yapılan çoğu transformasyon çalışmasında başarıyla uygulanmıştır. Konak genomuna girdikten sonra düzenlenmeden yüksek ve devamlı olarak transkripsiyonu sürdürür ve korur çünkü bitki ve doku özgüllüğü yoktur ayrıca her dokuda ekspresyonu başlatabilir. Ho & ark., (1999) yaptıkları çalışmada uykudaki virüslerle birleşebilip yeni enfeksiyonlara neden olabileceklerini öne sürmüşlerdir.

Dokuya Özgü ve Çevresel Düzenlenen Promotorlar

Doğru bir ekspresyon ve translasyon elde edilmesinde kodlanan sekansın içine düzenleyici sekanslar eklenmelidir. Örneğin promotor sekansları, RNA polimeraz enziminin bağlandığı ve transkripsiyona başladığı diziler olup terminatörler de genin 3' ucunda mRNA sentezinin durması için gereken stop kodonunu taşıyan dizilerdir. Leader sekanslar da promotor ve yapısal gen arasındaki polinükleotit bölgeler olup DNA'nın mRNA'ya doğru şekilde transkripsiyonu için gereklidir ayrıca proteinlerin membrandan ekstraselüler matrikse salgılanmasında gerekli sinyal sekanslarıdır. Bu yüzden bu sekansların da düzenlenmesi önemli bir aşamadır.

Çoğu durumda transfer edilen genlerin dokuya özgü ifadesi çok önemlidir ve bu durumlarda dokuya özgü promotorlar kullanılmaktadır. Örneğin; Tapetum- spesifik promotorlar (Daniell 2002), kök-spesifik promotorlar (Borisjuk & ark., 1999), yumru-spesifik promotorlar (Keil & ark., 1989).

Son zamanlarda doku-spesifik promotora ek olarak ışığa duyarlı promotorlar da çalışılmakta olup ışıkla indüklenen genler bitki gelişimini düzenlerler. Bu genlerin çoğu promotoru fitokrom sistemi tarafından kontrol edilir.

Büyüme faktörleri ve çevresel streslerle indüklenen diğer promotorlarda gen ekspresyonunun düzenlenmesinde kullanılmakta olup oksin ve sitokininler düşük konsantrasyonları ile yüksek seviyelerde transkripsiyonu indükleyebilen bitki hormonlarıdır. Bu hormonlara spesifik promotorları kullanarak hormon eklenmesiyle gen aktivasyonu, hormon çıkarılmasıyla da genin kapatılması sağlanabilmektedir ve stres faktörleri ile indüklenen promotorların kullanımı bitkinin ihtiyaç duyduğu zamanda genlerini aktive etmesini sağlar örneğin eklenen gen soğuğa dayanıklılık sağlayan gen ise soğukla indüklenen promotor kullanımıyla eklenen genin sadece düşük sıcaklıklarda ifade edilmesi sağlanmaktadır.

Markör Genler

Gen aktarımı çalışmalarında istenilen genin yanına bağlanarak transforme olmuş canlıların seçiminde ve teşhisinde kullanılan işaret genleri markör genlerdir.

Seçici markör genler yıllardır mikrobiyal genetik çalışmalarında kullanılmaktaydı fakat günümüzde bu kavram tarımsal bitkilerin biyoteknoloji çalışmalarına kadar sürdü. Antibiyotik direnç genlerinin yanında herbisit tolerans genleri, raportör genler, metabolizma genleri gibi genler transforme bitki hücrelerinin seçiminde kullanılmakta olan markör genlerdir. Kullanılan markör genler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Antibiyotik direnç genleri

Genin Adı	Orijini	Etkisi	Substrat	Referans
<i>hpt</i>	<i>E. coli</i>	Higromisin fosfotransferaz	Higromisin B	Gritz & Davies, 1983
<i>nptII</i>	<i>E. coli</i> Transposon Tn5	Neomisin fosfotransferaz tip II	Kanamisin, neomisin, genetisin	Garfinkel & ark., 1981
<i>bla</i> (TEM-1)	<i>E. coli</i>	TEM-1 P-laktamaz	Ampisillin, penisillin G,	Sanders & Sanders, 1992
<i>aadA</i>	<i>E. coli</i> plasmid R538-1	Aminoglicoside-3 adenil-transferaz	Streptomisin, spectinomisin	Davies & Smith, 1978; Hollingshead & Vapnek,
<i>cat</i>	Transposon Tn9	Acetiltransferaz	Chloramfenicol	Proctor & Rownd, 1982
<i>nptIII</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> R plasmid	Neomisin fosfotransferaz tip III	Kanamisin, neomisin, genetisin, amikacin	Pietrzak & ark., 1986
<i>tetA</i>	Transposon Tn10	Efflux mekanizması	Tetrasiklin	Bryan, 1984

KAYNAKÇA

Ahokas, H. (1989). Transfection of germinating barley seed electrophoretically with exogenous DNA. *Theoretical and Applied Genetics*, 77, 469-472.

Altpeter, F. Baisakh, N. Beachy, R. Bock, R. Capell, T. Christou, P. Daniell, H. & Datta, K. (2005). Particle bombardment and the genetic enhancement of crops: myths and realities. *Molecular Breeding*, 15, 305-327.

Bajroviç, K. (2002). Bitkilere gen aktarımı. *Bilim ve Teknik Dergisi*, 5, 14-24.

Bechtold, N. Ellis, J. & Pelletier, G. (1993). In planta *Agrobacterium* mediated gene transfer by infiltration of adult *Arabidopsis thaliana* plants. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences (Paris), Life Sciences*, 316, 1194-1199.

Birch, R. G. (1997). Plant transformation: problems and strategies for practical application. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, 48, 297-326.

Borisjuk, N. V. Borisjuk, L. G. Logendra, S. Petersen, F. Gleba, Y. & Raskin, I. (1999). Production of recombinant proteins in plant root exudates. *Nature Biotechnology*, 17, 466-469.

Bryan, L. E. 1984. *Antimicrobial drug resistance*. Academic, Orlando.

Cantoral, J. M. Diez, B. Barredo, J. L. Alvarez, E. & Martin, J. F. (1987). High-frequency transformation of *Penicillium chrysogenum*. *Biotechnology*, 5, 494-497.

Cheney, D. P. (2000). *Agrobacterium*-mediated genetic transformation of multicellular marine algae, resultant strains and their products. *Patent Application WO 0062601*. <http://12.espacenet.com/espacenet/viewer?PN=W00062601&CY=e p&LG=en&DB =EPD>

Chung, M. H. Chen, M. K. & Pan, S. M. (2000). Floral spray transformation can efficiently generate *Arabidopsis* transgenic plants. *Transgenic Research*, 9, 471-476.

Clough, S. J. & Bent, A. F. (1998). Floral dip: a simplified method for *Agrobacterium*- mediated transformation of *Arabidopsis thaliana*. *Plant Journal*, 16, 735-743.

Crossvay, A. Oakes, J. V. Irvine, J. M. Ward, B. Knauf, V. C. & Shevymaker, C. K. (1986). Integration of foreign DNA following microinjection of tobacco mesophyll protoplasts. *Molecular and General Genetics*, 202, 179-185.

Curtis, I. S. & Hong, G. N. (2001). Transgenic radish (*Raphanus sativus* L. *longipinnatus* Bailey) by floral-dip method-plant development and surfactant are important in optimizing transformation efficiency. *Transgenic Research*, 10, 363-371.

Çırakoğlu, B. (2002). Genetik uygulamalar. *Bilim ve Teknik Dergisi*, 5, 2-5

Daniell, H. (2002). Molecular strategies for gene containment in transgenic crops. *Nature Biotechnology*, 20, 581-586.

Davies, J. & Smith, D. I. (1978). Plasmid-determined resistance to antimicrobial agents. *Annual Review of Microbiology*, 32, 469-518.

Desfeux, C. Clough, S. J. & Bent, A. F. (2000). Female reproductive tissues are the primary target of *Agrobacterium*-mediated transformation by the *Arabidopsis* floral-dip method. *Plant Physiology*, 123, 895-904.

Elmer, S. & Rogers, S. G. (1990). Selection for wild type derivatives oftomato golden mosaic virüs during systemic infection. *Nucleic Acids Research*, 17, 2391-2403.

Fukunaga, Y. Nagata, T. Takeba, I. Kakehi, T. & Matsui, C. (1983). An ultrastructural study of the interaction of liposomes with plant protoplasts. *Experimental Cell Research*, 144, 181-189.

Gad, A. E. Rosenberg, N. & Altman, A. (1990). Liposome-mediated gene delivery into plant cells. *Physiologia Plantarum*, *79*, 177-183.

Garfinkel, D. J. Simpson, R. B. Ream, L. W. White, F. F. Gordon, M. P. & Neşter, E. W. (1981). Genetic analysis of crown gall; fine structure map of the T-DNA by site- directed mutagenesis. *Cell*, *27*, 143-153.

Gelvin, S. B. (1998). The introduction and expression of transgenes in plants. *Current Opinion in Biotechnology*, *9*, 227-232.

Gelvin, S. B. (2000). Agrobacterium and plant genes involved in T-DNA transfer and integration. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, *51*, 223-256.

Gritz, L. & Davies, J. (1983). Plasmid-encoded hygromycin B resistance: the sequence of hygromycin B phosphotransferase gene and its expression in Escherichia coli and Saccharomyces cerevisiae. *Gene*, *25*, 179-188.

Hamilton, C. M. (1997). A binary System for plant transformation with high-molecular- weight DNA. *Gene*, *200*, 107-116.

Ho, M. W. Ryan, A. & Cummins, J. (1999). Cauliflower mosaic viral promoter-a recipe for disaster. *Microbial Ecology in Health and Disease*, *11*, 194-197.

Hollingshead, S. & Vapnek, D. (1985). Nucleotide sequence analysis of a gene encoding a streptomycin/spectinomycin adenyltransferase. *Plasmid*, *13*, 17-30.

Kado, C. I. (1991). Molecular mechanisms of crown gall tumorigenesis. *Critical Reviews in Plant Sciences*, *10*, 1-32.

Keil, M. Sanchez-Serrano, J. J. & Wilmitzer, L. (1989). Both wound inducible and tuber- specific expression are mediated by the promoter of a single member of the potato proteinase inhibitor II gene family. *EMBO Journal*, *8*, 1323-1330.

Klein, T. M. Wolf, E. D. Wu, R. & Sanford, J. C. (1987). High-velocity microprojectiles for delivering nucleic acids into living cells. *Nature*, 327, 70-73.

Kunik, T. Tzfira, T. Kapulnik, Y. Gafili, Y. Dingwall, C. & Citovsky, V. (2001). Genetic transformation of HeLa cells by *Agrobacterium*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 1871-1876.

Özgen, M. & Türet, M. (1995). *Bitki ıslahı ve gen aktarma teknolojisi. Biyoteknoloji ve Bitki Islahı*. Gebze/Kocaeli, Bildiriler, *Can Ofset*, İzmir, 227-236.

Özgen, M. Önde, S. Türet, M. Sancak, C. Altınok, S. Avcı, M. Yıldız, M. & Draper, J. (1998a). *Bakterilerden (Agrobacterium tumefaciens) ve hızlandırılmış partiküllerden yararlanılarak bazı tarla bitkilerine gen aktarılması üzerine araştırmalar*. Basılmış Proje Raporu, Ankara.

Özgen, M. Özcan, S. Sevimay, C. S. Sancak, C. & Yıldız, M. (1998b). High frequency adventitious shoot regeneration in sainfoin. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture*, 52, 205-208.

Özgen, M. Ertunç, F. Kınacı, G. Yıldız, M. Birsin, M. Ulukan, H. Emiroğlu, H. Koyuncu, N. & Sancak, C. (2005). Tarım teknolojilerinde yeni yaklaşımlar ve uygulamalar: Bitki biyoteknolojisi. *Türkiye Ziraat Mühendisliği VI. Teknik Kongresi*, Ankara, 315-346.

Paszkowski, J. Shillito, R. D. Saul, M. Mandâk, V. Hohn, T. Hohn, B. & Potrykus, I. (1984). Direct gene transfer to plants. *EMBO Journal*, 3, 2717-2722.

Pietrzak, M. Shillito, R. D. Hohn, T. & Potrykus, I. (1986). Expression in plants of two bacterial antibiotic resistance genes after protoplast transformation with a new plant expression vector. *Nucleic Acids Research*, 14 5857-5868.

Proctor, G. N. & Rownd, R. H. (1982). Rosanilins: indicator dyes for chloramphenicol-resistant enterobacteria containing

chloramphenicol acetyltransferase. *Journal of Bacteriology*, 150, 1375-1382.

Roa-Rodriguez, C. & Nottenburg, C. (2002). Agrobacterium-Mediated Transformation. Çenter for the Application of Molecular Biology to International Agriculture, Black Mountain. http://www.cambiaip.org/Whitepapers/Transgenic/Whitepaper_1/A MTupdate_Feb 02/Summary1 .html.

Sanders, C. & Sanders, W. E. (1992). P-Lactam resistance in gram-negative bacteria: global trends and clinical impact. *Clinical Infectious Diseases*, 15, 824-839.

Songstad, D. D. Somers, D. A. & Griesbach, R. J. (1995). Advances in alternative DNA delivery techniques. *Plant Cell Tissue and Organ Culture*, 40, 1-15.

Sonti, R. V. Chiurazzi, M. Wong, D. Davies, C. S. Harlow, G. R. Mount, D. W. & Singer, E. R. (1995). Arabidopsis mutant deficient in T-DNA integration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92, 11786-11790.

Şehirali, S. Özgen M. Karagöz, A. Sürek, M. Adak, S. Güvenç, İ. Tan, A. Burak, M. Kaymak, H.Ç. & Kenar, D. (2005). Bitki genetik kaynaklarının korunma ve kullanımı. *TBMMOB Ziraat Mühendisleri Odası VI. Teknik Kongresi*, Ankara, 253-273.

Travella, S. Ross, S. M. Harden, J. Everett, C. Snape, J. W. & Hanwood, W. A. (2005). A comparison of transgenic barley lines produced by particle bombardment and Agrobacterium-mediated techniques. *Plant Cell Rep.*, 23, 780-789.

Trick, H. N. & Finer, J. J. (1997). SAAT: sonication-assisted Agrobacterium-mediated transformation. *Transgenic Research*, 6, 329-336.

Tzfira, T. & Citovsky, V. (2002). Partners-in-infection: host proteins involved in the transformation of plant cells by *Agrobacterium*. *Trends in Cell Biology*, 12, 121-129.

Tzfira, T. Rhee, Y. Chen, M. H. Kunik, T. & Citovsky, V. (2000). Nucleic acid transport in plant-microbe interactions: the molecules that walk through the walls. *Annual Review of Microbiology*, 54, 187-219.

Vasil, I. K. (1998). Biotechnology and food security for 2st century: A real-world perspective. *Nature Biotechnology*, 16, 399-400.

Wang, K. Drayton, P. Frame, B. Dunwell, J. & Thompson, J. A. (1995). Whisker-mediated plant transformation: an alternative technology. *In Vitro Celi Dev. Biol.*, 31, 101-104.

Ward, D. V. & Zambryski, P. C. (2001). The six functions of *Agrobacterium VirE2*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 385-386.

Zhu, J. Oger, P. M. Schrammeijer, B. Hooykaas, P. J. J. Farrand, S. K. & Winans, S. C. (2000). The bases of crown gali tumorigenesis. *Journal of Bacteriology*, 182, 3885-3895.

BÖLÜM V

Enerjiye Yeşil, Sağlığa Mavi Dokunuş: Alglerin Geleceği Şekillendirme Gücü

Elif TEZEL ERSANLI¹
Cem Cüneyt ERSANLI²

Giriş

Günümüzde sürdürülebilir enerji kaynaklarına olan ihtiyaç giderek artmakta ve bu talep, çeşitli yenilikçi çözümleri gündeme getirmektedir. Bu bağlamda, alglerin enerji sektöründe yeşil bir devrim başlatma potansiyeli, araştırmacıları ve endüstri profesyonellerini heyecanlandırmaktadır. Algler, biyoçeşitlilik açısından zengin bir grup mikroorganizma olup fotosentez yoluyla

¹ Prof.Dr., Sinop Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, ilçe,il,ülke, ORCID ID, mail adresi

² Prof.Dr., Sinop Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü, ilçe,il,ülke, ORCID ID, mail adresi

güneş enerjisini yakalama ve çeşitli biyokütle bileşenlerini üretme kabiliyetleriyle bilinir. Bu özellikleri, algleri sürdürülebilir enerji kaynakları ve çeşitli endüstriyel ile tıbbi uygulamalar için önemli birer oyuncu haline getirmektedir.

Alglerin endüstriyel uygulamalardaki rolü, biyoekonomik perspektiften oldukça etkileyici bir hal almıştır. Özellikle biyoyakıt üretimi, alg biyokütlesi sayesinde sürdürülebilir bir boyut kazanmıştır. Lipid içeriği yüksek alg türleri, biodizel üretimi için ideal bir ham madde olarak değerlendirilmekte ve fosil yakıtlara olan bağımlılığı azaltma potansiyeli sunmaktadır. Ayrıca, alglerin biyoenerji üretimi, biyoplastik üretimi ve karbonsuzlaştırma süreçlerindeki katkıları, endüstriyel sektörlerde çevre dostu çözümler arayışındaki önemini artırmaktadır.

Tıbbi alanda, alglerin biyoteknolojik uygulamaları da önemli bir ilgi odağıdır. Alg biyokütlesinden elde edilen biyoaktif bileşenler, ilaç endüstrisi için potansiyel terapötik ajanlar olarak değerlendirilmektedir. Antioksidanlar, antiviral maddeler ve diğer biyoaktif özelliklere sahip alg bileşenleri, modern tıbbın ihtiyaçlarına cevap verebilecek yenilikçi tedavi yöntemleri sunmaktadır.

Bu çalışmada; alglerin enerji sektöründeki potansiyelini ve endüstriyel ile tıbbi uygulamalardaki çeşitliliğini vurgulamak amaçlanmıştır. Alg temelli çözümler sürdürülebilirlik, çevre koruma ve enerji verimliliği açısından sunduğu avantajlar, gelecekteki enerji ve biyoteknoloji alanındaki gelişmelerin şekillenmesine önemli bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Alglerin Biyolojisi ve Fotosentezi

Alglerin Genel Biyolojisi

Algler, göller, göletler, nehirler, okyanuslar ve hatta atık su dahil olmak üzere çeşitli su habitatlarında yetişen fotosentetik organizmalardır. Çok çeşitli sıcaklıkları, tuzlulukları ve pH değerlerini tolere edebilirler; farklı ışık yoğunlukları ve

rezervuarlardaki veya çöllerdeki koşullar ve tek başına veya diğer organizmalarla simbiyoz halinde büyüebilir. Algler yapısal olarak prokaryotik (mikroalg) ve ökaryotik (makroalg) olmak üzere iki büyük gruba ayrılır. Mikroalgler “mavi-yeşil algler (*Cyanophyta*)” olarak bilinirler. Makroalgler ise kamçı taşımalarına veya pigmentasyonlarına göre; kahverengi algler (*Phaeophyta*), kırmızı algler (*Rhodophyta*), yeşil algler (*Chlorophyta*), diyatomeler (*Chrysophyta*) ve kamçılı algler (*Flagellata*) olarak sınıflandırılmaktadır (Gamal, 2010). Algler, özellikle sucul ortamlarda bulunan ve fotosentez yapabilen bir grup organizmadır. Fotosentez, ışık enerjisini kullanarak karbondioksit ve suyu organik bileşiklere dönüştürme sürecidir. Algler, klorofil pigmentleri sayesinde güneş enerjisini yakalayabilir ve bu sayede kendi besinlerini üretebilirler. Algler, bitkilerle benzer özelliklere sahiptir, ancak algler bitkilerle aynı kökeni paylaşmazlar ve daha basit organizmalardır. Mikroskop altında incelenebilecek kadar küçük olan tek hücreli organizmalardan, çok hücreli dev deniz yosunlarına kadar çeşitli boyutlarda ve karmaşıklıkta olabilirler. Algler, ekosistemlerde önemli bir rol oynarlar. Deniz ve tatlı su habitatlarında bulunan algler, suyun oksijen üretimine katkıda bulunarak diğer organizmaların hayatta kalmasına yardımcı olur. Ayrıca, bazı alg türleri besin zincirinde önemli bir yer tutar ve birçok organizmanın temel besin kaynağıdır.

Alglerin Fotosentez Süreci ve Enerji Üretimindeki Rolü

Fotosentez, bitkiler, algler ve siyanobakteriler gibi fotoautotrof organizmalar tarafından gerçekleştirilen biyokimyasal süreçtir. Atmosferdeki oksijeni artıran ve karbondioksiti azaltan önemli bir olay olan fotosentezi;

Işık Reaksiyonları (Fotofosforilasyon): Fotosentezin ilk aşamasında, klorofil ve diğer fotosentetik pigmentler ışık enerjisini emer. Bu enerji, elektron taşıma zincirinde kullanılır ve bu süreçte ATP (adenozin trifosfat) gibi enerji taşıyıcıları üretilir. Ayrıca, su moleküllerinin parçalanması sırasında serbest bırakılan oksijen de atmosfere salınır.

