MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİKTE GÜNCEL KONULAR VE AKADEMİK DEĞERLENDİRMELER

Editör: Prof.Dr. Hatice Aysun MERCİMEK TAKCI

yaz
yayınları

Moleküler Biyoloji ve Genetikte
Güncel Konular ve Akademik Değerlendirmeler

Editör

Prof.Dr. Hatice Aysun MERCİMEK TAKCI

yaz
yayınları

2026

yaz
yayınları

Moleküler Biyoloji ve Genetikte Güncel Konular ve Akademik Değerlendirmeler

Editör: Prof.Dr. Hatice Aysun MERCİMEK TAKCI

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8926-72-9

Ekim 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Bioaktif Antimikrobiyal Moleküller: Moleküler Kenetleme Perspektifi.....1
Erdal ERTAŞ, Ayşenur KAYA, H. Aysun MERCİMEK TAKCI

Molecular Mechanisms of Non-Apoptotic Regulated Cell Death in Cancer and the Emerging Role of Bioactive Peptides.....25
İlkay CİVELEK

Temel Kanser Araştırmalarında Yeşil Nanoyapılar: Mekanizmalar ve Terapötik Yaklaşımlar 58
Ekrem BÖLÜKBAŞI

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

BİOAKTİF ANTİMİKROBİYAL MOLEKÜLLER: MOLEKÜLER KENETLEME PERSPEKTİFİ

Erdal ERTAŞ[1]

Ayşenur KAYA[2]

H. Aysun MERCİMEK TAKCI[3]

1. GİRİŞ

Antibiyotikler, çeşitli mikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde hayati öneme sahip ilaçlar olup, keşiflerinden bu yana insan sağlığının iyileştirilmesine önemli katkılar sağlamıştır. Bununla birlikte, son yıllarda antibiyotiklerin aşırı ve uygunsuz kullanımı, direnç gelişimini hızlandırarak insan sağlığı üzerinde ciddi tehditler oluşturmuştur (Mir ve ark., 2022). Antibiyotik direncinin artmasıyla birlikte birinci basamak tedavi seçeneklerinin etkinliği azalmakta, klinisyenler ise giderek daha toksik olabilen ve direnç gelişimi açısından risk taşıyan son seçenek antibiyotiklere (örneğin karbapenemler, kolistin ve glikopeptitler) yönelmektedir. Bu durum; artan morbidite ve mortalite oranları, uzayan hastanede kalış süreleri ve yükselen sağlık maliyetleri ile sonuçlanmakta, aynı zamanda yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesine yönelik kritik bir inovasyon açığına işaret etmektedir. Geleneksel antibiyotiklerin

[1] Dr. Öğr. Ü., Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik, ORCID: 0000-0002-4043-5960.

[1] Dr. Öğr. Ü., Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik, ORCID: 0000-0003-2042-0021.

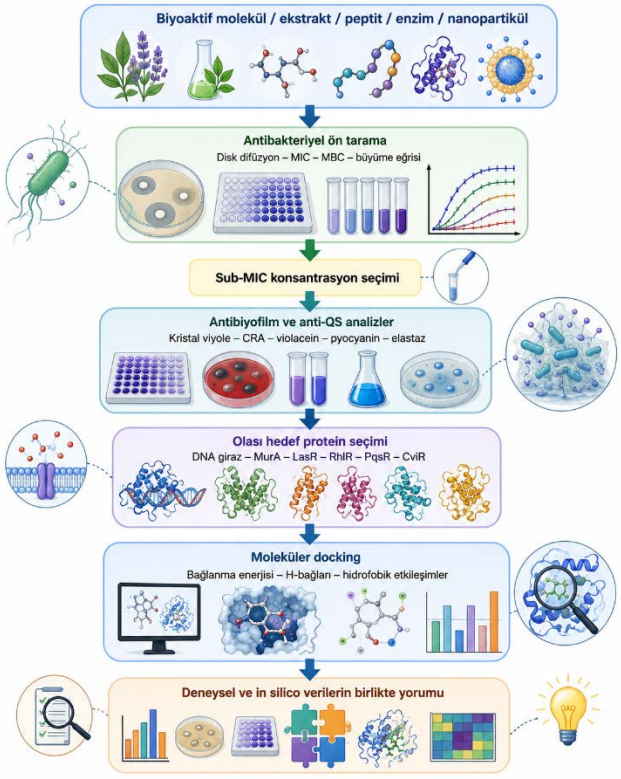
[1] Profesör, Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik, ORCID: 0000-0002-3388-1153.