Karbondioksit Sabitlenmesi (Calvin Döngüsü): Işık reaksiyonları sırasında üretilen ATP ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH), Calvin döngüsü olarak bilinen bir dizi kimyasal reaksiyonu tetikler. Bu döngüde, atmosferden alınan karbondioksit, karbonhidrat ve diğer organik bileşiklere dönüştürülür. Bu aşama, glikoz ve diğer enerji taşıyıcıları gibi organik bileşiklerin sentezini içerir.

Alglerin fotosentez yoluyla çevreden aldıkları ışık enerjisini kullanarak organik bileşikler sentezlemeleri ve bu süreç sırasında atmosferden karbondioksit alarak oksijen üretmeleri sucul ekosistemlerde diğer canlı organizmalar için hayati önem taşır.

Alg Biyokütlesi ve Biyoyakıt Üretimi

Alg Biyokütlesi

Alg biyokütlesi sucul ekosistemlerdeki alg popülasyonunun toplam ağırlığını ifade eder ve biriktirilen alg biyokütlesinin genellikle belirli bir alanda veya bir sucul sistemdeki hacmi üzerinden ifade edilir. Alg biyokütlesi, sucul ekosistemlerdeki biyolojik denge ve su kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Yüksek alg biyokütlesi, sucul ortamlarda aşırı alg büyümesine yol açabilir, bu da sucul ekosistemlerin sağlığını olumsuz etkileyebilir. Bu durum, özellikle aşırı besin maddesi yüklemesi (eutrofikasyon) nedeniyle ortaya çıkabilir. Aşırı besin maddesi, özellikle azot ve fosfor gibi, alglerin hızla çoğalmasına ve biyokütlesinin artmasına neden olabilir. Aşırı alg biyokütlesi, çeşitli sorunlara neden olabilir, bunlar arasında suyun oksijen içeriğinin azalması, diğer organizmaların yaşam alanlarının daralması, toksin üretimi ve sucul ekosistemlerin dengesinin bozulması yer alabilir. Bu nedenle, alg biyokütlesi genellikle su kalitesini izleme ve yönetme çabalarında önemli bir parametre olarak dikkate alınır. Alg biyokütlesi kontrolü, sucul sistemlerdeki besin maddesi seviyelerinin yönetimi, kanalizasyon kontrolü ve tarım uygulamalarında dikkatli planlama gibi çeşitli önlemleri içerebilir. Bu tedbirler, aşırı alg biyokütlesinin

olumsuz etkilerini azaltmaya ve sucul ekosistemlerin sağlığını korumaya yöneliktir.

Alg Biyokütlesi ile Biyoyakıt Üretim Süreci

Alg biyokütlesi, biyoyakıt üretim sürecinde potansiyel bir kaynak olarak kullanılabilen bir malzemedir. Alg biyokütlesi, alglerin fotosentez yoluyla güneş enerjisini kullanarak karbondioksit ve suyu organik bileşiklere dönüştürmeleri sonucunda oluşan biyomasdır. Bu biyokütle, biyoyakıt üretiminde çeşitli yollarla enerjiye dönüştürülebilir. Alg biyokütlesinin biyoyakıt üretim süreci genellikle alg kültürü, hasat, biyo-rafine süreci ve biyoyakıt üretimi olmak üzere temelde dört aşamadan oluşmaktadır (Junying, Junfeng & Baoning, 2013). Alglerin üretiminde, biyolojik, biyolojik olmayan ve işletme parametrelerinden kaynaklanan birçok faktör etkili olmaktadır (Teresa M., Antonio A. & Nidia S., 2010). Işık (Blanken & ark., 2013; Taira & ark., 2014), sıcaklık (Junying, Junfeng & Baoning, 2013), besin maddesi (Giulia & ark., 2013), oksijen (Naim & ark., 2014), karbondioksit (Michele Greque de & Jorge Alberto Vieira, 2007; Brennan & Owende, 2010), pH, tuzluluk (Chisti, 2007) ve toksik kimyasallar biyolojik olmayan faktörlerdendir (Teresa M., Antonio A. & Nidia S., 2010). Bakteri, fungi, virüs gibi patojenler ve diğer alg türlerinden kaynaklanan rekabet ortamı ise biyolojik faktörler içerisinde yer almaktadır (Teresa M., Antonio A. & Nidia S., 2010). Ayrıca karıştırma (Naim & ark., 2014), seyreltme oranı, hasat sıklığı (Arief, Chao-Chang & Yi-Hsu, 2009; Sheng-Yi & ark., 2009) gibi işletme parametreleri de algal biyokütle üretimini etkilemektedir (Teresa M., Antonio A. & Nidia S., 2010). Alg biyokütlesi üretim süreci, öncelikle alg kültürlerinin büyütülmesiyle başlar. Bu adımda, uygun bir ortamda (su, karışım, vb.) alglerin optimum büyüme koşullarında yetiştirilmesi sağlanır. Algler, fotosentez yoluyla büyüyerek biyokütle oluştururlar. Alg biyokütlesi üretildikten sonra, alg kültürleri hasat edilir. Bu aşamada, alg biyokütlesi sucul ortamdan ayrılır ve işlenmeye hazır hale getirilir. Hasat edilen alg biyokütlesi, biyo-rafinaj süreçleri kullanılarak işlenir. Bu süreç, alg biyokütlesini biyoyakıt ve diğer değerli

bileşenlere dönüştürmeyi içerir. Alg biyokütlesi genellikle biyoyakıt üretimi için biyokütlenin hidrojenasyonu veya pirolizi gibi termokimyasal veya biyokimyasal işlemlere tabi tutularak biyoyakıtla dönüştürülür. Biyo-rafinaj süreçlerinin sonucunda biyoyakıt olarak kullanılabilir. Biyoyakıt üretimi, alg biyokütlesinin biyogaz, biyodizel, biyoetanol veya biyohidrojen gibi çeşitli biyoyakıt türlerine dönüştürülmesini içerebilir.

Alg biyokütlesi, diğer biyokütle kaynaklarına göre daha hızlı büyüebilir ve su kültürlerinde yetiştirilebilir, bu da onu potansiyel bir sürdürülebilir enerji kaynağı haline getirir. Ancak, bazı zorluklarla da karşılaşabilir, bunlar arasında maliyet, hasat süreci ve biyo-rafinaj teknolojilerinin geliştirilmesi yer alır. Buna rağmen yapılan araştırmalar ve teknolojik ilerlemelerle birlikte, alg biyokütlesi biyoyakıt üretiminde önemli bir alternatif olma potansiyeli yolundadır.

Biyoyakıtların Enerji Sektöründeki Önemi

Biyoyakıtlar, enerji sektöründe sürdürülebilir enerji üretimi için alternatif bir kaynak olarak görülen yakıtlardır. Biyoyakıtların enerji sektöründeki önemini belirten bazı temel faktörler arasında sürdürülebilir enerji kaynağı, karbonsuz enerji üretimi, enerji güvenliği, tarımsal ve kırsal kalkınma ve yeşil istihdam sayılabilir.

Sürdürülebilir Enerji Kaynağı: Biyoyakıtlar genellikle biyolojik süreçlerle üretilir, bu nedenle tükenmeyen bir enerji kaynağı olarak kabul edilir. Bitkiler veya mikroorganizmalar aracılığıyla üretilen biyoyakıtlar, atmosferdeki karbon döngüsüne katkıda bulunabilir ve fosil yakıtlara kıyasla daha düşük karbon ayak izine sahip olabilir.

Karbonsuz Enerji Üretimi: Biyoyakıtların yanma veya kullanımı sırasında salınan karbondioksit, bitkiler tarafından fotosentezle tekrar emilir, bu da karbonsuz bir enerji döngüsü oluşturur. Bu durum, biyoyakıtları geleneksel fosil yakıtlara göre çevresel olarak daha sürdürülebilir kılar.

Enerji Güvenliği: Biyoyakıtlar, enerji arzının çeşitlenmesine katkıda bulunabilir ve bu da enerji güvenliği açısından önemlidir. Fosil yakıtlara bağımlılığın azaltılması, enerji arzının daha istikrarlı ve güvenli hale getirilmesine yardımcı olabilir.

Tarımsal ve Kırsal Kalkınma: Biyoyakıt üretimi için kullanılan bitkiler, tarım alanlarında yetiştirilebilir. Bu, tarımsal kalkınma ve kırsal ekonomiler için yeni gelir kaynakları oluşturabilir. Ayrıca, biyoyakıt üretimi için kullanılan bazı bitkiler, çeşitli tarım atıkları veya enerji bitkileri olarak yetiştirilebilir.

Yeşil İstihdam: Biyoyakıt endüstrisi, biyoyakıtların üretimi, işlenmesi ve dağıtımıyla ilgili bir dizi iş olanakları yaratır. Bu, yeşil istihdamın artırılmasına katkıda bulunabilir.

Biyoyakıtların kullanımıyla ilgili bazı tartışmalar da vardır. Örneğin, biyoyakıt üretimi için büyük tarım alanları ayrıldığında, gıda üretimiyle rekabet edebilir ve ormansızlaşma gibi çevresel sorunlara neden olabilir. Bu nedenle, biyoyakıtların sürdürülebilir üretimi ve kullanımı konusundaki planlama önemlidir.

Alglerin Karbon Yakalama Yetenekleri

Alglerin Atmosferden Karbondioksit Emme Kapasitesi

Algler, fotosentezle karbondioksiti emme yetenekleri sayesinde çeşitli sucul ortamlarda önemli ekosistem oyuncularıdır. Alglerin bu özelliği, atmosferdeki karbondioksit seviyelerinin kontrolünde ve sucul ekosistemlerde oksijen üretiminde kritik bir rol oynamalarını sağlar. Algler aynı zamanda karbon depolama kapasiteleri ile de dikkat çeker; yani, fotosentez sırasında oluşturdukları organik bileşenleri depolayarak karbonun bir kısmını ekosistemde tutabilirler. Bu özellikler, alglerin çevresel sürdürülebilirlik ve atmosferdeki karbon dengesi üzerinde olumlu bir etki yapma potansiyeline sahip olduğunu gösterir. Alglerin karbondioksiti emme kapasitelerini artırmak, bu süreci daha etkili hale getirmek ve kullanılabilir yöntemleri incelemek amacıyla birtakım araştırmalar yapılmaktadır. Bu, iklim değişikliğiyle mücadele ve

karbon emisyonlarını azaltma çabalarında alternatif stratejiler geliştirmek için potansiyel bir alanı temsil eder. Ancak, bu tür uygulamaların çeşitli çevresel ve ekonomik faktörleri dikkate alması ve dengeli bir şekilde yönetilmesi önemlidir.

Algerin Karbon Yakalama Teknolojilerindeki Rolü ve İklim Değişikliği ile Mücadeledeki Potansiyeli

Algerin karbon yakalama teknolojilerindeki rolü, karbondioksiti atmosferden alarak enerji üretimi veya karbon depolama amacıyla kullanma potansiyeline dayanır. Algerin fotosentez özelliği, atmosferden karbondioksit emme ve enerji üretme kapasiteleri açısından karbon yakalama teknolojileri için potansiyel bir çözüm oluşturur. Alg biyokütlesi, biyogaz, biyoetanol, biodizel gibi biyoyakıtların üretiminde kullanılabilir. Bu yaklaşım, fosil yakıtların yerine daha sürdürülebilir ve karbon azaltıcı bir enerji kaynağı sağlama potansiyeli ortaya çıkar. Algerin kullanılmasıyla üretilen biyoyakıtlar, yanma sırasında atmosfere salınan karbondioksiti, alger tarafından fotosentezle geri alınan karbondioksit miktarıyla dengeleyebilir. Bu nedenle, alg tabanlı biyoenerji üretimi, karbonsuz enerji üretimi için bir yol olabilir. Alger, biyokütlesini depolayarak karbonu ekosistemlerde tutabilirler. Bu, karbon depolama kapasitelerini artırabilir ve atmosferdeki karbon dengesini olumlu yönde etkileyebilir. Alger, biyo-CCS (biyokütlenin karbon yakalama ve depolama) projelerinde kullanılarak endüstriyel emisyonların azaltılmasına katkıda bulunabilir. Alger, biyokütle olarak kullanılarak gıda ve yem üretimine katkıda bulunabilir. Bu, gıda güvenliğini artırabilir ve geleneksel tarım uygulamalarına bağımlılığı azaltabilir.

Algerin karbon yakalama teknolojilerindeki rolü, sürdürülebilir enerji üretimi ve karbon azaltma çabalarında önemli bir potansiyeli temsil etmektedir. Ayrıca, algerin bu potansiyeli, iklim değişikliğiyle mücadelede çok yönlü ve sürdürülebilir çözümler sunma kapasitesini göstermektedir. Ancak, bu teknolojilerin uygulanabilirliği ve etkinliği, ekonomik, çevresel ve sosyal faktörler göz önüne alınarak değerlendirilmelidir.

Su Arıtma ve Algler

Suyun Azaltılmasına Alglerin Etkisi ve Alglerin Su Arıtıcılarında Kullanımı

Suyun arıtılmasında ve azaltılmasında alglerin etkisi, özellikle fito-remediasyon süreçleri ve alg biyokütlesi kullanımı ile ilgilidir. Algler, su arıtımında farklı yöntemlerle kullanılabilen etkili organizmalardır. Alglerin su arıtımında kullanımına dair bazı örnekler;

Fito-remediasyon: Algler, sucul ortamlardaki kirleticileri (örneğin, ağır metaller, organik kirleticiler) emerek veya bunları etkisiz hale getirerek su kirliliğini azaltabilir. Bu süreç, fito-remediasyon olarak adlandırılır ve algler, sucul ekosistemlerde doğal olarak meydana gelen biyolojik arıtım süreçlerine katkıda bulunabilir.

Azot ve Fosfor Emilimi: Algler, sudaki azot ve fosfor gibi besin maddelerini emerek, bu maddelerin aşırı birikimini kontrol altına alabilirler. Bu, özellikle tarım alanlarından veya atıksu deşarjından kaynaklanan fazla besin maddelerini absorbe ederek eutrofikasyonu (aşırı besin yüklemesi) önleyebilir.

Arıtma Havuzları ve Lagünler: Algler, arıtma havuzları ve sulama lagünleri gibi su arıtım sistemlerinde kullanılabilir. Bu sistemlerde, algler suyu filtreleyerek organik ve inorganik kirleticileri absorbe eder. Bu şekilde, suyun kalitesini artırarak içilebilir ve kullanılabilir hale getirebilirler.

Atıksu Arıtımı: Algler, atıksu arıtımı için kullanılacak mikroorganizmalardır. Atıksulardaki organik ve inorganik maddeleri metabolize ederek arıtım sürecini hızlandırabilirler. Ayrıca, atıksulardan biyogaz veya biyoenerji üretimi amacıyla da kullanılabilirler.

Su Renkliliğini Azaltma: Bazı alg türleri, sudaki çözünmüş organik maddeleri ve partikülleri absorbe ederek suyun berraklığını

artırabilirler. Bu özellikleri, göletler, su rezervuarları ve sulama sistemlerinde suyun kalitesini iyileştirmek için kullanılabilir.

Su Kalitesini İyileştirme: Algler, sucul ortamda fotosentez yoluyla karbondioksiti emerek oksijen üretebilirler. Bu, suyun oksijen düzeyini artırarak sucul canlıların yaşamını destekler. Aynı zamanda, alglerin fotosentezi sırasında absorbe ettikleri karbondioksit, sucul ortamdan karbonu çıkarma potansiyeli taşır.

Deniz Yosunu ve Deniz Asitlenmesi Kontrolü: Deniz yosunları, özellikle makroalgler, deniz ortamlarındaki karbondioksiti emerek deniz asitlenmesine karşı bir tampon görevi görebilirler. Deniz asitlenmesi, okyanuslardaki suyun asidik hale gelmesi durumudur ve bu durum, kalsiyum karbonatlı organizmalar için olumsuz bir etki yapabilir. Deniz yosunlarının karbonu emerek bu asitlenmeyi dengeleme potansiyeli vardır.

Alglerin su arıtımındaki kullanımı, çeşitli koşullara ve sucul sistemlere bağlı olarak değişebilir. Bu uygulamalar, sürdürülebilir su kaynakları yönetimi, çevre koruma ve insan sağlığının korunması gibi çeşitli avantajlar sağlamaktadır. Bu örnekler, alglerin suyun temizlenmesinde ve su kalitesinin iyileştirilmesinde oynadığı rolü göstermektedir. Ancak, bu uygulamaların ölçeklendirilmesi ve sürdürülebilirliği için daha fazla araştırma ve teknolojik gelişme gerekmektedir. Alg biyoteknolojisi, suyun azaltılmasında etkili ve çevre dostu çözümler sunma potansiyeline sahiptir.

Alg Enerji Projeleri ve Uygulamaları

Biodizel Üretimi: Alg biyokütlesi, biodizel üretimi için potansiyel bir hammadde olarak kullanılabilir. Algler, yağ içeren hücreleri içerdiklerinden, bu yağlar biyodizel üretimi için kullanılabilir.

Biyogaz Üretimi: Alg biyokütlesi, anaerobik sindirim süreci kullanılarak biyogaz üretimi için kullanılabilir. Bu süreçte alg biyokütlesi, mikroorganizmaların etkisiyle metan ve karbondioksit

gibi gazlara dönüşebilir. Elde edilen biyogaz, enerji üretimi veya ısınma amacıyla kullanılabilir.

Biyohidrojen Üretimi: Bazı alg türleri, fotosentez sırasında hidrojen gazı üretebilir. Bu, biyohidrojen üretimi için potansiyel bir kaynaktır. Biyohidrojen, temiz bir enerji kaynağı olabilir ve fosil yakıtların yerini alabilir.

Biyoelektrik Üretimi: Alglerin elektrojenik türleri, alg biyokütlesi üzerinden biyoelektrik üretimine katkıda bulunabilirler. Bu, mikroorganizmaların metabolizması sırasında elektrik üretimi prensibine dayanır.

Biyoetanol Üretimi: Bazı alg türleri, şeker içeren biyokütleleri fermantasyon sürecine tabi tutarak biyoetanol üretimine katkıda bulunabilir.

Atıksu Arıtımı ve Biyoenerji: Alg biyokütlesi, atıksu arıtımı süreçlerinde kullanılarak organik maddeleri temizleyebilir ve aynı zamanda biyogaz üretebilir.

Deniz Yosunu Enerji Projeleri: Deniz yosunları, özellikle makroalgler, biyokütle üretimi için potansiyel bir kaynaktır. Bazı bölgelerde deniz yosunu enerji projeleri, biyokütlenin yakılması veya biyoenerji üretimi için kullanılmasını içerir.

Karbonsuz Ulaşım Projeleri: Alg biyokütlesi, biyodizel veya biyoetanol gibi biyoyakıtların üretimiyle karbonsuz ulaşım projelerine katkıda bulunabilir. Bu yakıtlar, geleneksel fosil yakıtlara kıyasla daha düşük karbon ayak izine sahiptir.

Sürdürülebilir Su Kullanımı: Algler, tatlı suda veya deniz suyunda yetişebilirler, bu da tarımsal büyüme karşılaştırması daha az su tüketimine ihtiyaç duyulması gelir. Bu özellikler, alg biyokütle enerjisinin sürdürülebilir kullanımının artırılmasını sağlar.

Bu projeler ve uygulamalar, alg biyokütlesinin çeşitli enerji ihtiyaçlarına sürdürülebilir bir şekilde katkıda bulunma potansiyelini göstermektedir. Ancak, bu teknolojilerin ölçeklenmesi, ekonomik

rekabetçilik ve çevresel etkilerin yönetimi gibi çeşitli zorluklar bulunmaktadır.

Alglerin Endüstriyel ve Tıbbi Uygulamaları

Alglerin Endüstriyel Sektördeki Kullanım Alanları

Bazı alg türleri, protein, vitamin, mineral ve omega-3 yağ asitleri gibi besin maddeleri açısından zengindir. Bu nedenle, gıda takviyeleri, fonksiyonel gıdalar, içecekler ve diğer gıda ürünlerinin üretiminde kullanılabilirler. Alg özleri, kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinde kullanılan doğal içerikler olarak popülerdir. Cilt bakım ürünleri, şampuanlar, saç bakım ürünleri ve diğer kozmetik ürünlerde nemlendirici ve besleyici özellikleri nedeniyle tercih edilebilirler. Algler, biyoaktif bileşenler içerebilecekleri için ilaç endüstrisinde kullanılabilir. Antibakteriyel, antiviral, anti-inflamatuar ve antioksidan özelliklere sahip alg özleri, ilaçların formülasyonunda rol oynayabilir. Algler, biyoenerji projelerinde kullanılabilir biyokütle kaynağıdır. Alg biyokütlesi, biyogaz, biyodizel, biyoetanol ve biyo-hidrojen gibi biyoyakıt türlerinin üretiminde kullanılabilir. Alg biyoteknolojisinde nanomalzemelerin uygulanmasında mevcuttur. Atıksu arıtımında organik kirleticileri ve besin maddelerini temizleme yetenekleri nedeniyle kullanılabilirler. Bu, endüstriyel atıksuların temizlenmesi ve çevresel etkilerin azaltılmasına yardımcı olabilir. Algler, tarım sektöründe kullanılan organik gübrelerin üretiminde kullanılabilir. Ayrıca, alglerin bitki büyümesini destekleyen ve toprak verimliliğini artıran özellikleri vardır. Algler, biyoplastikler, biyo-polistiren, biyo-y yağlar ve diğer yenilenebilir kimyasalların üretiminde kullanılabilir potansiyele sahiptir. Algler, tekstil boyalarının ve deri işleme kimyasallarının üretiminde kullanılabilir. Bu kullanım, endüstriyel süreçlerde çevre dostu ve sürdürülebilir malzemelerin kullanımını teşvik edebilir. Bu alanlar, alglerin endüstriyel uygulamalarda çeşitli kullanım potansiyellerini yansıtmaktadır. Alg temelli ürünlerin ve teknolojilerin geliştirilmesi, sürdürülebilirlik ve çevresel etki

açısından endüstriyel sektörlerde daha geniş bir kabul görmeye başlamıştır.

Tıbbi Uygulamalardaki Potansiyeli

Alglerin tıbbi uygulamalardaki potansiyeli çeşitli alanlarda incelenmektedir. İşte alglerin tıbbi uygulamalardaki bazı potansiyel kullanım alanları:

Antioksidan ve Anti-inflamatuar Özellikler: Algler, antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahip biyoaktif bileşenleri içerebilir. Bu özellikler, inflamasyonla mücadelede ve hücrel stresin azaltılmasında rol oynayabilir.

Anti-Kanser Potansiyeli: Bazı alg türleri, anti-kanser özelliklere sahip olabilecek bileşenler içerir. Bu, kanser hücrelerinin büyümesini engelleme veya kanserle mücadelede yardımcı olma potansiyelini içerir.

Antiviral Aktiviteler: Alglerin bazı türleri, antiviral aktiviteler sergileyebilir ve virüslerin çoğalmasını engelleme potansiyeline sahip olabilir.

İmmün Modülasyon: Alglerin bazı özleri, bağışıklık sistemini modüle edebilir ve bağışıklık tepkilerini artırabilir. Bu, immün sistemle ilgili hastalıkların tedavisi veya önlenmesinde potansiyel bir rol oynayabilir.

Nöroprotektif Etkiler: Algler, nörolojik hastalıkların tedavisine yönelik nöroprotektif etkilere sahip olabilecek bileşenleri içerebilir. Bu, özellikle Alzheimer, Parkinson gibi nörolojik rahatsızlıkların önlenmesi veya tedavisi üzerine odaklanabilir.

Dermatolojik Uygulamalar: Algler, cilt bakım ürünlerinde ve dermatolojik uygulamalarda kullanılabilir. Nemlendirici, anti-inflamatuar ve antioksidan özellikleri nedeniyle cilt sağlığını destekleme potansiyeline sahiptirler.

Gıda Takviyeleri: Algler, omega-3 yağ asitleri, vitaminler, mineraller ve protein gibi besin maddeleri bakımından zengindir. Bu

özellikleri nedeniyle, gıda takviyeleri ve fonksiyonel gıdaların üretiminde kullanılabilirler.

İlaç Taşıma Sistemleri: Alg bazlı nanomateriyaller, ilaç taşıma sistemleri olarak kullanılabilir. Bu, ilaçların hedeflenmiş bir şekilde hücrelere ulaşmasını sağlayarak tedavi etkinliğini artırabilir ve yan etkileri azaltabilir.

Enerji Verimliliği ve Ekosistem Entegrasyonu

Alglerin Enerji Üretimi Verimliliği

Alglerin enerji üretimi verimliliği, bir dizi faktöre bağlı olarak değişebilir. Alg türleri, çevresel koşullar, fotosentez verimliliği, biyokütlenin kimyasal içeriği, biyoyakıt üretim yöntemleri ve biyokütlenin toplanması ve kullanılabilirliği alglerin enerji üretimini etkileyen bazı faktörler arasında sayılabilir. Farklı alg türleri, farklı büyüme hızları, biyokütle bileşenleri ve enerji üretim potansiyellerine sahiptir. Bu nedenle, enerji verimliliği alg türüne bağlı olarak değişebilir. Alglerin büyüme ve enerji üretimi üzerinde çevresel koşulların etkisi büyüktür. İdeal ışık, sıcaklık, pH ve besin elementleri gibi faktörler, alglerin fotosentez verimliliğini etkileyebilir. Alglerin fotosentez verimliliği, güneş enerjisini karbonhidratlara dönüştürme kabiliyetlerini ifade eder. Bu, alglerin biyokütlesi oluştururken ne kadar enerji üretebildiklerini belirler. Alg biyokütlesi, lipidler (yağlar), karbonhidratlar, proteinler ve diğer bileşenleri içerir. Biyokütlenin kimyasal içeriği, biyoyakıt üretimi potansiyelini belirler. Özellikle lipid içeriği yüksek alg türleri, biodizel üretimi için öne çıkar. Alg biyokütlesinden biyoyakıt üretimi için kullanılan yöntemler de enerji verimliliğini etkiler. Biyokütlenin çıkarılması, rafine edilmesi ve biyoyakıt üretimi süreçlerinde kullanılan teknolojiler, alg biyokütlesinin toplanması ve işlenmesi süreçleri enerji verimliliğini etkiler. Bu süreçlerin maliyeti ve enerji gereksinimleri, alg biyokütlesinden elde edilen enerjinin sürdürülebilirliği üzerinde etkilidir. Alglerin enerji üretimi potansiyeli, özellikle biyoyakıt üretimi alanında büyük ilgi çekmiştir. Ancak, bu teknolojinin ölçeklenmesi, ekonomik olarak

rekabetçi olması ve sürdürülebilirlik açısından bazı zorlukları bulunmaktadır. Araştırmalar ve teknolojik gelişmelerle birlikte, alg biyokütlesi tabanlı enerji üretimi daha fazla dikkat çekmeye devam etmektedir.

Sürdürülebilir Enerji Kaynakları Olarak Alglerin Takvimi

Alg biyokütlesi, sürdürülebilir enerji kaynakları arasında potansiyel bir adaydır. Ancak alg biyokütlesi tabanlı enerji üretimi, çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilir. İşte alglerin sürdürülebilir enerji kaynakları olarak kullanımında dikkate alınması gereken bazı faktörler:

Biyolojik Döngü ve Büyüme Hızları: Algler, hızlı bir büyüme hızına sahiptir, bu da biyokütle üretimi için uygun bir özelliktir. Alglerin biyolojik döngü süreleri ve büyüme hızları, biyokütle üretimini artırarak sürdürülebilir enerji kaynakları olarak kullanılmalarını destekler.

Fotosentez Verimliliği: Fotosentez verimliliği, alglerin ne kadar etkili bir şekilde enerji üretebildiklerini belirler. Yüksek fotosentez verimliliğine sahip alg türleri, sürdürülebilir enerji üretimi açısından avantajlıdır.

Lipid İçeriği: Bazı alg türleri, özellikle lipid (yağ) içeriği yüksek olanlar, biyoyakıt üretimi için potansiyel sunar. Lipit içeriği yüksek alg türleri, biodizel üretiminde kullanılarak sürdürülebilir enerji kaynakları sağlayabilir.

Biyokütlenin Kimyasal İçeriği: Alg biyokütlesinin kimyasal bileşimi, biyoenerji üretimi için kullanılabilirlik açısından önemlidir. Protein, karbonhidrat ve lipid içeriği, alg biyokütlesinin farklı enerji üretim yöntemlerinde kullanılabilirliğini belirler.

Yetiştirme Koşulları ve Altyapı: Alg biyokütlesi üretimi, uygun yetiştirme koşullarını ve altyapıyı gerektirir. Alg yetiştiriciliği için su, güneş ışığı, karbondioksit, besin maddeleri ve kontrollü ortam koşulları sağlanmalıdır.

Sürdürülebilir Yetiştirme Yöntemleri: Alg biyokütlesi üretiminde sürdürülebilir yetiştirme yöntemleri benimsemek önemlidir. Kapalı sistemler, açık havuzlar veya fotobioreaktörler gibi farklı yetiştirme yöntemleri kullanılarak çevresel etki azaltılabilir.

Ekonomik Faktörler: Alg biyokütlesi tabanlı enerji üretiminin ekonomik olarak sürdürülebilir olması önemlidir. Üretim maliyetleri, biyokütlenin toplanması, işlenmesi ve enerjiye dönüştürülmesi süreçlerini içerir.

Alglerin sürdürülebilir enerji kaynakları olarak kullanımı, teknolojik gelişmeler, araştırma ve altyapı yatırımlarıyla desteklenmelidir. Bu süreçte, çevresel etkiler, enerji verimliliği ve ekonomik faktörler göz önünde bulundurularak sürdürülebilir bir enerji kaynağı olmaları sağlanabilir.

İnovasyon

Alglerle ilgili araştırmalar genellikle biyoyakıt üretimi, biyoenerji, gıda takviyeleri, çevre biyoteknolojisi ve biyomedikal uygulamalar gibi çeşitli alanları kapsar. Araştırmacılar, alg biyokütlesinin sürdürülebilir enerji kaynakları olarak kullanılabilirliği, su ve hava temizliği, biyoaktif bileşenlerin izolasyonu, alglerin genetik mühendisliği ve biyo-CCS gibi konularda çalışmaktadırlar. Alglerle ilgili birçok inovatif proje ve geliştirme potansiyeli bulunmaktadır. Bu projeler, enerji üretimi, biyoaktif bileşen üretimi, su arıtımı, biyo-plastik üretimi, biyoteknolojik uygulamalar ve biyomedikal alanlarında çeşitli potansiyelleri hedeflemektedir.

Sonuç

Alglerin biyokütlesi, biyoyakıt üretiminde ve biyoenerji elde etme süreçlerinde önemli bir rol oynar. Algler, fosil yakıtlara olan bağımlılığı azaltarak enerji sektörünü daha temiz ve yeşil bir geleceğe taşımanın bir yolunu sunar. Alg biyokütlesi, biodizel üretiminden biyogaz elde etmeye kadar geniş bir uygulama

yelpazesine sahip olup enerji sektöründeki çeşitli ihtiyaçlara çözümler sunabilir.

Endüstriyel süreçlerde ve tıbbi uygulamalarda, alglerin çeşitli avantajları vardır. Biyoplastik üretimi, biyoaktif bileşen sentezi ve ilaç endüstrisindeki kullanımları, endüstriyel sektörlerde çevre dostu çözümler sağlar. Alglerin biyomedikal uygulamalardaki başarıları, sağlık sektöründe kullanılacak biyoaktif bileşenlerin üretimini mümkün kılar, bu da tıbbi alandaki yenilikçi tedavi yöntemlerine kapı aralar.

Enerji verimliliği ve ekosistem entegrasyonu konularında yapılan vurgular, alg tabanlı çözümlerin çevresel etkilerini azaltma ve ekosistemle uyumlu hale getirme potansiyelini ortaya koymaktadır. Bu, sadece enerji sektörü için değil, aynı zamanda doğal ekosistemlerin korunması için de önemlidir.

Alglerin enerji sektörü ve endüstriyel uygulamalardaki potansiyeli büyük, ancak bu potansiyeli tam anlamıyla gerçekleştirmek için daha fazla araştırma, teknolojik gelişme ve endüstriyel entegrasyon gerekmektedir. Gelecekteki çalışmaların, alglerin sürdürülebilir enerji üretimine ve endüstriyel süreçlere daha geniş çaplı bir şekilde entegre edilmesine odaklanması beklenmektedir.

Bu çalışma, alglerin enerjiyi yeşillendirmek, sağlığa mavi dokunuşta ve endüstriyel süreçleri optimize etmek için önemli bir potansiyele sahip olduğunu vurgulayarak, bu mikroorganizmaların çevre dostu bir gelecekte kilit bir rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir. Algler, enerji sektörü, endüstriyel ve tıbbi uygulamalardaki çeşitli ihtiyaçlara çözümler sunma potansiyeli taşıyan önemli bir anahtar olarak görülmektedir. Ancak, bu potansiyeli gerçekleştirmek için küresel çapta bir iş birliği ve sürekli çaba gereklidir. Alglerin sunduğu bu çözümleri benimsemek, enerji üretimini daha sürdürülebilir hale getirmenin ve çevresel etkileri azaltmanın bir adımı olabilir. Sonuç olarak, bu çalışma alglerin gelecekteki enerji ihtiyaçlarını karşılamada ve çevresel

sürdürülebilirlik hedeflerine ulaşmada kilit bir unsur olabileceği fikrini güçlendirmiştir.

Kaynaklar

Arief, W., Chao-Chang, C. & Yi-Hsu, J. (2009). Study of increasing lipid production from fresh water microalgae *Chlorella vulgaris*. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 40 (1), 13-20. Doi: 10.1016/j.jtice.2008.07.007

Blanken, W., Cuaresma, M., Wijffels, R. H., & Janssen, M. (2013). Cultivation of microalgae on artificial light comes at a cost. *Algal Research*, 2(4), 333-340. Doi: 10.1016/j.algal.2013.09.004

Brennan, L. & Owende, P. (2010). Biofuels from microalgae-A review of technologies for production, processing, and extractions of biofuels and co-products. *Renewable Sustainable Energy Reviews*, 14 (2), 557-577. Doi: 10.1016/j.rser.2009.10.009

Chisti, Y. (2007). Biodiesel from microalgae. *Biotechnology Advances*, 25 (3), 294-306. Doi: 10.1016/j.biotechadv.2007.02.001

El Gamal, A. A. (2010). Biological importance of marine algae. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 18 (1), 1-25. Doi: 10.1016/j.jsps.2009.12.001

Giulia, S., Chiara, S., Franca, G. & Rossella, P. (2013). Growth and nitrogen removal capacity of *Desmodesmus communis* and of a natural microalgae consortium in a batch culture system in view of urban wastewater treatment: Part I. *Water Research*, 47 (2), 791-801. Doi: 10.1016/j.watres.2012.11.006

Junying, Z., Junfeng, R. & Baoning, Z. (2013). Factors in mass cultivation of microalgae for biodiesel. *Chinese Journal of Catalysis*, 34 (1), 80-100. Doi: 10.1016/S1872-2067(11)60497-X

Michele Greque de, M. & Jorge Alberto Vieira, C. (2007). Isolation and selection of microalgae from coal fired thermoelectric power plant for biofixation of carbon dioxide. *Energy Conversion and Management*, 48 (7), 2169-2173. Doi: 10.1016/j.enconman.2006.12.011

Naim, R., N., Muhammad Saif, U. R., Madeha, S., Tariq, M., John-In, H. (2014). Current status, issues and developments in microalgae derived biodiesel production. *Renewable Sustainable Energy Reviews*, 40, 760-778. Doi: 10.1016/j.rser.2014.07.104

Sheng-Yi, C., Chien-Ya, K., Ming-Ta, T., Seow-Chin O., Chiun-Hsun, C. & Chih-Sheng, L. (2009). Lipid accumulation and CO₂ utilization of *Nannochloropsis oculata* in response to CO₂ aeration. *Bioresource Technology*, 100 (2), 833-838. Doi: 10.1016/j.biortech.2008.06.061

Taira, H., T., Kenichiro, I., Yutaka, S. & Jun, T. (2014). Growth and anaerobic digestion characteristics of microalgae cultivated using various types of sewage. *Bioresource Technology*, 170, 83-89. Doi: 10.1016/j.biortech.2014.07.061

Teresa M., M., Antonio A., M. & Nidia S, C. (2010). Microalgae for biodiesel production and other applications: A review. *Renewable Sustainable Energy Reviews*, 14 (1), 217-232. Doi: 10.1016/j.rser.2009.07.020

BÖLÜM VI

Dna Metilasyonu ve Obezite

Binnur BAĞCI¹

Giriş

Obezite son 50 yılda pandemik boyutlara ulaşmış ve dünya çapında bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Aurich & ark, 2023). Obezite, tip 2 diyabet (T2D), kardiyovasküler hastalıklar (CVD'ler), dislipidemi, hipertansiyon ve metabolik sendrom (MetS) gibi birçok ilişkili komorbiditenin gelişimine katkıda bulunan anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (Sambas, Milagro& Martínez, 2019) ve kalori girişi ve çıkışı arasındaki pozitif enerji dengesinin bozulmasına bağlıdır (Chatzigeorgiou & ark, 2014). Yaşam tarzı davranışları (beslenme alışkanlıkları, egzersiz ve uyku düzeni) (Biddle & ark, 2017; St-Onge, 2017), sosyal faktörler (eğitim düzeyi ve ekonomik durum) (Kim, Roesler, & von dem

¹ Doç. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

Knesebeck, 2017) endokrin bozukluklar (hipotiroidizm) (Weaver, 2008) gibi çeşitli faktörler enerji denklemini etkileyebilir.

İkiz, aile ve evlat edinme çalışmaları obezitenin kalıtsallığının %40 ila %70 arasında olduğunu tahmin etmektedir (Yang & ark, 2015; Young & ark, 2018). Genom çapında ilişkilendirme analizleri (GWAS) ve epigenom çapında ilişkilendirme analizleri (EWAS) gibi büyük ölçekli genetik çalışmalar, popülasyon düzeyinde Beden kütle indeksi (BKİ) ile ilişkili yüzlerce genetik lokus tanımlamıştır. Bununla birlikte, bu ilişkiler toplu olarak yetişkin BKİ'sindeki varyasyonun <%3-%5'ini açıklamaktadır (Locke & ark, 2015; Yengo & ark, 2018). Dahası, obeziteye zemin hazırlayan gen varyantlarının çoğu, yaşam tarzıyla etkileşimler yoluyla kilo kaybı veya yeniden kazanımla ilişkili değildir (Locke & ark, 2015; Yengo & ark, 2018). Tutarlı bir şekilde, obezitenin gelişiminde nedensel bir rol oynadığı saptanan sadece birkaç spesifik gen ve yolak tanımlanabilmiştir (Rohde & ark, 2019). Bu nedenle, obezitenin bilinen genetik yatkınlığına rağmen, kalıtsallığın büyük bir kısmı açıklanamamaktadır (Gao & ark, 2021).

Obezite, Genetik ve Epigenetik

Her ne kadar çevresel değişiklikler obezite prevalansında hızlı bir artışa yol açmış olsa da, obezite çevresel ve doğuştan gelen biyolojik faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır. İnsanların "obezojenik" çevreye tepkisini belirleyen ve vücut ağırlığının bireyler arası büyük çeşitliliğinin altında yatan güçlü bir genetik bileşen vardır. Obezite klasik olarak, genetik anlamda iki ana kategoriye ayrılmaktadır: monogenik obezite ve poligenik obezite. Monogenik obezite tek bir gendeki mutasyon ile meydana gelmektedir ve tipik olarak nadir, erken başlangıçlı ve şiddetlidir. Poligenik obezite yaygın obezite olarak bilinir ve birden fazla genin eklemeli etkisi sonucu meydana gelmektedir. Poligenik obezite, diğer karmaşık özelliklere ve hastalıklara benzer bir kalıtsallık modelini takip eder. Spesifik olarak, gıda alımının hedonik yönlerini kontrol eden merkezi sinir sistemi (CNS) ve nöronal yollar, hem

monogenik hem de poligenik obezite için vücut ağırlığının ana etkenleridir (Loos & Yeo, 2022).

Epigenetik, DNA dizisini değiştirmeden gen ifadesini değiştirme potansiyeline sahip moleküler mekanizmaları araştıran bir bilim alanıdır (Heikkinen, Bollepalli, & Ollikainen, 2022). "Epigenetik" terimi ilk olarak hücrel farklılaşmanın altında yatan moleküler olayları, yani aynı DNA dizilerine sahip hücrelerin nasıl bu kadar farklı morfoloji ve işlevlere sahip olduğunu açıklamak için ortaya atılmıştır. Geçtiğimiz yirmi yıl boyunca, epigenetik araştırmaların odak noktası, epigenetik olayları anlamaktan, insan epigenomunun profilini çıkarmaya ve epigenetik manzara ile çoklu insan özellikleri ve hastalıkları arasındaki karmaşık ve dinamik ilişkiyi karakterize etmeye doğru kaymıştır. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA'lar üç ana epigenetik modifikasyondur ve bunların arasında DNA metilasyonu en yaygın olarak incelenenidir.

Epigenetik modifikasyonlar, hücre farklılaşması, damgalama ve X kromozomunun etkisizleştirilmesi dahil olmak üzere birçok temel biyolojik süreç için çok önemlidir (Pagiatakis & ark, 2021). Giderek artan kanıtlar, obezitenin çevresel ('obezojenik') değişiklikler ile epigenom arasındaki karmaşık etkileşimden kaynaklanabileceğini göstermektedir (Ling & Ronn, 2019). Epigenomun, gen-çevre etkileşimlerinin esnek ara yüzünü temsil edebileceği ve obezite için "eksik kalıtsallığın" açıklanmasına yardımcı olabileceği öne sürülmüştür (van Dijk & ark, 2015; Gao & ark, 2021).

DNA Metilasyonu

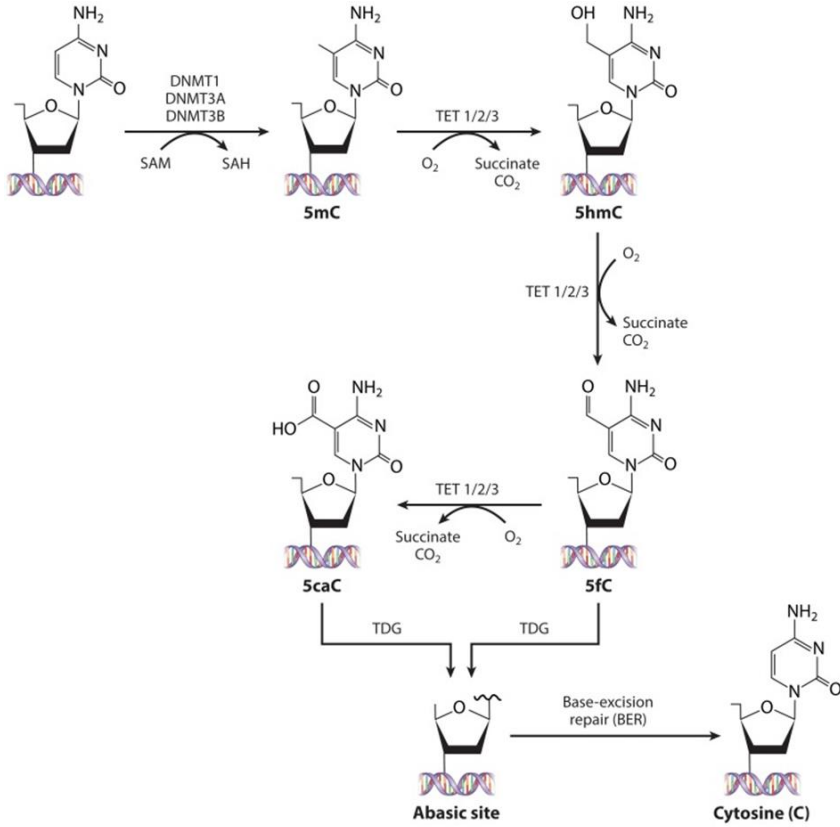
DNA metilasyonu, bir metil grubunun DNA'daki bir sitozin bazına kovalent olarak bağlanmasıdır. Bu ilave 5-metilsitozin oluşturur. Sitozin metilasyonu genellikle genlerin promotör bölgesinde bulunan ardışık sitozin guanin dinükleotidlerinden oluşan CpG adacıkları adı verilen bölgelerde meydana gelir (Lim & ark., 2019; Lanata, Chung, & Criswell, 2018). Bu kimyasal modifikasyona, DNA metiltransferazlar (DNMT1, DNMT3A ve DNMT3B) adı verilen bir grup enzim aracılık eder. (Şekil 1) . Metil

grubu metil donörü adenosin metiyoninden (SAM) elde edilir. SAM seviyeleri, folik asit, B12 vitamini ve piridoksal fosfat (B6 vitamini) gibi vitaminlerin diyet almından etkilenir (Lanata, Chung,& Criswell, 2018). CPG dinükleotitler doku ve hücre spesifik bir şekilde metillenir ve metilasyonları hücre farklılaşmasını ve doku gelişimini etkiler (Jeltsch & Jurkowska, 2014; Jones, 2012). CpG adacıklarında meydana gelen metilasyon ilgili genin transkripsiyonel susturulması aracılığı ile gen ekspresyonunu düzenler ve bu düzenleme gen ekspresyon regülasyonu dahil birçok biyolojik süreçte normal gelişim için kritik önem arz etmektedir (Ehrlich & Lacey, 2013). DNA metilasyonu ile transkripsiyonel baskılanma genellikle transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya erişmesinin engellenmesi ve histon deasetilaz (HDAC'ler) gibi transkripsiyon baskılayıcı proteinlerin aktivasyonu ile sağlanmaktadır (Şekil 2). DNA metilasyonu önemli bir epigenetik mekanizmadır ve çeşitli hastalıkların patogenezindeki rolü kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Örneğin, küresel DNA hipometilasyonunun birçok malignitenin ayırt edici özelliği olduğu tespit edilmiştir; ancak obezitede benzer bir ilişki çalışmalar arasında tutarsızdır. Bazı çalışmalar obez bireylerden alınan kan ve yağ dokusu örneklerinde global DNA hipometilasyonunu gözlemlerken (Turcot ve ark., 2012), diğerleri global hipermetilasyon bildirmiştir (Petrus & ark. 2018; Mahmoud, 2022).

DNA metilasyon örüntüsü çoğunlukla hücre bölünmesi yoluyla yavru hücrelere aktarılır (Rougier & ark, 1998), ancak insanlarda nesiller arası epigenetik kalıtım hakkındaki hala net kanıtlar bulunmamaktadır (McRae ve ark., 2014; Fitz-James & Cavalli, 2022). DNA metilasyonunun kalıtsallığının 0.1 ve 0.3 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Burada sifıra yakın kalıtsallık, neredeyse tüm DNA metilasyonunun çevresel faktörlerden kaynaklandığını ve 1'e yakın kalıtsallık ise DNA metilasyonunun bireyler arasındaki genetik farklılıklara dayandığını göstermektedir (Villicaña & Bell, 2021). Min ve ark. (2021) tarafından yapılan ve 450.000'den daha fazla CPG adacığının araştırıldığı bir çalışmada araştırılan CPG bölgelerinin % 45'inin doğrudan genetik etki altında

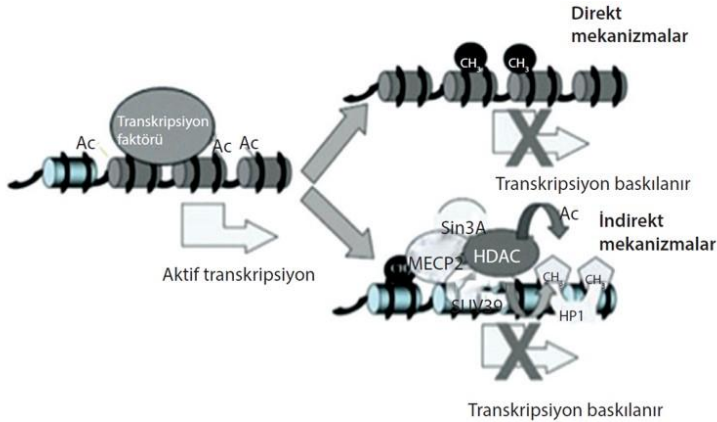
olduğu gösterilmiştir. Spesifik CPG bölgelerindeki DNA metilasyonunun varyasyonu ile ilişkili tek nükleotid polimorfik (SNP) genomik bölgelere metilasyon kantitatif özellik lokusları denir.

Demetilasyon canlı hücrelerde meydana gelir ve pasif veya aktif olabilir. Pasif demetilasyonda, DNMT'lerin yokluğu veya inhibisyonu nedeniyle hücre replikasyonunda yerleşik metilasyon işaretlerini yavru hücrelere aktarılmaz. Translokasyon enzimleri, metillenmiş sitozinleri (5mC'leri) hidroksimetillenmiş sitozinlere (5hmC'ler) oksitleyerek aktif demetilasyona aracılık ederler, bunu takip eden reaksiyonlar demetile sitozin bazlarıyla sonuçlanır (şekil 1) (Kriaucionis & Heintz, 2009; Tahilian & 2009; Wu & Zhang, 2017). Hidroksimetilasyonun, aktif demetilasyon reaksiyonunda sadece bir ara ürün olmaktan ziyade stabil bir modifikasyon olduğu ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde görev aldığı da gösterilmiştir (Bachman ve ark., 2014).



Şekil 1. DNA metilasyonu ve demetilasyonu. DNA metilasyonunun temsili: sitozin bazının beşinci karbon konumunda bir metil grubunun ilavesi. Bu sürece DNA metiltransferaz (DNMT) enzim ailesi aracılık eder. DNA demetilasyonuna on on bir translokasyon (TET) enzim ailesi aracılık eder. Aktif demetilasyon, 5-metilsitozinin 5-hidroksimetilsitozine (5-HMC) dönüştürüldüğü, 5-formilsitozine (5-FC) ve son olarak 5-karboksilsine (5-CAC) dönüştürüldüğü sıralı bir işlemdir. Bu işlem, hem 5-FC hem de 5-CAC'yi uzaklaştırmak için timin-DNA glikosilaz (TDG) bölgelerini okur. Ber, baz eksizyon onarımı; OG, oksoglutarat; SAH, S-adenosil-L-homosistein; Sam, S-adenosil-L-metiyonin. (Lanata, Chung & Criswell, 2018)

İnsan epigenomunun, erken embriyogenez sırasındaki büyük epigenetik yeniden programlama haricinde, yaşam süresi boyunca nispeten stabil olduğu kabul edilmektedir (Kanherkar, Bhatia-Dey & Csoka, 2014). Bununla birlikte, bazı metilasyon bölgelerinin diyet, fiziksel aktivite, kirletici maddeler veya ilaçlar gibi çevresel etmenlere tepki verdiği gösterilmiştir (Zhang & ark, 2012; Sailani & ark, 2019; Rider & Carlsten, 2019). Değişen metilasyon, gen ekspresyonunu değiştirebilir ve bu da hücre yolaklarında ve fenotiplerde değişikliklere yol açar. Aslında bugüne kadar yapılan çok sayıda çalışma, DNA metilasyon düzeyleri ile yüzlerce insan hastalığı ve özelliği arasındaki ilişkileri bildirmiştir (Heikkinen, Bollepalli, & Ollikainen, 2022).



Şekil 2. DNA metilasyonunun gen ifadesi üzerine etkisi. Promotör metilasyonu iki yolla transkripsiyona engel olur. 1. Direkt etki: Metillenmiş ppromotor Cpc bölgelerine Transkripsiyon faktörlerinin bağlanamaması traskripsiyonu baskılar. 2. İndirekt etki: Metile CpG bölgesinde Histon histon deasetilazlar (HDAC), metillenmiş DNA metil-CpG bağlanma proteinlerini (MecP2), heterokromatin proteinlerinden (HP1) oluşan bir kompleks transkripsiyonu baskılar (McGowan & Szyf, 2010; Güler & Peynircioğlu, 2016)

İnsanlarda, metabolik anormalliklerin nesiller arası epigenetik kalıtımına ilişkin en çok incelenen olaylardan biri, 1944-1945 kışında Hollanda'nın kalabalık batı eyaletlerinde meydana gelen kıtlıktır (Hollanda açlık kışı). Hollanda kıtlığında dağıtılan gıda porsiyonları 500-600 Kcal'e kadar düşürülmüştür (Lumey & Van Poppel, 1998). Bu dönemde gebe kalınan bebeklerde yetişkinlikte daha yüksek oranda obezite, hiperkolesterolemi ve/veya kardiyovasküler hastalık görülmüştür (Ravelli & ark, 1999; Painter & ark, 2006; Lumey& ark, 2009). İlginç bir şekilde, birinci nesilde gelişen bu sağlık sorunlarına ikinci nesilde de rastlanmıştır (Painter & ark, 2008). Bu örneklem grubundan izole edilen DNA'larda, altmış yıl sonra bile insülin büyüme faktörü 2'nin (IGF2) ortalamasının altında bir düzeyde metile olduğunu ve hormonun daha yüksek düzeyde ifade edildiği gösterildi (Heijmans & ark, 2008). Daha ileri çalışmalar ile Hollandalı açlık kışı deneklerinde IL-10, LEP, ABCA1, GNASAS1, MEG3 ve INSIGF2 dahil olmak üzere, bazıları kolesterol taşınması, yaşlanma veya şizofreni ile ilişkili olan diğer 6 genin metilasyonunda bir artış olduğunu tanımladı (Tobi ve ark., 2009). Konu ile ilgili Bangladeş'de 1974-1975 yılları arasında meydana gelen kıtlık ve besin mevcudiyetinin yağışlı ve kurak mevsimlere göre dalgalandığı (Temmuz-Ekim ayları arasında yıllık açlık dönemleri bulunuyor) kıtlık dönemlerine in utero maruz kalan genç yetişkinlerde düşük kilo ve hiperglisemi ve bazı genlerde anlamlı metilasyon düzeyi değişimleri saptanmıştır (Finer & ark, 2016). Kıtlık dönemlerinde gebe kalınan çocuklarda yapılan çalışmalar, yavrularda farklı metabolik değişikliklerle ilişkili olan metastabil epialellerde kalıcı DNA metilasyon değişiklikleri olduğunu göstermiştir. Hamilelik sırasında beslenme yavruların fenotipini etkileyip üçüncü nesli etkileyebilse de, insanlarda üç kuşaktan fazla süren nesiller arası epigenetik kalıtım örnekleri mevcut değildir. Bununla birlikte, bu çalışmalar, embriyonik gelişim ve erken yaşam sırasındaki çevresel koşulların yetişkin yaşamı boyunca hastalığa duyarlılığı değiştirdiği fikrini desteklemektedir (Waterland & ark, 2010; Sambas, Milagro& Martínez, 2019).

DNA Metilasyonu ve beslenme

Epigenetik sistemin beslenme faktörlerine duyarlılığı esas olarak epigenetik işaretlerin kritik olarak değiştirildiği embriyonal dönemde ve gelişimsel geçiş dönemlerinde ortaya çıkar. Bu nedenle hamilelik ve emzirme dönemindeki uygun olmayan beslenme uygulamaları ve besin eksiklikleri, yavruların sağlığı üzerinde uzun vadeli sonuçlar doğurabilir (Barouki & ark, 2012; Li, 2018). Ayrıca, tek karbon metabolizması diyetteki metil donörlerine bağlı olduğundan, DNA metilasyonu bu aşamada folat, metiyonin, betain veya kolin mevcudiyetinden etkilenebilir. Bu nedenle, annenin diyetindeki metil donör düzeylerinin fetusta DNA metilasyon profilinin oluşumunu değiştirdiği ve bebeklik ve çocukluk döneminde olumsuz metabolik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Tobi v&ark, 2009; Finer & ark, 2016). Örneğin, annede folat eksikliği, yavrularda kardiyovasküler hastalıklar, obezite ve insülin direnci riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (McKay & Mathers, 2016; Thomas-Valdés & ark, 2017). Ayrıca maternal kolin ve betain eksiklikleri yavrularda büyümeye (IGRF2, Crh ve Nr3c1) veya vasküler fonksiyona (VEFGC ve Angpt2) katılan genlerin metilasyon durumunu değiştirerek gelişimsel anormalliklere, kan damarı malformasyonuna yatkınlığın artmasına neden olur (Thomas-Valdés & ark, 2017; Medici v& ark, 2014; Pauwels & ark, 2017).

Bu araştırmalar, anneleri beslenme stresine maruz kalan yavrularda metabolik anormalliklerin gelişimi ile ilgili epigenetik değişikliklere odaklanmıştır. Bununla birlikte, babanın diyeti, yaşam tarzı, obezite ve diyabet aynı zamanda yavrularda DNA metilasyon imzalarında farklı metabolik sonuçlara yol açabilecek değişikliklere neden olabilir (Lomba & ark, 2010). İnsanlarda, Överkalix çalışması ve Uppsala Çoklu Nesil Araştırmaları ile büyükanne ve büyükbabanın gıdaya erişiminin, torunlarda diyabet riskini ve tüm nedenlere bağlı ölümleri değiştirebileceğini göstermişlerdir (Pembrey, Saffery & Bygren, 2014; Vågerö & ark, 2018). Bu çalışmalar, anne ve babanın yetersiz beslenmesinin yavrularda obezite fenotipine yol açabileceğini ve beslenme faktörlerinin

insanlarda DNA metilasyonunu etkilediğini ileri sürmektedir. Aşırı beslenmenin neden olduğu yetersiz beslenme (besinlerin alımı aşırı sağlandığında), aynı zamanda, gen ekspresyonunu etkileyebilecek ve metabolik değişikliklere yatkınlık yaratabilecek anahtar metabolik genlerin destekleyicilerinde epigenetik değişiklikleri de indükleyebilir (Lomba & ark, 2010). Metil veren besinler açısından zengin bir diyet, özellikle epigenomun olduğu erken çocukluk döneminde de gen ekspresyonunu hızlı bir şekilde etkileyebilir ve yetişkinlikte uzun vadeli sonuçlara yol açabilir (Alavian-Ghavanini & Rüegg, 2018). Hayvan deneyleri, doğumdan önce veya sonra metil veren bileşikler olan folat veya kolinin yetersiz alımının, belirli genomik bölgelerde kalıcı hipometilasyona yol açtığını göstermiştir (Bokor & ark, 2022). Yetişkinlerde, metil grubunun eksik olduğu bir diyet, DNA metilasyonunun azalmasına neden olur, ancak bu değişiklikler, metil diyete yeniden eklendiğinde tersine çevrilebilir (Alavian-Ghavanini & Rüegg, 2018). Öte yandan, farklı in vitro ve hayvan çalışmaları, spesifik fitokimyasalların (kateşinler, kurkumin, kersetin, genistein, resveratrol ve sülforafan vb), S-adenosilhomosistein seviyelerini artırarak veya DNMT'lerin katalitik bölgesini inhibe ederek DNMT aktivitesini inhibe etme yetenekleri ile DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA üzerinde etki ederek olumsuz epigenetik işaretleri tersine çevirebildiğini bildirmiştir (Lim & Song, 2012).

Obezitede DNA Metilasyon Biyobelirteçleri

Obezite ile bağlantılı genlerin başında yağ dokudan sentezlenen adipokinler olan leptin ve adiponektin gelmektedir. Bu hormonlar enerji dengesini ve metabolizmayı düzenlemektedirler. Obez yetişkin örneklemini üzerine yapılan bir çalışmada obez bireylerde kan hücrelerindeki leptin (LEP) gen promotör DNA metilasyonunda azalma (hipometilasyon) olduğu gösterilmiştir. LEP promotör hipometilasyonu aynı zamanda glukoz metabolizmasının bozulması, insülin duyarlılığında azalma ve lipid profilinde değişim ile de ilişkilendirilmiştir (Sadashiv & ark, 2021). Benzer şekilde bariatrik öncesi obez yetişkinlerin vücut kitle indeksinin, deri altı yağ dokularında ölçülen LEP metilasyonu ile negatif, adiponektin geni

(ADIPOQ) metilasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (Houde & ark, 2015). Diyabetli gebe kadınların çocuklarında da, yağ dokuda ADIPOQ DNA metilasyonunun arttığını ve ADIPOQ ve RETN gen ekspresyonunun azaldığını gösterilmiştir (Houshmand-Oeregaard & ark, 2017). Gestasyonel diabetli annelerden doğan bebeklerde adiponektin geni promotöründe diğer sonuçlara paralel şekilde DNA metilasyonunda artış gözlemlenmiştir (Ott & ark 2018).

DNA metilasyonu aynı zamanda insülin (INS) insülin reseptör substratı 1 (IRS1) ve fosfatidilinositol 3-kinaz düzenleyici alt birim (PIK3R1) gibi insülin sinyal yollarında rol oynayan genleri de düzenlemektedir (Kuroda & ark., 2009; Nilsson & ark, 2014; Pinhel & ark, 2020). Bu genlerin metilasyon durumunun obezite ve metabolik hastalık koşulları altında değiştiği bulunmuştur. Örneğin Rohde ve ark. 146 obez bireyden oluşan bir kohortun iç organ ve deri altı yağ dokularında daha yüksek IRS1 promotör metilasyonu ve daha düşük gen ekspresyonu gözlemlenildi. Bu çalışmada IRS1 promotörü metilasyonu doğrudan vücut ağırlığı, bel çevresi ve bozulmuş glikoz metabolizması endeksleriyle ilişkilendirildi (Rohde& ark, 2017).

Literatürde obezite ve lipit metabolizması ile ilgili genlerdeki CpG metilasyonunun ilişkisini vurgulayan pek çok araştırma bulunmaktadır. Apolipoprotein A2 (APOA2) düzenleyici bölgesinin metilasyon seviyelerinin, obezite riskindeki artışla ilişkilendirilen bir beslenme faktörü olan doymuş yağ asitlerinin tüketimiyle ilişkili olduğunu bulunmuştur. APOA2, HDL metabolizmasındaki birçok adımı düzenler ve bu gendeki mutasyonlar apolipoprotein A-II eksikliği veya hiperkolesterolemi ile sonuçlanabilir (Lai & ark, 2018). ABCG1, SREBF1 ve CPT1A genlerinde değişen metilasyonun obezitede rol oynadığı gösterilmiştir (Demerath & ark, 2015; Wahl & ark, 2017; Mendelson & ark, 2017; Dhana & ark, 2018; Sayols-Baixeras & ark, 2017; Aslibekyan & ark, 2015). ABCG1 (ATP bağlayıcı kaset alt ailesi G üyesi 1) proteini, kolesterolün ve fosfolipidlerin hücre zarı boyunca hücre dışına taşınmasına yardımcı olur. SREBP-1 (sterol düzenleyici element

bağlayıcı transkripsiyon faktörü 1), karaciğerde lipogenezin uyarılmasında anahtar rol oynar ve yağ asitlerinin trigliseritler olarak depolanmasında görev alır. CPT1A geni, karaciğerde bulunan karnitin palmitoiltransferaz 1A enzimini kodlamaktadır. Bu enzim, yağları metabolize eden ve enerjiye dönüştüren çok adımlı bir süreç olan yağ asidi oksidasyonu için gereklidir. Hem ABCG1 hem de SREBF1, dislipidemi ve tip 2 diyabet gibi obezite ile yakından ilişkili diğer özelliklerle de ilişkilendirilmiştir (Willmer & ark, 2018; Nuotio & ark, 2020). CPT1A'nın gen ekspresyon seviyeleri bu genin metilasyon seviyeleriyle ilişkili olan kan lipid profilleri ve insülin direnciyle ilişkilendirilmiştir (Díaz-Rúa, Palou & Oliver, 2016).

Enerji harcaması için kritik bir transkripsiyonel faktör olan PGC1A (peroksizom proliferatörüyle aktive edilen reseptör γ koaktivatör 1 alfa) ve büyüme, farklılaşma ve metabolizma gibi hayati hücresel süreçlere aracılık eden IGF-2 (insülin benzeri büyüme faktörü 2) metilasyonları da obezite ile ilişkilendirilmiştir. Bu iki genin metilasyonunun, obezite, gestasyonel diyabet ve yüksek yağlı beslenmede bozulduğu ancak kalori kısıtlaması ile eski durumuna getirildiği rapor edilmiştir (Gemma & ark, 2009; Brønsvold & ark, 2010; Perkins & ark, 2012).

POMC (Pro-opiomelanokortin) ve NPY (Nöropeptit Y), obezitede metilasyonu değişen, iştahı düzenleyen iki genidir; POMC tokluğu teşvik ederken, NPY gıda alımını teşvik eder. Kilo alanlar ve kilo verme müdahalelerine dirençli bireylerde POMC metilasyon seviyeleri daha yüksek, NPY metilasyon seviyeleri ise daha düşük olarak saptanmıştır (Crujeiras & ark, 2013).

Hipoksi ve inflamasyonla ilgili genler, obezitede değişen DNA metilasyonunun bir başka örneğidir. Hipoksi obezitede sık görülen bir durumdur, dokuya yetersiz kan akışı durumunu tanımlar ve bu durum da düşük oksijen seviyelerine sahip bir mikro çevre ile sonuçlanır. 2014 yılındaki en eski büyük ölçekli Epigenom çalışmada ilişkilendirme çalışmalarından (EWAS) birinde, H1F3A (hipoksi ile indüklenebilir faktör 3 alt birim alfa) genindeki üç CpG'nin artan metilasyonunun BKİ ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu

bulunmuştur (Dick & ark, 2014). Bir yıl sonra başka bir çalışma çocuklarda da benzer bir etkiyi göstermiştir (Wang ark, 2015). HIF3A, hücrelerin hipoksiye tepkisini düzenleyen ana faktörlerden biri olan bir proteini kodlar. Bununla birlikte, son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, çeşitli faktörlere atfedilebilen bu bulguyu tekrarlamakta başarısız olmuştur (Sayols-Baixeras & ark, 2017; Aslibekyan & ark, 2015). Önerilen açıklamalardan biri, yavrunun vücut ağırlığından ziyade annenin beden kütle indeksinin yavrudaki HIF3A metilasyonu üzerindeki etkisidir (Richmond & ark, 2016).

İnflamasyon, obezitenin insan vücudunda neden olduğu çeşitli değişikliklerden biridir. Lipid birikimi, bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonu ve sitokinler gibi proinflamatuvar faktörlerin salgılanmasının eşlik ettiği adiposit hipertrofinine neden olur. Sonuç olarak obezite sıklıkla, örneğin yüksek düzeyde C-reaktif protein ile karakterize edilen düşük dereceli bir inflamasyon durumu olarak tanımlanır (Visser & ark, 1999). DNA metilasyonu, inflamasyon süreçlerinde rol oynadığı bilinen genomik bölgelerde ve yollarda değişiklikler göstermektedir. Bununla birlikte, çalışmalar aynı diferansiyel olarak metillenmiş CpG'leri ve genleri tutarlı bir şekilde tanımlayamamıştır. Konu ile ilgili nispeten küçük etki büyüklüğüne sahip çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalar genom çapında bir öneme sahip değildir. Alternatif olarak bu CpG'ler diğer faktörlerle veya obeziteyle ilişkili komorbiditelere spesifik olabilir. Obeziteye bağlı sistemik düşük dereceli inflamasyonun DNA metilasyon değişiklikleriyle ilişkili olduğu görülmektedir; ancak moleküler ayrıntılar ve nedensel ilişkiler hala belirsizdir (Heikkinen, Bolleballi& Ollikainen, 2022). TNF (tümör nekroz faktörü), IL6 (interlökin 6) ve TFAM (mitokondriyal transkripsiyon faktörü A) gibi inflamasyon ve oksidatif stresle ilgili genler, obez bireylerde anormal DNA metilasyonu sergilemiş ve bu durum genlerin anormal ekspresyonu ve bozulmuş fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (Na & ark, 2015; Ali & ark, 2021; Ali & ark, 2022).

DNA metilasyonu yeniden düzenlenebilir doğası ile gen ve çevre arasındaki elastik dengenin önemli bir parçasıdır. Çevresel faktörler ve genetik faktörlerin birleşiminden oluşan obezite için

epigenetik mekanizmalar ve özellikle DNA metilasyonu önemli bir rol oynamaktadır. Mevcut çalışmalar DNA metilasyon örüntülerinin obezite ile ilişkisine dair bilgi verici düzeyde olmakla birlikte bu son derece etkin mekanizmanın etkisini tam olarak ortaya koyar nitelikte değildir. Spesifik kohortlar ile yapılacak kapsamlı ve nitelikli çalışmalar obezitede DNA metilasyonun rolünün net bir şekilde görülmesini sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

Alavian-Ghavanini, A., & Rüegg, J. (2018). Understanding Epigenetic Effects of Endocrine Disrupting Chemicals: From Mechanisms to Novel Test Methods. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 122(1), 38–45. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12878>

Ali, M. M., Hassan, C., Masrur, M., Bianco, F. M., Naquiallah, D., Mirza, I., Frederick, P., Fernandes, E. T., Giulianotti, C. P., Gangemi, A., Phillips, S. A., & Mahmoud, A. M. (2021). Adipose Tissue Hypoxia Correlates with Adipokine Hypomethylation and Vascular Dysfunction. *Biomedicines*, 9(8), 1034. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9081034>

Ali, M. M., Naquiallah, D., Qureshi, M., Mirza, M. I., Hassan, C., Masrur, M., Bianco, F. M., Frederick, P., Cristoforo, G. P., Gangemi, A., Phillips, S. A., & Mahmoud, A. M. (2022). DNA methylation profile of genes involved in inflammation and autoimmunity correlates with vascular function in morbidly obese adults. *Epigenetics*, 17(1), 93–109. <https://doi.org/10.1080/15592294.2021.1876285>

Aslibekyan, S., Demerath, E. W., Mendelson, M., Zhi, D., Guan, W., Liang, L., Sha, J., Pankow, J. S., Liu, C., Irvin, M. R., Fornage, M., Hidalgo, B., Lin, L. A., Thibeault, K. S., Bressler, J., Tsai, M. Y., Grove, M. L., Hopkins, P. N., Boerwinkle, E., Borecki, I. B., Arnett, D. K. (2015). Epigenome-wide study identifies novel methylation loci associated with body mass index and waist circumference. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 23(7), 1493–1501. <https://doi.org/10.1002/oby.21111>

Aurich, S., Müller, L., Kovacs, P., & Keller, M. (2023). Implication of DNA methylation during lifestyle mediated weight loss. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1181002. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1181002>

Bachman, M., Uribe-Lewis, S., Yang, X., Williams, M., Murrell, A., & Balasubramanian, S. (2014). 5-Hydroxymethylcytosine is a predominantly stable DNA

modification. *Nature chemistry*, 6(12), 1049–1055.
<https://doi.org/10.1038/nchem.2064>

Barouki, R., Gluckman, P. D., Grandjean, P., Hanson, M., & Heindel, J. J. (2012). Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environmental health : a global access science source*, 11, 42.
<https://doi.org/10.1186/1476-069X-11-42>

Biddle, S. J. H., García Bengoechea, E., Pedisic, Z., Bennie, J., Vergeer, I., & Wiesner, G. (2017). Screen Time, Other Sedentary Behaviours, and Obesity Risk in Adults: A Review of Reviews. *Current obesity reports*, 6(2), 134–147.
<https://doi.org/10.1007/s13679-017-0256-9>

Bokor, S., Vass, R. A., Funke, S., Ertl, T., & Molnár, D. (2022). Epigenetic Effect of Maternal Methyl-Group Donor Intake on Offspring's Health and Disease. *Life (Basel, Switzerland)*, 12(5), 609.
<https://doi.org/10.3390/life12050609>

Brøns, C., Jacobsen, S., Nilsson, E., Rönn, T., Jensen, C. B., Storgaard, H., Poulsen, P., Groop, L., Ling, C., Astrup, A., & Vaag, A. (2010). Deoxyribonucleic acid methylation and gene expression of PPARGC1A in human muscle is influenced by high-fat overfeeding in a birth-weight-dependent manner. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95(6), 3048–3056.
<https://doi.org/10.1210/jc.2009-2413>

Chatzigeorgiou, A., Kandaraki, E., Papavassiliou, A. G., & Koutsilieris, M. (2014). Peripheral targets in obesity treatment: a comprehensive update. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 15(6), 487–503.
<https://doi.org/10.1111/obr.12163>

Crujeiras, A. B., Champion, J., Díaz-Lagares, A., Milagro, F. I., Goyenechea, E., Abete, I., Casanueva, F. F., & Martínez, J. A. (2013). Association of weight regain with specific methylation levels in the NPY and POMC promoters in leukocytes of obese men:

a translational study. *Regulatory peptides*, 186, 1–6.
<https://doi.org/10.1016/j.regpep.2013.06.012>

Demerath, E. W., Guan, W., Grove, M. L., Aslibekyan, S., Mendelson, M., Zhou, Y. H., Hedman, Å. K., Sandling, J. K., Li, L. A., Irvin, M. R., Zhi, D., Deloukas, P., Liang, L., Liu, C., Bressler, J., Spector, T. D., North, K., Li, Y., Absher, D. M., Levy, D., Boerwinkle, E. (2015). Epigenome-wide association study (EWAS) of BMI, BMI change and waist circumference in African American adults identifies multiple replicated loci. *Human molecular genetics*, 24(15), 4464–4479. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv161>

Dhana, K., Braun, K. V. E., Nano, J., Voortman, T., Demerath, E. W., Guan, W., Fornage, M., van Meurs, J. B. J., Uitterlinden, A. G., Hofman, A., Franco, O. H., & Dehghan, A. (2018). An Epigenome-Wide Association Study of Obesity-Related Traits. *American journal of epidemiology*, 187(8), 1662–1669. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy025>

Díaz-Rúa, R., Palou, A., & Oliver, P. (2016). Cpt1a gene expression in peripheral blood mononuclear cells as an early biomarker of diet-related metabolic alterations. *Food & nutrition research*, 60, 33554. <https://doi.org/10.3402/fnr.v60.33554>

Dick, K. J., Nelson, C. P., Tsaprouni, L., Sandling, J. K., Aïssi, D., Wahl, S., Meduri, E., Morange, P. E., Gagnon, F., Grallert, H., Waldenberger, M., Peters, A., Erdmann, J., Hengstenberg, C., Cambien, F., Goodall, A. H., Ouwehand, W. H., Schunkert, H., Thompson, J. R., Spector, T. D., Samani, N. J. (2014). DNA methylation and body-mass index: a genome-wide analysis. *Lancet (London, England)*, 383(9933), 1990–1998. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62674-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62674-4)

Ehrlich, M., & Lacey, M. (2013). DNA methylation and differentiation: silencing, upregulation and modulation of gene expression. *Epigenomics*, 5(5), 553–568. <https://doi.org/10.2217/epi.13.43>

Finer, S., Iqbal, M. S., Lowe, R., Ogunkolade, B. W., Pervin, S., Mathews, C., Smart, M., Alam, D. S., & Hitman, G. A. (2016). Is famine exposure during developmental life in rural Bangladesh associated with a metabolic and epigenetic signature in young adulthood? A historical cohort study. *BMJ open*, 6(11), e011768. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011768>

Fitz-James, M. H., & Cavalli, G. (2022). Molecular mechanisms of transgenerational epigenetic inheritance. *Nature reviews. Genetics*, 23(6), 325–341. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00438-5>

Gao, W., Liu, J. L., Lu, X., & Yang, Q. (2021). Epigenetic regulation of energy metabolism in obesity. *Journal of molecular cell biology*, 13(7), 480–499. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjab043>

Gemma, C., Sookoian, S., Alvariñas, J., García, S. I., Quintana, L., Kanevsky, D., González, C. D., & Pirola, C. J. (2009). Maternal pregestational BMI is associated with methylation of the PPARGC1A promoter in newborns. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 17(5), 1032–1039. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.605>

Güler, C., & Peynircioğlu, B. B. (2016). DNA metilasyonu ve hastalıklarla ilişkisi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (2), 61-68.

Heijmans, B. T., Tobi, E. W., Stein, A. D., Putter, H., Blauw, G. J., Susser, E. S., Slagboom, P. E., & Lumey, L. H. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(44), 17046–17049. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806560105>

Heikkinen, A., Bollepalli, S., & Ollikainen, M. (2022). The potential of DNA methylation as a biomarker for obesity and smoking. *Journal of internal medicine*, 292(3), 390–408. <https://doi.org/10.1111/joim.13496>

Houde, A. A., Légaré, C., Biron, S., Lescelleur, O., Biertho, L., Marceau, S., Tchernof, A., Vohl, M. C., Hivert, M. F., & Bouchard, L. (2015). Leptin and adiponectin DNA methylation levels in adipose tissues and blood cells are associated with BMI, waist girth and LDL-cholesterol levels in severely obese men and women. *BMC medical genetics*, 16, 29. <https://doi.org/10.1186/s12881-015-0174-1>

Houshmand-Oeregaard, A., Hansen, N. S., Hjort, L., Kelstrup, L., Broholm, C., Mathiesen, E. R., Clausen, T. D., Damm, P., & Vaag, A. (2017). Differential adipokine DNA methylation and gene expression in subcutaneous adipose tissue from adult offspring of women with diabetes in pregnancy. *Clinical epigenetics*, 9, 37. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0338-2>

Jeltsch, A., & Jurkowska, R. Z. (2014). New concepts in DNA methylation. *Trends in biochemical sciences*, 39(7), 310–318. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.05.002>

Jones P. A. (2012). Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nature reviews. Genetics*, 13(7), 484–492. <https://doi.org/10.1038/nrg3230>

Kanherkar, R. R., Bhatia-Dey, N., & Csoka, A. B. (2014). Epigenetics across the human lifespan. *Frontiers in cell and developmental biology*, 2, 49. <https://doi.org/10.3389/fcell.2014.00049>

Kriaucionis, S., & Heintz, N. (2009). The nuclear DNA base 5-hydroxymethylcytosine is present in Purkinje neurons and the brain. *Science (New York, N.Y.)*, 324(5929), 929–930. <https://doi.org/10.1126/science.1169786>

Kim, T. J., Roesler, N. M., & von dem Knesebeck, O. (2017). Causation or selection - examining the relation between education and overweight/obesity in prospective observational studies: a meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 18(6), 660–672. <https://doi.org/10.1111/obr.12537>

Kriaucionis, S., & Heintz, N. (2009). The nuclear DNA base 5-hydroxymethylcytosine is present in Purkinje neurons and the brain. *Science* (New York, N.Y.), 324(5929), 929–930. <https://doi.org/10.1126/science.1169786>

Kuroda, A., Rauch, T. A., Todorov, I., Ku, H. T., Al-Abdullah, I. H., Kandeel, F., Mullen, Y., Pfeifer, G. P., & Ferreri, K. (2009). Insulin gene expression is regulated by DNA methylation. *PloS one*, 4(9), e6953. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006953>

Lai, C. Q., Smith, C. E., Parnell, L. D., Lee, Y. C., Corella, D., Hopkins, P., Hidalgo, B. A., Aslibekyan, S., Province, M. A., Absher, D., Arnett, D. K., Tucker, K. L., & Ordovas, J. M. (2018). Epigenomics and metabolomics reveal the mechanism of the APOA2-saturated fat intake interaction affecting obesity. *The American journal of clinical nutrition*, 108(1), 188–200. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy081>

Lanata, C. M., Chung, S. A., & Criswell, L. A. (2018). DNA methylation 101: what is important to know about DNA methylation and its role in SLE risk and disease heterogeneity. *Lupus science & medicine*, 5(1), e000285. <https://doi.org/10.1136/lupus-2018-000285>

Li Y. (2018). Epigenetic Mechanisms Link Maternal Diets and Gut Microbiome to Obesity in the Offspring. *Frontiers in genetics*, 9, 342. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00342>

Lim, U., & Song, M. A. (2012). Dietary and lifestyle factors of DNA methylation. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 863, 359–376. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-612-8_23

Lim, W. J., Kim, K. H., Kim, J. Y., Jeong, S., & Kim, N. (2019). Identification of DNA-Methylated CpG Islands Associated With Gene Silencing in the Adult Body Tissues of the Ogye Chicken Using RNA-Seq and Reduced Representation Bisulfite Sequencing. *Frontiers in genetics*, 10, 346. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00346>

Ling, C., & Rönn, T. (2019). Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell metabolism*, 29(5), 1028–1044. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.03.009>

Locke, A. E., Kahali, B., Berndt, S. I., Justice, A. E., Pers, T. H., Day, F. R., Powell, C., Vedantam, S., Buchkovich, M. L., Yang, J., Croteau-Chonka, D. C., Esko, T., Fall, T., Ferreira, T., Gustafsson, S., Kutalik, Z., Luan, J., Mägi, R., Randall, J. C., Winkler, T. W., ... Speliotes, E. K. (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, 518(7538), 197–206. <https://doi.org/10.1038/nature14177>

Lomba, A., Martínez, J. A., García-Díaz, D. F., Paternain, L., Marti, A., Campión, J., & Milagro, F. I. (2010). Weight gain induced by an isocaloric pair-fed high fat diet: a nutriepigenetic study on FASN and NDUF6 gene promoters. *Molecular genetics and metabolism*, 101(2-3), 273–278. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.07.017>

Loos, R. J. F., & Yeo, G. S. H. (2022). The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nature reviews. Genetics*, 23(2), 120–133. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00414-z>

Lumey, L. H., & Van Poppel, F. W. (1994). The Dutch famine of 1944-45: mortality and morbidity in past and present generations. *Social history of medicine : the journal of the Society for the Social History of Medicine*, 7(2), 229–246. <https://doi.org/10.1093/shm/7.2.229>

Lumey, L. H., Stein, A. D., Kahn, H. S., & Romijn, J. A. (2009). Lipid profiles in middle-aged men and women after famine exposure during gestation: the Dutch Hunger Winter Families Study. *The American journal of clinical nutrition*, 89(6), 1737–1743. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27038>

Mahmoud A. M. (2022). An Overview of Epigenetics in Obesity: The Role of Lifestyle and Therapeutic Interventions. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1341. <https://doi.org/10.3390/ijms23031341>

McGowan, P. O., & Szyf, M. (2010). The epigenetics of social adversity in early life: implications for mental health outcomes. *Neurobiology of disease*, 39(1), 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.12.026>

McRae, A. F., Powell, J. E., Henders, A. K., Bowdler, L., Hemani, G., Shah, S., Painter, J. N., Martin, N. G., Visscher, P. M., & Montgomery, G. W. (2014). Contribution of genetic variation to transgenerational inheritance of DNA methylation. *Genome biology*, 15(5), R73. <https://doi.org/10.1186/gb-2014-15-5-r73>

Medici, V., Shibata, N. M., Kharbanda, K. K., Islam, M. S., Keen, C. L., Kim, K., Tillman, B., French, S. W., Halsted, C. H., & LaSalle, J. M. (2014). Maternal choline modifies fetal liver copper, gene expression, DNA methylation, and neonatal growth in the tx-j mouse model of Wilson disease. *Epigenetics*, 9(2), 286–296. <https://doi.org/10.4161/epi.27110>

Mendelson, M. M., Marioni, R. E., Joehanes, R., Liu, C., Hedman, Å. K., Aslibekyan, S., Demerath, E. W., Guan, W., Zhi, D., Yao, C., Huan, T., Willinger, C., Chen, B., Courchesne, P., Multhaup, M., Irvin, M. R., Cohain, A., Schadt, E. E., Grove, M. L., Bressler, J., ... Deary, I. J. (2017). Association of Body Mass Index with DNA Methylation and Gene Expression in Blood Cells and Relations to Cardiometabolic Disease: A Mendelian Randomization Approach. *PLoS medicine*, 14(1), e1002215. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002215>

Min, J. L., Hemani, G., Hannon, E., Dekkers, K. F., Castillo-Fernandez, J., Luijk, R., Carnero-Montoro, E., Lawson, D. J., Burrows, K., Suderman, M., Bretherick, A. D., Richardson, T. G., Klughammer, J., Iotchkova, V., Sharp, G., Al Khleifat, A., Shatunov, A., Iacoangeli, A., McArdle, W. L., Ho, K. M., ... Relton, C. L. (2021). Genomic and phenotypic insights from an atlas of genetic effects on DNA methylation. *Nature genetics*, 53(9), 1311–1321. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00923-x>

McKay, J. A., & Mathers, J. C. (2016). Maternal folate deficiency and metabolic dysfunction in offspring. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 75(1), 90–95. <https://doi.org/10.1017/S0029665115004280>

Na, Y. K., Hong, H. S., Lee, W. K., Kim, Y. H., & Kim, D. S. (2015). Increased methylation of interleukin 6 gene is associated with obesity in Korean women. *Molecules and cells*, 38(5), 452–456. <https://doi.org/10.14348/molcells.2015.0005>

Nilsson, E., Jansson, P. A., Perfilyev, A., Volkov, P., Pedersen, M., Svensson, M. K., Poulsen, P., Ribel-Madsen, R., Pedersen, N. L., Almgren, P., Fadista, J., Rönn, T., Klarlund Pedersen, B., Scheele, C., Vaag, A., & Ling, C. (2014). Altered DNA methylation and differential expression of genes influencing metabolism and inflammation in adipose tissue from subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*, 63(9), 2962–2976. <https://doi.org/10.2337/db13-1459>

Nuotio, M. L., Pervjakova, N., Joensuu, A., Karhunen, V., Hiekkalinna, T., Milani, L., Kettunen, J., Järvelin, M. R., Jousilahti, P., Metspalu, A., Salomaa, V., Kristiansson, K., & Perola, M. (2020). An epigenome-wide association study of metabolic syndrome and its components. *Scientific reports*, 10(1), 20567. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77506-z>

Ott, R., Stupin, J. H., Melchior, K., Schellong, K., Ziska, T., Dudenhausen, J. W., Henrich, W., Rancourt, R. C., & Plagemann, A. (2018). Alterations of adiponectin gene expression and DNA methylation in adipose tissues and blood cells are associated with gestational diabetes and neonatal outcome. *Clinical epigenetics*, 10(1), 131. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0567-z>

Painter, R. C., de Rooij, S. R., Bossuyt, P. M., Simmers, T. A., Osmond, C., Barker, D. J., Bleker, O. P., & Roseboom, T. J. (2006). Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *The American journal of clinical nutrition*, 84(2), 322–467. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.322>

Painter, R. C., Osmond, C., Gluckman, P., Hanson, M., Phillips, D. I., & Roseboom, T. J. (2008). Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 115(10), 1243–1249. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01822.x>

Pagiatakis, C., Musolino, E., Gornati, R., Bernardini, G., & Papait, R. (2021). Epigenetics of aging and disease: a brief overview. *Aging clinical and experimental research*, 33(4), 737–745. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01430-0>

Pauwels, S., Ghosh, M., Duca, R. C., Bekaert, B., Freson, K., Huybrechts, I., Langie, S. A. S., Koppen, G., Devlieger, R., & Godderis, L. (2017). Maternal intake of methyl-group donors affects DNA methylation of metabolic genes in infants. *Clinical epigenetics*, 9, 16. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0321-y>

Pembrey, M., Saffery, R., & Bygren, L. O., Network in Epigenetic Epidemiology, & Network in Epigenetic Epidemiology (2014). Human transgenerational responses to early-life experience: potential impact on development, health and biomedical research. *Journal of medical genetics*, 51(9), 563–572. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102577>

Perkins, E., Murphy, S. K., Murtha, A. P., Schildkraut, J., Jirtle, R. L., Demark-Wahnefried, W., Forman, M. R., Kurtzberg, J., Overcash, F., Huang, Z., & Hoyo, C. (2012). Insulin-like growth factor 2/H19 methylation at birth and risk of overweight and obesity in children. *The Journal of pediatrics*, 161(1), 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.01.015>

Petrus, P., Bialesova, L., Checa, A., Kerr, A., Naz, S., Bäckdahl, J., Gracia, A., Toft, S., Dahlman-Wright, K., Hedén, P., Dahlman, I., Wheelock, C. E., Arner, P., Mejhert, N., Gao, H., & Rydén, M. (2018). Adipocyte Expression of SLC19A1 Links DNA Hypermethylation to Adipose Tissue Inflammation and Insulin

Resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 103(2), 710–721. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01382>

Pinhel, M. A. S., Noronha, N. Y., Nicoletti, C. F., Pereira, V. A., de Oliveira, B. A., Cortes-Oliveira, C., Salgado, W., Jr, Barbosa, F., Jr, Marchini, J. S., Souza, D. R., & Nonino, C. B. (2020). Changes in DNA Methylation and Gene Expression of Insulin and Obesity-Related Gene PIK3R1 after Roux-en-Y Gastric Bypass. *International journal of molecular sciences*, 21(12), 4476. <https://doi.org/10.3390/ijms21124476>

Ravelli, A. C., van Der Meulen, J. H., Osmond, C., Barker, D. J., & Bleker, O. P. (1999). Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *The American journal of clinical nutrition*, 70(5), 811–816. <https://doi.org/10.1093/ajcn/70.5.811>

Richmond, R. C., Sharp, G. C., Ward, M. E., Fraser, A., Lyttleton, O., McArdle, W. L., Ring, S. M., Gaunt, T. R., Lawlor, D. A., Davey Smith, G., & Relton, C. L. (2016). DNA Methylation and BMI: Investigating Identified Methylation Sites at HIF3A in a Causal Framework. *Diabetes*, 65(5), 1231–1244. <https://doi.org/10.2337/db15-0996>

Rider, C. F., & Carlsten, C. (2019). Air pollution and DNA methylation: effects of exposure in humans. *Clinical epigenetics*, 11(1), 131. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0713-2>

Rohde, K., Keller, M., la Cour Poulsen, L., Blüher, M., Kovacs, P., & Böttcher, Y. (2019). Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism: clinical and experimental*, 92, 37–50. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.007>

Rohde, K., Klös, M., Hopp, L., Liu, X., Keller, M., Stumvoll, M., Dietrich, A., Schön, M. R., Gärtner, D., Lohmann, T., Dreßler, M., Kovacs, P., Binder, H., Blüher, M., & Böttcher, Y. (2017). IRS1 DNA promoter methylation and expression in human adipose tissue are related to fat distribution and metabolic traits. *Scientific reports*, 7(1), 12369. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12393-5>

Rougier, N., Bourc'his, D., Gomes, D. M., Niveleau, A., Plachot, M., Paldi, A., & Viegas-Péquignot, E. (1998). Chromosome methylation patterns during mammalian preimplantation development. *Genes & development*, 12(14), 2108–2113. <https://doi.org/10.1101/gad.12.14.2108>

Sadashiv, Modi, A., Khokhar, M., Sharma, P., Joshi, R., Mishra, S. S., Bharshankar, R. N., Tiwari, S., Singh, P. K., Bhosale, V. V., & Negi, M. P. S. (2021). Leptin DNA Methylation and Its Association with Metabolic Risk Factors in a Northwest Indian Obese Population. *Journal of obesity & metabolic syndrome*, 30(3), 304–311. <https://doi.org/10.7570/jomes20131>

Sailani, M. R., Halling, J. F., Møller, H. D., Lee, H., Plomgaard, P., Pilegaard, H., Snyder, M. P., & Regenberg, B. (2019). Lifelong physical activity is associated with promoter hypomethylation of genes involved in metabolism, myogenesis, contractile properties and oxidative stress resistance in aged human skeletal muscle. *Scientific reports*, 9(1), 3272. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37895-8>

Samblas, M., Milagro, F. I., & Martínez, A. (2019). DNA methylation markers in obesity, metabolic syndrome, and weight loss. *Epigenetics*, 14(5), 421–444. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1595297>

Sayols-Baixeras, S., Subirana, I., Fernández-Sanlés, A., Sentí, M., Lluís-Ganella, C., Marrugat, J., & Elosua, R. (2017). DNA methylation and obesity traits: An epigenome-wide association study. The REGICOR study. *Epigenetics*, 12(10), 909–916. <https://doi.org/10.1080/15592294.2017.1363951>

St-Onge M. P. (2017). Sleep-obesity relation: underlying mechanisms and consequences for treatment. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 18 Suppl 1, 34–39. <https://doi.org/10.1111/obr.12499>

Sayols-Baixeras, S., Subirana, I., Fernández-Sanlés, A., Sentí, M., Lluís-Ganella, C., Marrugat, J., & Elosua, R. (2017). DNA

methylation and obesity traits: An epigenome-wide association study. The REGICOR study. *Epigenetics*, 12(10), 909–916. <https://doi.org/10.1080/15592294.2017.1363951>

Tahiliani, M., Koh, K. P., Shen, Y., Pastor, W. A., Bandukwala, H., Brudno, Y., Agarwal, S., Iyer, L. M., Liu, D. R., Aravind, L., & Rao, A. (2009). Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science* (New York, N.Y.), 324(5929), 930–935. <https://doi.org/10.1126/science.1170116>

Tobi, E. W., Lumey, L. H., Talens, R. P., Kremer, D., Putter, H., Stein, A. D., Slagboom, P. E., & Heijmans, B. T. (2009). DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Human molecular genetics*, 18(21), 4046–4053. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp353>

Thomas-Valdés, S., Tostes, M. D. G. V., Anunciação, P. C., da Silva, B. P., & Sant'Ana, H. M. P. (2017). Association between vitamin deficiency and metabolic disorders related to obesity. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(15), 3332–3343. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1117413>

Turcot, V., Tchernof, A., Deshaies, Y., Pérusse, L., Bélisle, A., Marceau, S., Biron, S., Lescelleur, O., Biertho, L., & Vohl, M. C. (2012). LINE-1 methylation in visceral adipose tissue of severely obese individuals is associated with metabolic syndrome status and related phenotypes. *Clinical epigenetics*, 4(1), 10. <https://doi.org/10.1186/1868-7083-4-10>

van Dijk, S. J., Tellam, R. L., Morrison, J. L., Muhlhausler, B. S., & Molloy, P. L. (2015). Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease. *Clinical epigenetics*, 7, 66. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0101-5>

Vågerö, D., Pinger, P. R., Aronsson, V., & van den Berg, G. J. (2018). Paternal grandfather's access to food predicts all-cause and cancer mortality in grandsons. *Nature communications*, 9(1), 5124. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07617-9>

Villicaña, S., & Bell, J. T. (2021). Genetic impacts on DNA methylation: research findings and future perspectives. *Genome biology*, 22(1), 127. <https://doi.org/10.1186/s13059-021-02347-6>

Visser, M., Bouter, L. M., McQuillan, G. M., Wener, M. H., & Harris, T. B. (1999). Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*, 282(22), 2131–2135. <https://doi.org/10.1001/jama.282.22.2131>

Wahl, S., Drong, A., Lehne, B., Loh, M., Scott, W. R., Kunze, S., Tsai, P. C., Ried, J. S., Zhang, W., Yang, Y., Tan, S., Fiorito, G., Franke, L., Guarrera, S., Kasela, S., Kriebel, J., Richmond, R. C., Adamo, M., Afzal, U., Ala-Korpela, M., Chambers, J. C. (2017). Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. *Nature*, 541(7635), 81–86. <https://doi.org/10.1038/nature20784>

Wang, S., Song, J., Yang, Y., Zhang, Y., Wang, H., & Ma, J. (2015). HIF3A DNA Methylation Is Associated with Childhood Obesity and ALT. *PloS one*, 10(12), e0145944. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145944>

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

Weaver J. U. (2008). Classical endocrine diseases causing obesity. *Frontiers of hormone research*, 36, 212–228. <https://doi.org/10.1159/000115367>

Willmer, T., Johnson, R., Louw, J., & Pheiffer, C. (2018). Blood-Based DNA Methylation Biomarkers for Type 2 Diabetes: Potential for Clinical Applications. *Frontiers in endocrinology*, 9, 744. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00744>

Wu, X., & Zhang, Y. (2017). TET-mediated active DNA demethylation: mechanism, function and beyond. *Nature reviews. Genetics*, 18(9), 517–534. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.33>

Yang, J., Bakshi, A., Zhu, Z., Hemani, G., Vinkhuyzen, A. A., Nolte, I. M., van Vliet-Ostaptchouk, J. V., Snieder, H., Lifelines Cohort Study, Esko, T., Milani, L., Mägi, R., Metspalu, A., Hamsten, A., Magnusson, P. K., Pedersen, N. L., Ingelsson, E., & Visscher, P. M. (2015). Genome-wide genetic homogeneity between sexes and populations for human height and body mass index. *Human molecular genetics*, 24(25), 7445–7449. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv443>

Yengo, L., Sidorenko, J., Kemper, K. E., Zheng, Z., Wood, A. R., Weedon, M. N., Frayling, T. M., Hirschhorn, J., Yang, J., Visscher, P. M., & GIANT Consortium (2018). Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700000 individuals of European ancestry. *Human molecular genetics*, 27(20), 3641–3649. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy271>

Young, R. L., Lumsden, A. L., Martin, A. M., Schober, G., Pezos, N., Thazhath, S. S., Isaacs, N. J., Cvijanovic, N., Sun, E. W. L., Wu, T., Rayner, C. K., Nguyen, N. Q., Fontgalland, D., Rabbitt, P., Hollington, P., Sposato, L., Due, S. L., Wattchow, D. A., Liou, A. P., Jackson, V. M., ... Keating, D. J. (2018). Augmented capacity for peripheral serotonin release in human obesity. *International journal of obesity* (2005), 42(11), 1880–1889. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0047-8>

Zhang, F. F., Santella, R. M., Wolff, M., Kappil, M. A., Markowitz, S. B., & Morabia, A. (2012). White blood cell global methylation and IL-6 promoter methylation in association with diet and lifestyle risk factors in a cancer-free population. *Epigenetics*, 7(6), 606–614. <https://doi.org/10.4161/epi.20236>

BÖLÜM VII

D Vitamini ve Kanser Koruyucu Etkisi

Elif Ebru ALKAN

Giriş

Vitamin D'nin aktif biçimine dönüşümü, böbrek dışındaki dokularda 1-alfa hidroksilaz enzimi aracılığıyla gerçekleşir. Bu aktif form sayesinde D vitamininin reseptör düzeyindeki etkileri ortaya çıkar. Vitamin D reseptörleri, birçok dokuda yer alır. Vitamin D'nin iskelet dışındaki etkileri, üç ana kategoride toplanabilir: Hormon salgısının düzenlenmesi, bağışıklık fonksiyonlarının düzenlenmesi ve hücre çoğalması ile farklılaşmasının düzenlenmesi.

Elde edilen D3 vitamini, güneşe maruz kalarak ciltteki D3 vitamini sentezi, vücudun D vitamini ihtiyacının çoğunluğunu (%90-95) oluşturur (Holick, 2004a, b; Holick, 2002a, b). Özellikle 290 ila 315 nm dalga boyu aralığında olan ultraviyole B ışınları, epidermis ve dermis içinde bulunan 7-dehidrokolesterol tarafından emilir ve bu maddenin previtamin D3'e dönüşmesine yol açar. Daha sonra, previtamin D3 hızla vücut sıcaklığında izomerizasyona uğrar ve D3

vitamini oluşur. Üretilen D3 vitamini plazma zarından ekstraselüler alana salınır ve dermal kapiller yatak içine girer, burada D vitamini bağlayıcı proteinle bağlanır.

Güneş ışığına maruz kalarak ciltte elde edilen D3 vitamini ile diyet kaynaklı D2/D3 vitamini, karaciğerde metabolize olur ve 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] formunda oluşur. Bu metabolit, genellikle klinisyenler tarafından bireylerin D vitamini durumunu değerlendirmek için kullanılan başlıca dolaşımdaki D vitamini formunu oluşturur. Ancak, 25(OH)D'nin biyolojik olarak aktif olmadığını ve biyolojik olarak aktif bir forma, 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)2D]'ye dönüşmesi için böbreklerde ek bir hidroksilasyon sürecine ihtiyaç duyulduğunu belirtmek önemlidir (DeLuca, 2004; Holick, 2004a, b; Holick, 2002a, b).

D Vitamini Kaynakları

D vitamini insanlar güneş ışığına maruz kalarak üretebilir, besinlerden veya vitamin takviyeleri aracılığıyla alabilir. Güneşin ultraviyole ışınları, cilde ulaştığında D vitamini sentezini başlatır. UVB ışınlarının deride 7-dehidrokolesterol ile reaksiyona girerek vitamin D3'ü oluşturması oluşturmaktadır. Fazla güneş ışığına maruz kalma durumunda, vitamin D3 inaktif formlara dönüşebilir. Besinlerle alınan D vitamini ise bitkisel kaynaklı ergokalsiferol (D2) ve hayvansal dokulardaki kolekalsiferol (D3) olarak tedarik edilebilir. Bu vitamini doğal olarak birçok gıda içerisinde bulabiliriz. Balıklarda özellikle morina balığı, somon sardalya gibi daha yağlı balıklarda, sığır karaciğerinde, yeşil yapraklı sebzelerin çoğunda, belirli mantar türlerinde ve yumurta sarısında az miktarda D vitamini bulunur. Bazı ülkelerde ekmek, tahıllar, süt ve süt ürünleri D vitamini ile zenginleştirilmektedir (Institute of Medicine, 2010.; Ünlü et al. 2016.; Ovesen 2003). D vitamini, vücutta aktif hale gelmek için karaciğerde ve böbrekte iki aşamalı bir hidroksilasyon sürecinden geçmelidir. Bu organlarda meydana gelen sorunlar, aktif D vitamini miktarını etkileyebilir. Diyetle alınan D2 ve D3, şilomikronlar aracılığıyla lenfatik sistem vasıtasıyla venöz dolaşıma taşınır. Hem diyetle hem de endojen olarak üretilen D2 ve

D3 yağ hücrelerinde depolanır ve ihtiyaç duyulduğunda serbest bırakılır.

Institute of Medicine'nin önerilerine göre, yetişkinler için günlük gereken D vitamini miktarı 600 IU iken, 70 yaş ve üzeri bireyler için 800 IU önerilmektedir. D vitamini aşırı alındığında ise yan etkiler ortaya çıkabilir, bu sebeple günlük alım miktarının 4000 IU'ı aşmaması önerilir (Institute of Medicine, 2010).

Kanser ve D Vitamini

D vitamininin özellikle bazı kanser türlerinin riskini azaltmada daha geniş bir koruyucu rolü olduğunu öne sürmüştür. D vitamini, kanserden koruyucu etkilerini birçok farklı yolla gösterir. Kilit yollardan biri, hücre çoğalması ve farklılaşmasının düzenlenmesini içerir. Aktif D vitamini, 1,25-dihidroksivitamin D, hücre yüzeylerindeki D vitamini reseptörlerine (VDR'ler) bağlanır ve böylece hücre döngüsü kontrolü ve apoptoz ile ilgili genlerin ifadesini etkiler. Bu düzenleyici rol, kanser hücrelerinin kontrolsüz büyümesini önlemede çok önemlidir. D vitamini eksikliğinin özellikle kolon, meme prostat gibi bazı kanser türlerine neden olabileceği öne sürülmüştür (Garland, 1980;, Gorham et al., 1989; Garland et al.; 1990,; Lefkowitz and Garland, 1994).Güneş ışığına daha az maruz kalan ülkelerde yaşayan insanlarda kolorektal kanser oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Kanser hastalarının birçoğunda azımsanmayak kadar D vitamini seviyelerinin düşük olduğu görülmektedir . Güneş ışığı maruziyetiyle sentezlenen aktif D vitamini ve D vitamini reseptörü (VDR) kanser prognoz ve mortalitesi ile ilişkilidir (Camara AB and Brandao IA, 2019; Alptekin İM, 2017).

Kanser riskini azaltmada D vitamini'nin rolü çeşitli yaklaşımlarla belirlenebilir:

- D vitamini ile kanser riski arasındaki ilişkiyi belirlemek için çeşitli yöntemler kullanılabilir:

Coğrafi ekolojik çalışmalar: Güneş enerjisi endeksleri üzerinden yapılan çalışmalar, UVB dozlarını inceleyerek D vitamini ile kanser arasındaki ilişkiyi değerlendirebilir.

Gözlemsel çalışmalar: 25-hidroksivitamin D seviyeleri (25(OH)D) üzerine odaklanarak yapılan gözlemsel araştırmalar, D vitamini konsantrasyonunun kanser riski üzerindeki etkilerini inceleyebilir.

Vaka-kontrol, prospektif ve kesitsel çalışmalar: UVB maruziyeti ile oral D vitamini alımı arasındaki ilişkiyi farklı çalışma tipleriyle analiz ederek kanser riski ile D vitamini alımı arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarabilir.

Genetik polimorfizmler ve mekanizmalar: Genetik faktörler ve bu faktörlerin kanser riski üzerindeki etkileri, D vitamini ile kanser arasındaki ilişkiyi anlamak için incelenebilir.

Klinik deneyler: D vitamini takviyelerinin veya farklı D vitamini tedavi yöntemlerinin kanser riski üzerindeki etkilerini değerlendiren klinik deneyler, bu ilişkiyi belirlemeye yardımcı olabilir. (Grant WB and Peiris AN, 2012.; Grant WB, 2018).D vitamini ayrıca bağışıklık sisteminin modüle edilmesinde de hayati bir rol oynar. T-lenfositler ve doğal öldürücü hücreler gibi bağışıklık hücrelerinin aktivitesini artırır, bu hücreler kanserli hücreleri tanımlamak ve ortadan kaldırmak için gereklidir. Dahası, D vitamini kanser gelişimi için bir risk faktörü olan kronik enflamasyonu azaltmakla ilişkilendirilmiştir. 1,25-dihidroksivitamin D, bağışıklık sistemi üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. D vitamini reseptörü, özellikle T hücreleri ve antijen sunan hücreler (dendritik hücreler, makrofajlar) gibi çeşitli bağışıklık hücrelerinde bulunur. Bazı durumlarda, makrofajlar kalsidiolden kalsitriol adı verilen aktif bir form oluşturabilirler. Kalsitriol, doğal bağışıklık sistemini güçlendirirken aynı zamanda otoimmün hastalıkların gelişimini engelleyebilir.

D vitamininin antioksidan özellikleri, kansere karşı koruyucu potansiyeline daha da katkıda bulunur. Oksidatif stresi ve DNA

hasarını azaltarak, D vitamini kanserin başlamasına yol açabilecek mutasyonların önlenmesine yardımcı olabilir. Şu ana kadar yapılmış olan bilimsel çalışmalarda D vitamininin kanser koruyucu etkisi en fazla kolon kanserinde görülmüştür. Çalışmaların büyük bölümünde, D vitamini seviyesi yüksek olan kişilerde, D vitamini seviyesi düşük olanlara kıyasla kolon kanseri riski anlamlı derecede düşük bulunmuştur (10). Örneğin kolonoskopi uygulanan 50 yaş üzeri kişiler üzerinde yapılan bir çalışmada, günlük 645 IU üzerinde D vitamini takviyesi alan kişilerde kanserleşme ihtimali yüksek prekanseröz lezyonlar anlamlı derecede daha az saptanmıştır (Lieberman et al., 2003) Başka araştırmada da; D vitamininin meme kanserinden korunmada etkili olduğu gösterilmiştir (Grotsky DA et al., 2013).

Sonuç

Sonuç olarak, birçok akademik çalışma, D vitamininin kansere karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. D vitamininin eksikliği ile kanser oluşumu arasında bir ilişki olduğunu savunan yayınlar mevcuttur. Her ne kadar bu yayınlar çoğunlukta olsa bile, D vitamini eksikliğinin kanser ile ilişkili olmadığını savunan yayınlar da mevcuttur. Kanser önlenmesine yönelik kesin mekanizmaların ve optimal dozajın tam olarak belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmakla birlikte, kanıtlar genel sağlık için yeterli D vitamini seviyelerinin korunmasının ve potansiyel olarak kanser riskinin azaltılmasının önemini vurgulamaktadır. D vitamininin kansere karşı koruyucu etkisinden yararlanmak için güneşe maruz kalmanın ve D vitamininden zengin gıdaların alınmasının teşvik edilmesi önemlidir.

Kaynakça

Garland C, Garland F. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol.* 1980;9: 227–231.

Gorham E, Garland C, Garland F. Acid haze air pollution and breast and colon cancer in 20 Canadian cities. *Can J Public Health.* 1989;80:96–100.

Garland F, Garland C, Gorham E, Young J Jr. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med.* 1990;19: 614–622.

Lefkowitz ES, Garland CF. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. *Int J Epidemiol.* 1994;23(6):1133–1136.

Grant WB and Peiris AN: Differences in vitamin d status may account for unexplained disparities in cancer survival rates between african and white americans. *Dermatoendocrinol* 4(2): 85-94, 2012.

Camara AB, Brandao IA. The role of vitamin D and sunlight incidence in cancer. *Anti-Cancer Agent in Medical Chemistry.* 2019; 19(11): 1418-1436.

Alptekin İM. Anti-Kanser Etkiler Işığında D vitamini ve Kanseri. *ACU Sağlık Bil Derg.* 2017;2:70-74.

Holick, M.F., 2002a. Vitamin D. The underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes* 9, 87–98

Holick, M.F., 2002b. Vitamin D: Importance for bone health, cellular health and cancer prevention. In: Holick, M.F. (Ed.), *Biologic Effects of Light 2001 Proceedings of a Symposium*, Boston, MA. Kluwer Academic Publishing, Boston, pp. 155–173.

Holick, M.F., 2004a. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 80, 1678S–1688S.

DeLuca, H., 2004. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 80 (Suppl), 1689S–1696S.

Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.

ÜNLÜ A., KIRCA, Ö., ÖĞRETMEN, İ., DUMAN, O., & ÖZDOĞAN, M. (2016). D Vitamini ve Kanserden Korunma. *Akdeniz Tıp Dergisi*, 2(2), 51-54.

Ovesen L, Brot C, Jakobsen J. Food contents and biological activity of 2-hydroxyvitamin D: A vitamin D metabolite to be reckoned with? *Ann Nutr Metab* 2003; 47:107-13.

Garland, CF, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, Holick MF. The Role of Vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96:252-61.

Lieberman DA, Prindiville S, Weiss DG, Willett W; VA Cooperative Study Group 380. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. *JAMA* 2003; 290:2959-67.

Grotsky DA, Gonzalez-Suarez I, Novell A, Neumann MA, Yaddanapudi SC, Croke M, Martinez-Alonso M, Redwood AB, Ortega-Martinez S, Feng Z, Lerma E, Ramon y Cajal T, Zhang J, Matias-Guiu X, Dusso A, Gonzalo S. BRCA1 loss activates cathepsin L-mediated degradation of 53BP1 in breast cancer cells. *J Cell Biol* 2013; 200:187-202.

Grant WB. A review of the evidence supporting the vitamin D-cancer prevention hypothesis in 2017. *Anticancer Res.* (2018) 38:1121–36. doi: 10.21873/anticancer.12331.

BÖLÜM VIII

Bazı Bitkilerin Petiyollerinde Maden Stresine Bağlı Olarak Görülen Anatomik ve Mikromorfolojik Değişimler

Deniz YAPAR¹
Öznur ERGEN AKÇİN²

Giriş

Dünyada hızla büyüyen kentleşme ve sanayileşme toksik kirleticilerin çevreye salınmasına yol açmıştır. Çevre kirliliğini oluşturan unsurlar arasında antropojenik kaynaklar, endüstri çalışmaları, trafik yoğunluğu ve madencilikğin yer almasının yanı sıra, kirleticilerin bazıları da doğal olarak ortaya çıkmaktadır (Akabzaa, 2000), (Petelka & ark., 2019). Maden çalışmalarının doğada fiziksel ve habitat tahribatı oluşturması, biyoçeşitlilik kaynaklarının kaybına neden olmaktadır. Maden faaliyetleri sonucu

¹ Uzman, Ordu Üniversitesi

² Prof. Dr., Ordu Üniversitesi

oluşan atıklar maden bölgesi etrafında ayrı ayrı yerlerde birikmektedirler (Getaneh & Alemayehu, 2006). Madencilik atıkları verimsiz toprak arazilerinin oluşmasına neden olmaktadır (Hilmi & ark., 2018).

Altın madeni doğada küçük miktarlarda bulunmasına rağmen, altın madenciliği faaliyetleri geniş alanlara yayılarak, coğrafyada çevresel zararlara yol açabilmektedir. Altın madenciliğinde topraktan yüksek oranda cevher çıkarılır, düşük miktarda altın elde edilir fakat bu işlemler esnasında çevredeki bitkiler, sular, toprağın fiziki yapısı ve çevre ekosistemleri bozulabilmektedir. (Abdul-Wahab & Marikar 2012).

Ağır metal ve kimyasal maddelerin yüksek miktarda bulunması, bitkilere zarar verebilmektedir. Kimyasal maddelerin bitkilerde birikmesi toksik etki yaratarak, bitkinin metabolik faaliyetlerini olumsuz yönde etkilemektedir (Ogundare & ark., 2018). Bitkide meydana gelen kimyasal stres büyümeyi sınırlamaktadır (Shanker & ark., 2005).

Bitkiler, hava, toprak ve suyu kullanmalarından dolayı çevre şartlarının bir aynası olarak kabul edilmektedir. Bitkilerdeki ağır metal birikim miktarı, metal ve bitki çeşidine ve bitki hücrelerine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Bitkilerin bünyesinde belli miktarlarda yer alan bileşikler bitki büyümesi için önem teşkil etmektedirler. Fakat fazla miktarlarda zehir etkisi göstererek ve bitkinin canlılığını yitirmesine yol açmaktadırlar. Bitkilerde, Cr, Hg, Pb, Cd gibi ağır metaller ise yüksek toksik etki yapmaktadırlar (Temizer & ark., 2018). Bitkilerin madenden veya kirleticilerden kaynaklı strese karşı özellikle yaprak yapılarında bazı değişikliklerin meydana geldiği bilinmektedir (Ogundare & ark., 2018; Korotchenko & ark., 2020).

Çalışmamızda Ordu İlinde bulunan bir altın madenin bittiği alandan ve madene belli bir mesafede (1000 ± 50 m) bulunan alandan alınan 3 bitki türünün madenin meydana getirdiği strese karşı petiyollerin gösterdiği morfolojik, anatomik ve mikromorfolojik değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmamız Karadeniz Bölgesinde Ordu ilinde bulunan altın madeninin bittiği yer ve etrafında 2020-2022 yılları arasında yapılmıştır. Madenin bittiği (kirli bölge) ve madenden belirli bir mesafede (1000±50 m) (kontrol- temiz bölge), yer alan otsu (*Elymus repens*), çalı (*Corylus avellana*) ve odunsu (*Castanea sativa*) 3 bitki örneği seçilerek yaprak saplarından belirli miktarda toplanmıştır. İki alandan toplanan yaprak sapları morfolojik, anatomik ve mikromorfolojik olarak incelenmiştir. Her tür için 3 tekerrürlü 15 ölçüm toplamda 45 ölçüm yapılmıştır.

Anatomik çalışma için, bitkilerin petiyolleri %70'lik alkole konulmuştur. Bu örneklerden enine kesitler alınmıştır. Temiz ve kirli bölgelerden alınan yaprak sap kesitlerinin anatomik çalışmalarında hücrelerin en, boy ve çap uzunlukları, kapladıkları alanlar, tüy uzunlukları belirlenmiştir. Mikromorfolojik çalışma için, türlerin petiyol yüzeyleri mikromorfolojik olarak incelenmiştir. Mikromorfolojik çalışmada herbaryum örnekleri kullanılmıştır. İstatistiksel çalışma için Minitap-17 programı ile bitkilerinin petiyol anatomik ölçümlerinin ortalama, standart sapma vb. ayırt edici istatistiksel değerleri bulunmuştur. Temiz bölge ile kirli bölgeye ilişkin, karşılaştırmalı t-testi (güven aralığı %95) kullanılmıştır. Bu test her bir parametre için 3 tekerrürlü çalışılarak, toplamda 45 sayısal veri ile hesaplanmıştır.

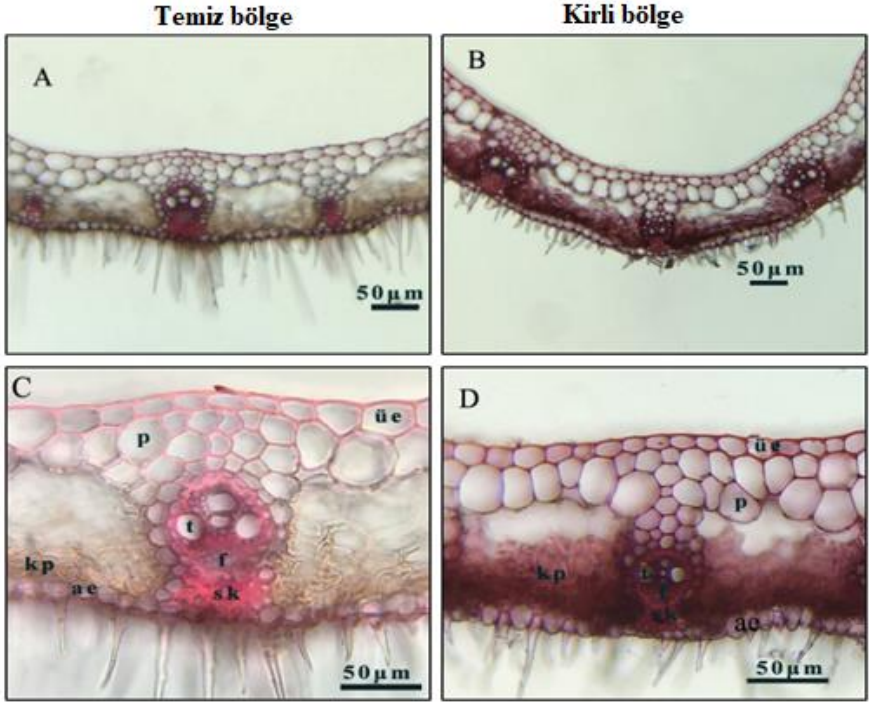
Bulgular

Anatomik Bulgular

Elymus repens

E. repens bitkisinin petiyol enine kesitlerinde her iki yüzeyde bir sıralı epidermis tabakası bulunmaktadır. Kirli ve temiz bölgelerden alınan örneklerde üst epidermis hücrelerinin ölçümleri benzerlik göstermektedir. Alt epidermis hücrelerinin ebatları kirli bölgede daha küçük olarak belirlenmiştir. Petiyollerde bulunan kloroplastlı ve kloroplast içermeyen parankima hücrelerinin ölçümleri kirli bölge bitkilerinde daha yüksek çıkmıştır.

Sklerankimatik hücreler ile floem ve ksilem hücrelerinin çaplarının kirli bölgede temiz bölgeye göre azaldığı görülmektedir. Temiz ve kirli bölgedeki *E. repens* bitkisinin petiyollerindeki kloroplastlı parankima hücrelerinin enleri, floem ve sklerankima hücrelerinin çapları, alt epidermis hücrelerinin ebatları istatistiksel olarak dikkate değer bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 1, Şekil 1).



Şekil 1. *E. repens*, Petiyol enine kesit.

Tablo 1. *E. repens* bitkisinin petiyollerine ait bazı anatomik ölçümler

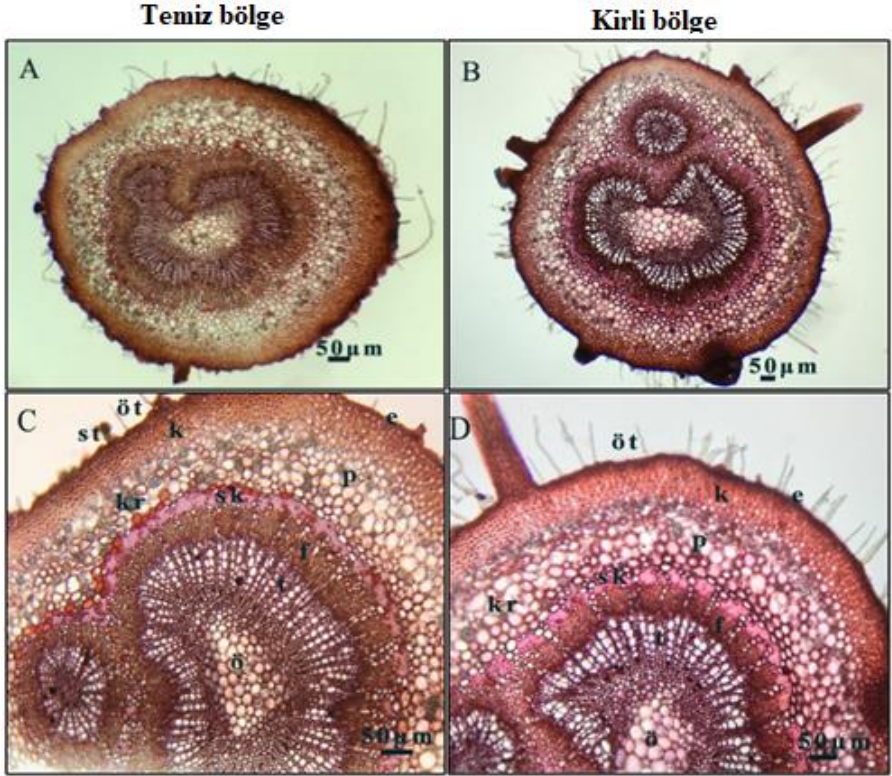
	N	Kontrol Bölgesi Ortalama±SS	Kirli Bölge Ortalama±SS	t	p
Üst epidermis en	45	15.839±4.033	15.928±5.916	0.11	0.913
Üst epidermis boy	45	21.660±5.983	19.706±6.475	-1.76	0.086
Alt epidermis en	45	20.486±5.543	16.694±6.512	-3.17	0.003*
Alt epidermis boy	45	31.66±6.37	28.54±7.99	-2.27	0.028*
Parankima en	45	25.96±7.00	27.27±8.29	0.94	0.350
Parankima boy	45	38.83±8.86	37.50±12.52	-0.62	0.538
Kloroplastlı parankima en	45	16.586±3.954	18.944±5.995	2.32	0.025*
Kloroplastlı parankima boy	45	30.51±6.34	32.37±7.83	1.19	0.239
Demet kımı çap	45	15.168±3.028	15.136±2.990	-0.05	0.958
Floem çap	45	4.550±0.852	3.499±1.116	-4.80	0.000*
Trake çap	45	20.476±4.962	19.040±4.782	-1.60	0.117
Sklerankima çap	45	6.796±1.614	5.437±1.520	-4.31	0.000*

*p<0.05 Önemli p>0.05 Önemsiz

Corylus avellana

C. avellana bitkisinin petiyolleri yuvarlağımsı şekildedir. Epidermisin altında bulunan çok tabakalı kollenkima hücrelerinin büyüklükleri kirli bölgede yetişen bitkilerde daha yüksektir. Ayrıca kollenkima tabaka sayısında da bölgelere göre değişiklikler tespit edilmiştir. Temiz bölge de kollenkima tabakası 4-10 sıralı, kirli bölgede 5-10 sıralıdır. Kollenkima tabakasının altında yer alan parankima dokusuna ait hücrelerin ebatları temiz bölgede kirli bölgeye göre daha azdır. Sklerankima hücrelerin uzunlukları her iki bölgede yaklaşık olarak aynı bulunmuştur. Temiz bölge bitkilerinde büyük iletim demetlerinin oluşturduğu alan ortalama %30.28±2.79 µm, küçük iletim demetinin oluşturduğu alan ortalama %4.83±0.80 µm iken, kirli bölgede büyük iletim demetlerinin oluşturduğu alan ortalama %29,38±2.28 µm, küçük iletim demetinin oluşturduğu alan ortalama %5.08±1.17 µm dir. Kirli bölgede yetişen örtü tüylerinin uzunlukları temiz bölgedekilere göre belirgin şekilde yüksek

çıkıştır. İstatistiksel olarak temiz ve kirli bölgedeki *petiyollerin* kollenkima tabaka sayısı, kollenkima ve parankima çap uzunlukları önemli olarak bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 2, Şekil 2).



Şekil 2. *Corylus avellana*. Petiyol enine kesit.

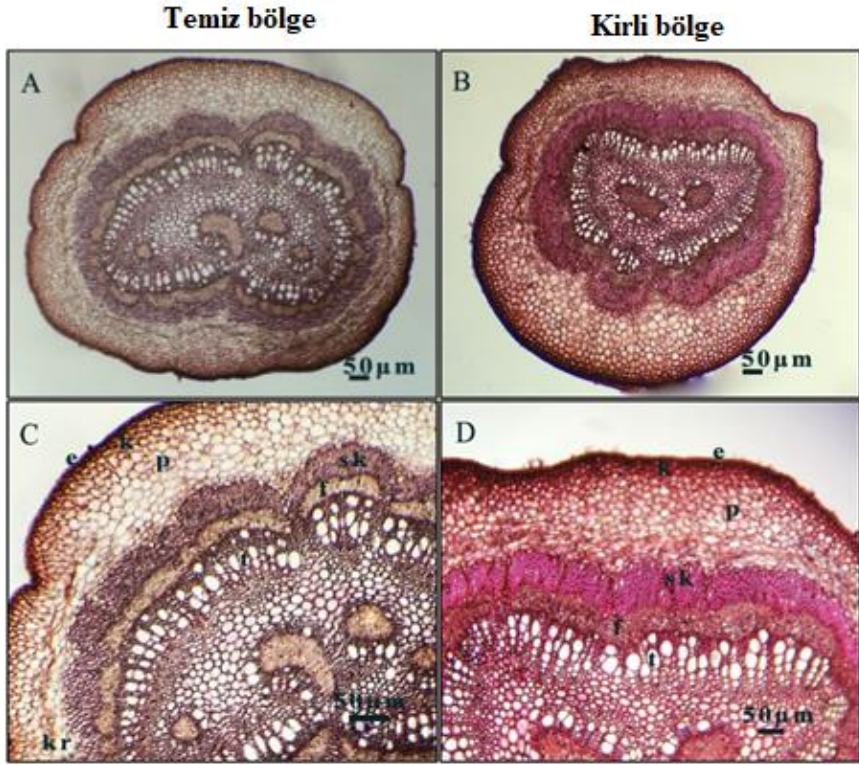
Tablo 2. Corylus avellana bitkisinin petiyollerine ait bazı anatomik ölçümler.

	N	Kontrol Bölgesi Ortalama±SS	Kirli Bölge Ortalama±SS	t	p
Üst epidermis en	45	15.839±4.033	15.928±5.916	0.11	0.913
Üst epidermis boy	45	21.660±5.983	19.706±6.475	-1.76	0.086
Alt epidermis en	45	20.486±5.543	16.694±6.512	-3.17	0.003*
Alt epidermis boy	45	31.66±6.37	28.54±7.99	-2.27	0.028*
Parankima en	45	25.96±7.00	27.27±8.29	0.94	0.350
Parankima boy	45	38.83±8.86	37.50±12.52	-0.62	0.538
Kloroplastlı parankima en	45	16.586±3.954	18.944±5.995	2.32	0.025*
Kloroplastlı parankima boy	45	30.51±6.34	32.37±7.83	1.19	0.239
Demet kım çap	45	15.168±3.028	15.136±2.990	-0.05	0.958
Floem çap	45	4.550±0.852	3.499±1.116	-4.80	0.000*
Trake çap	45	20.476±4.962	19.040±4.782	-1.60	0.117
Sklerankima çap	45	6.796±1.614	5.437±1.520	-4.31	0.000*

*p<0.05 Önemli p>0.05 Önemsiz

Castanea sativa

C. sativa bitkisinin petiyolleri tek tabakalı epidermis hücreleri ile çevrelenmiştir. Epidermisin altında çok sıralı kollenkima tabakası bulunmaktadır. Temiz bölge bitkilerinde kollenkima hücreleri 2-7 sıralı, kirli bölge bitkilerinde ise 2-6 sıralıdır. Kirli bölge örneklerinde petiyollerde bulunan parankima ve sklerankima hücrelerinin uzunlukları temiz bölge örneklerine göre daha yüksektir. Kristal hücreleri temiz bölgedeki petiyoller de daha büyüktür. Kirli bölgedeki örneklerde kristal hücreleri daha küçüktür. Kirli bölgede temiz bölgedeki petiyollerde bulunan kristallerin yaklaşık iki katı kadar kristal olduğu görülmektedir. Temiz ve kirli bölgeden alınan petiyollerde sklerankima ve kristal hücrelerinin çapları, kristal sayıları, iletim demetlerinin kapladığı % alan gibi özellikler istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 3, Şekil 3). Diğer özellikler bölgelere göre değişiklik göstermiştir ama bu özellikler istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (p>0.05)



Şekil 3. *Castanea sativa*, Petiol enine kesit.

Tablo 3. *Castanea sativa* bitkisinin petiyollerine ait bazı anatomik ölçümler

	N	Kontrol Bölgesi Ortalama±SS	Kirli Bölge Ortalama±SS	t	p
Üst epidermis en	45	15.839±4.033	15.928±5.916	0.11	0.913
Üst epidermis boy	45	21.660±5.983	19.706±6.475	-1.76	0.086
Alt epidermis en	45	20.486±5.543	16.694±6.512	-3.17	0.003*
Alt epidermis boy	45	31.66±6.37	28.54±7.99	-2.27	0.028*
Parankima en	45	25.96±7.00	27.27±8.29	0.94	0.350
Parankima boy	45	38.83±8.86	37.50±12.52	-0.62	0.538
Kloroplastlı parankima en	45	16.586±3.954	18.944±5.995	2.32	0.025*
Kloroplastlı parankima boy	45	30.51±6.34	32.37±7.83	1.19	0.239
Demet kımı çap	45	15.168±3.028	15.136±2.990	-0.05	0.958
Floem çap	45	4.550±0.852	3.499±1.116	-4.80	0.000*
Trake çap	45	20.476±4.962	19.040±4.782	-1.60	0.117
Sklerankima çap	45	6.796±1.614	5.437±1.520	-4.31	0.000*

*p<0.05 Önemli p>0.05 Önemsiz

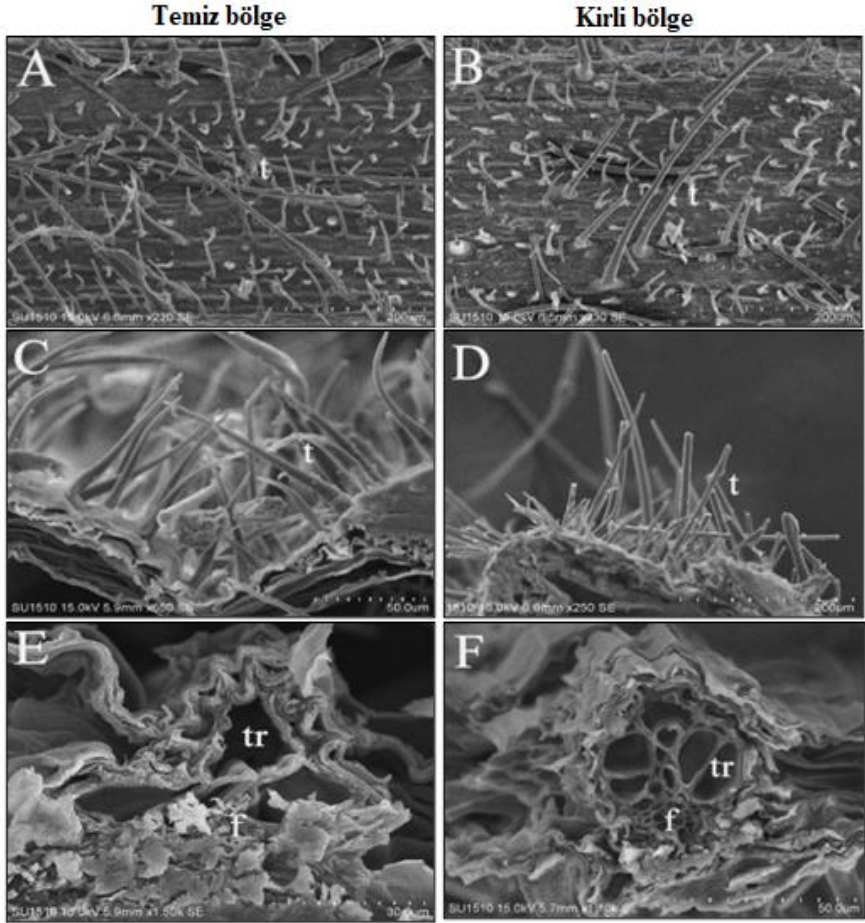
Mikromorfolojik Bulgular

E. repens bitkisinin madene yakın bölgelerde yetişen bitkilerde petiyollerin dışında daha kalın bir tabakası bulunmaktadır. Her iki bölgede yetişen bitkilerde petiyollerin üzerinde farklı uzunluklarda örtü tüyleri bulunmaktadır. Kirli bölgedeki örneklerde tüy yoğunluğu daha fazladır. Kirli bölgedeki örneklerde floem ve ksilem hücrelerinin daha küçük olduğu görülmektedir (Şekil 4).

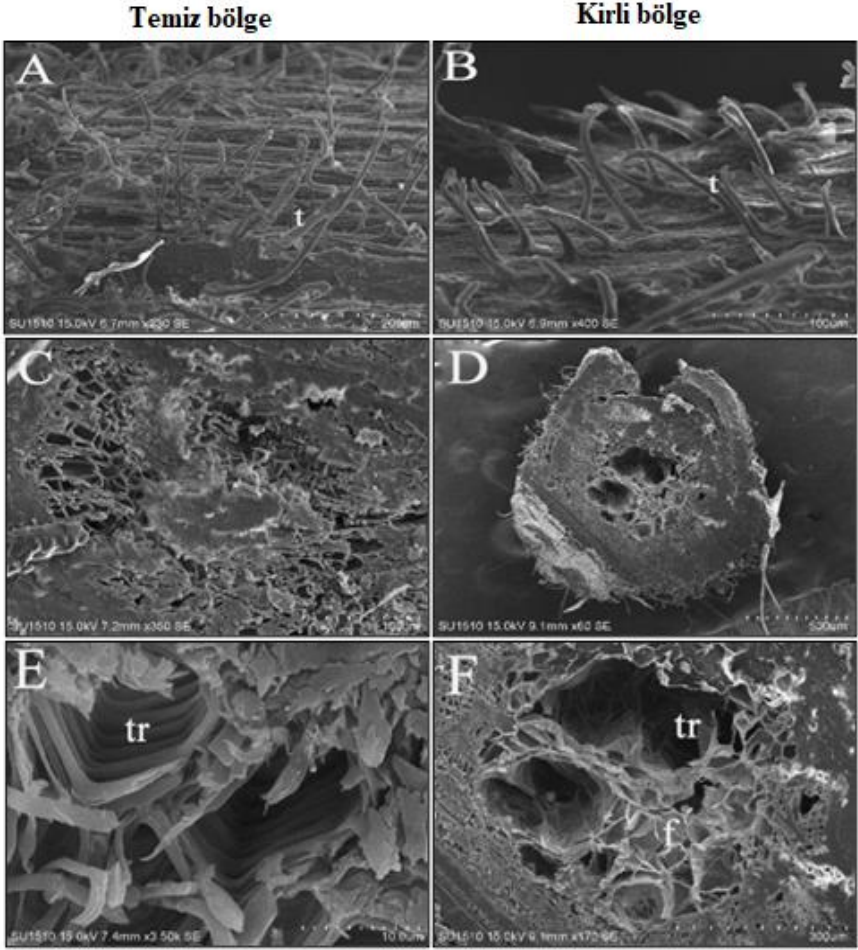
Corylus avellana bitkisinin petiyollerinin elektron mikroskobu görüntüsünde kutikula kalınlığının kirli bölge örneklerinde kalın, temiz bölge örneklerinde daha ince olduğu görülmüştür. Kirli ve temiz bölge örneklerinde yaprak sapı yüzeyinde fazla sayıda uzun ve kısa örtü tüyleri bulunmaktadır. Temiz bölgedeki tüy yoğunluğu daha azdır. (Şekil 5).

C. sativa bitkisinin petiyollerinde kutikula kalınlığı kirli ve temiz bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Kirli bölge örneklerinde kutikula kalın, temiz bölge örneklerinde daha incedir.

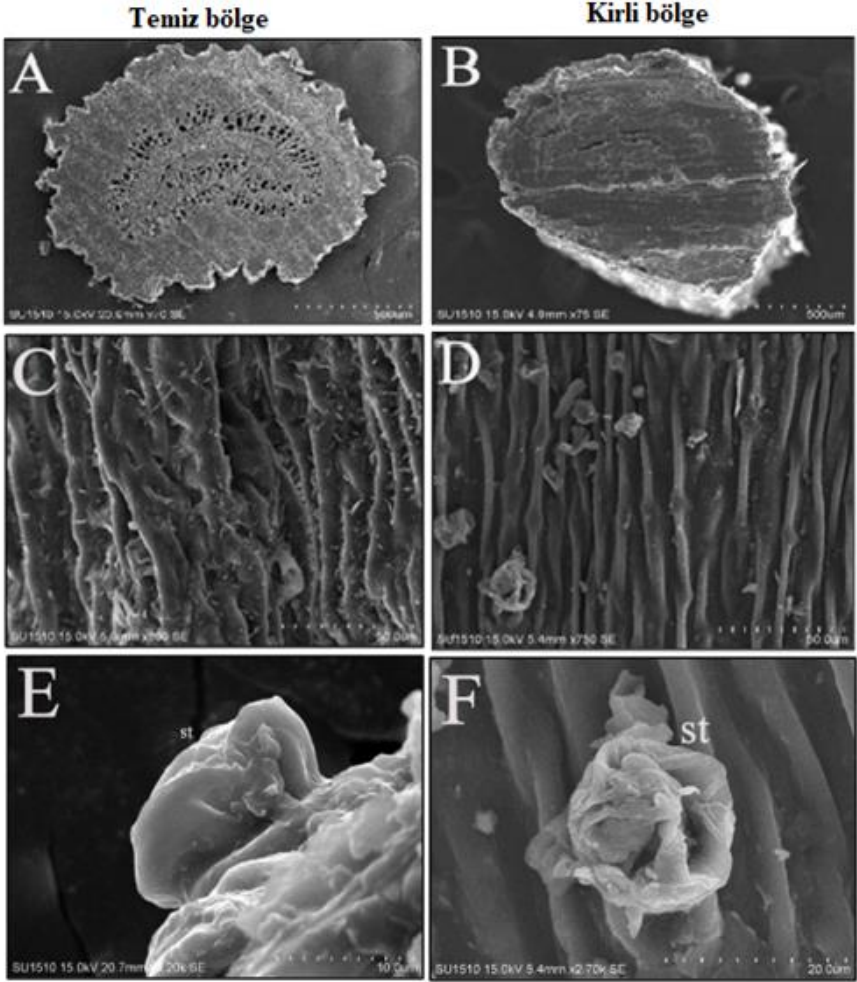
Kirli ve kontrol bölge yaprak sapları yüzeylerinde fazla sayıda salgı tüyleri görülmektedir. İletim demetini meydana getiren floem ve ksilem elemanlarının çapları kirli bölgede daha küçüktür (Şekil 6).



Şekil 4. *Elymus repens* Petiyol (SEM) t: tüy tr: trake f: floem



Şekil 5. *Corylus avellana* Petiyol (SEM).



Şekil 6. *C. sativa*, petiyol (SEM)

Tartışma ve Sonuç

Ordu ilinde yer alan bir altın madeninin çalışma sınırlarının dışından ve yaklaşık olarak 1000 ± 50 m uzaklıkta bulunan bölgelerde yetişen üç farklı bitki türünün petiyollerinde, maden kaynaklı stresin neden olduğu morfolojik, anatomik ve mikromorfolojik değişiklikler üzerine bir araştırma yapılmıştır.

Madencilik faaliyetlerinden kaynaklanan ağır metal ve kimyasal madde birikimi, toz kirliliği gibi faktörler bitkiler üzerinde ciddi bir stres oluşturmakta ve bitkilerde büyümeyi olumsuz yönde etkilemektedir (Ogundare & ark., 2018; Korotchenko & ark., 2020; Fazlıoğlu & ark., 2021). Sodyum siyanüre maruz bırakılan bitkilerde konsantrasyon artıkça bitkilerin dış ve iç yapılarında bazı değişikliklerin görüldüğü ve bitkilerin boylarının kısaldığı belirlenmiştir (Gemici & ark., 2008). Yaptığımız çalışmada fındık hariç diğer türlerde petiyol uzunluklarının maden çevresindeki örneklerde azalmış olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak da önemli bulunmuştur.

Yapar (2023) bu çalışmanın da yapıldığı yer olan madenden yaklaşık 1000 m uzaklıkta toprakta 234.2 µg/kg (0.2342 ppm), kirli alanda ise 338.8 µg/kg (0.3388 ppm) siyanür bulunduğunu belirlemiştir. Siyanür için referans aralığı açık arazilere boşaltılması için 0.5-2.0 ppm olarak bildirilmiştir (İpekoğlu & Mordoğan, 1993). Çalışmanın yapıldığı alanda siyanür miktarı referans aralığında bulunmaktadır. Bu yüzden bitkilerde görülen değişikliklerin madenden kaynaklı tüm olumsuzlukların yarattığı stres sonucunda olduğu düşünülmektedir. Bitkiler strese girdiklerinde yaprak laminasında, stoma miktarı ve büyüklüğünde ve kütikula tabakasında bazı anatomik değişiklikler meydana gelir (Kılınç & Kutbay, 2004). Benzer şekilde maden ocağı yakınlarında yetişen bitkilerde genellikle yaprak stoma ebadının küçüldüğü tespit edilmiştir. Araştırmacılar bitkilerin tür özelliklerine göre farklı tepkiler verdiğini belirlemişlerdir (Ogundare & ark., 2018). Tarafımızdan incelenen üç bitki türünün de madenden kaynaklı strese farklı tepkiler verdiği görülmüştür.

Yürüttüğümüz araştırmada da türlerin kendi özel özelliklerine bağlı olarak kirlilik stresine karşı farklı tepkiler gösterdiği belirlenmiştir. *E. repens* türünde alt epidermis ebatlarının, floem ve sklerankima hücrelerinin çaplarının kirli bölgede azalmasının, kloroplastlı parankima hücrelerinin ise enlerinin artmasının istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir. *C. avellana* türünde kollenkima ve parankima hücrelerinin çapları ile kollenkima tabaka

sayısının artması önemli olarak bulunmuştur. *Castanea sativa* türünde ise kirli bölgede sklerankima çapı ve iletim demetlerinin kapladığı alanın arttığı belirlenmiştir. Kestane bitkisinde kristallerin çaplarının kirli bölgede azalmasına rağmen sayısının belirli oranda arttığı görülmektedir. Tüm bu özellikler kestane için istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Petiyollerin maden stresine karşı gösterdikleri morfolojik ve anatomik değişimleri inceleyen bir araştırmaya rastlanmamıştır. Üç bitki türünde türler kendilerine has değişiklikler gösterse de genellikle parankima ve destek dokusu hücrelerinin kirli alanlarda artış gösterdiği belirlenmiştir.

Birçok bitkide kirlilik stresine nedeni ile iletim demetlerinin kapladığı alanlarının azaldığı belirtilmiştir (Sukumaran, 2014). İncelediğimiz bitkilerden *E. repens* türünde floem ve ksilem hücrelerinin çapları, *C. avellana* bitkisinde ise iletim demetlerin kapladığı alanın azaldığı buna karşılık *C. sativa* türünde iletim demetlerinin kapladığı alanın kirli alanda arttığı gözlemlenmiştir. Azmat & ark., (2009) Pb içeren topraklarda büyüyen bitkilerde, Pb kirliliğinin genellikle tüylenmeyi arttırdığını ifade etmişlerdir. Farklı çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuş ve bu durumun bitkilerin strese karşı kendilerini koruma mekanizmalarından kaynaklandığı belirtilmiştir (Rafi & ark., 2009). İncelediğimiz bitkilerde petiyollerin yüzeylerde bulunan tüylerin sıklığında kirlilik ile ilişkilendirilebilen bir artışın olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, incelenen üç bitki türünün petiyollerinin maden stresine bağlı olarak morfolojik, anatomik ve mikromorfolojik bazı değişiklikler gösterdiği ve bu değişikliklerin türlere özgü olarak ortaya çıktığı belirlenmiştir.

Teşekkür: Bu çalışma “Ordu (Fatsa) ilinde bulunan altın madeni çevresindeki bazı bitkilerin anatomik ve mikromorfolojik olarak incelenmesi” başlıklı tezin bir bölümünden hazırlanmıştır. Çalışma Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünün B-2023 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

KAYNAKÇA

Abdul-Wahab, S. A. & Marikar, F. A. (2012). The environmental impact of gold mines: pollution by heavy metals. *Central European Journal of Engineering*, 2(2), 304-313.

Akabzaa, T. M. (2000). Boom and dislocation: A study of the social and environmental impacts of mining in the wassa west district of Ghana. *Third World Network, Africa Secretariat*; Accra, Ghana.

Anonim, (2022). Maden sahasının uydu görüntüsü. Kısa Dalga, <https://cdn.kisadalga.net/news/9756.jpg>-(Erişim tarihi:07/12/2023).

Azmat, R., Haider, S., Nasreen, H., Aziz, F. & Riaz, M. (2009). Available alternative mechanism in adapting the plants to heavy metal environment. *Pakistan Journal of Botany*, 41(6), 2729-2738.

Fazlıoğlu, F., Keskin, G. P., Akçin, Ö.E. & Özbucak, T. (2021). Mining and quarrying activities tend to favor stress-tolerant plants. *Ecological Indicators*, 1-8.

Franco-Hernandez, M. O., Vasquez-Murrieta, M. S., Patino-Siciliano, A. & Dendooven, L. (2010). Heavy metals concentration in plants growing on mine tailings in Central Mexico. *Bioresource Technology*, 101(11), 3864–3869.

Gemici, M., Karshenass A.M. & Tan, K. (2008). Effect of sodium cyanid on wheat (*Triticum durum* cv. Altar and *T. aestivum* cv. Cumhuriyet). *Asian Journal of Chemistry*, 20(1), 389-396.

Getaneh, W. & Alemayehu, T. (2006). Metal contamination of the environment by placer and primary gold mining in the Adola region of southern Ethiopia. *Environmental Geology*, 50(3), 339–352.

Hilmi, M., Hamim, H., Sulistyaningsih, Y. & Taufikurahman, C. 2018. Growth, histochemical and physiological responses of nonedible oil producing plant (*Reutealis trisperma*) to gold mine tailings. *Biodiversitas*, 19(4), 1294-1302.

İpekoğlu, Ü. & Mordoğan, H. (1993). Altın üretim tesislerindeki siyanürün türleri, toksike etkileri ve atık barajındaki davranışı. *Madencilik*, XXXII (1), 34-46.

Kılınç M. & Kutbay H. G. (2004). *Plant Ecology (in Turkish)*. Ankara: Palme Yayıncılık.

Korotchenko, I.S., Pervyshina, G.G., Ya Muchkina, E., Khizhnyak, S. V. & Medvedeva, V. A. (2020). The effect of gold mining on developmental instability in leaves of *Betula platyphylla* (Betulaceae) and *Populus tremula* (Salicaceae). *Earth and Environmental Science*, 548, 1-4.

Ogundare, C. S., Jimoh, M. A. & Saheed, S. A. (2018). Changes in leaf morphological and anatomical characters of some plant species in response to gemstone mining in Southwestern Nigeria. *Ife Journal of Science*, 20 (3), 475-486.

Petelka, J., Abraham, J., Bockreis, A., Deikumah, J. P. & Zerbe, S. (2019). Soil heavy metal (loid) pollution and phytoremediation potential of native plants on a former gold mine in Ghana. *Water Air Soil Pollut*, 230 (267).

Rafia, A., Saba, H., Hajra, N., Farha, N. & Marina, A. (2009). Aviable alternative mechanism in dapting the plants to heavy environment. *Pakistan Journal of Botany*, 41(6), 2729-2738.

Shanker, A. K., Cervantes, C., Loza-Tavera, H. & Avudainayagam, S. (2005). Chromium toxicity in plants. *Environment International*, 31, 739-753.

Sukumaran, D. (2014). Effect of air pollution on the anatomy some tropical plants. *Applied Ecology and Environmental Sciences*, 2 (1), 32-36.

Temizer, İ. K., Güder, A., Temel, F. A. & Cüce H. (2018). Antioxidant activities and heavy metal contents of *Castanea sativa* honey. *Global NEST Journal*, 20(3), 541-550.

Yapar, D. (2023). Ordu (Fatsa) İlinde Bulunan Altın Madeni Çevresindeki Bazı Bitkilerin Anatomik ve Mikromorfolojik Olarak

İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ordu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Ordu.