çeşitli patojenik bakterilere karşı etkinliklerini giderek kaybetmesi, modern tıpta elde edilen birçok kazanımı tehdit eden küresel bir sağlık krizinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Marata ve ark., 2026).

Antibiyotik direnci (AR), penisilinin yaygın kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra, 1940'lı yıllarda ortaya çıkmıştır. Günümüzde AR kaynaklı enfeksiyonların yılda yaklaşık 700.000 ölüme neden olduğu tahmin edilmekte (Islam ve ark., 2024) ve bu sayının 2050 yılına kadar 10 milyona ulaşabileceği öngörülmektedir (Lahlou ve ark., 2026). Antibiyotik direncinin ekonomik yükü de oldukça büyüktür. Yıllık maliyetin yaklaşık 100 milyar dolar olduğu tahmin edilmekte olup, Dünya Bankası verilerine göre AR, 2050 yılına kadar küresel gayri safi yurt içi hasılada (GSYİH) yıllık %3,8'e varan kayıplara neden olabilir. Ayrıca, 2008 küresel finans krizinde gözlenen ekonomik şoklara benzer ölçekte küresel ekonomik zararlara yol açabileceği öngörülmektedir (Islam ve ark., 2024).

Antibiyotik direncine bağlı ölümlerdeki sürekli artış, bilim dünyasını bakteriyel enfeksiyonlarla mücadelede yeni yaklaşımlar geliştirmeye ve özellikle yeni antimikrobiyal bileşik sınıflarının keşfine yöneltmiştir (Marata ve ark., 2026). Genetik, moleküler biyoloji ve biyokimyasal mekanizmalar üzerine yürütülen çalışmalar, antibiyotik direncinin moleküler temellerinin ve yayılımından sorumlu faktörlerin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamaktadır (Trabsa ve ark., 2026). Bunun yanı sıra, bilgisayar destekli yöntemler, matematiksel modellemeler ve simülasyon teknikleri; antibiyotik dışındaki yeni antimikrobiyal adayların belirlenmesi, optimize edilmesi ve geliştirilmesinde ilaç keşif süreçlerinin önemli bileşenleri hâline gelmiştir. Bu kapsamda, "moleküler kenetleme" olarak adlandırılan hesaplamalı yaklaşım, küçük moleküllerin (ligandların) hedef makromoleküllerle etkileşim biçimlerini ve bağlanma afinitelerini öngörmek amacıyla yapısal biyoloji ve ilaç

geliştirme çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Islam ve ark., 2024). Biyoaktif antimikrobiyal moleküllerin keşfinden deneysel değerlendirilmesine, uygun hedef proteinlerin belirlenmesinden moleküler kenetleme analizlerine kadar uzanan bütünleşik araştırma süreci Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Biyoaktif antimikrobiyal moleküllerin deneysel analizler ve moleküler kenetleme ile bütünleşik değerlendirilmesine yönelik önerilen iş akışı.

Not. Yazarlar tarafından oluşturulmuştur.

2. ANTİBİYOTİKLERE ALTERNATİF GÜNCEL TERÖPATİK BİYOAKTİF BİLEŞENLER

Şubat 2017'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), antibiyotik direnci düzeyi yüksek olan ve yeni antimikrobiyal ajanlara acil ihtiyaç duyulan patojenleri içeren bir öncelikli patojenler listesi yayımlamıştır. Daha sonra DSÖ, 2024 yılında Bakteriyel Öncelikli Patojenler Listesi'ni (Bacterial Priority Pathogens List, BPPL) güncelleyerek antibiyotik dirençli 15 bakteri grubunu; araştırma faaliyetleri, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve halk sağlığı girişimleri açısından kritik, yüksek ve orta öncelikli kategoriler altında sınıflandırmıştır (Ghosh ve ark., 2025). Antimikrobiyal direnç (AMR) yükündeki sürekli artış, alternatif tedavi ve müdahale stratejilerine duyulan gereksinimi daha da belirgin hâle getirmiştir. Bu durum, araştırmacıları yeni ilaç adaylarının keşfi ve mevcut adayların daha hızlı geliştirilmesine yönelik çalışmalara yönlendirmiştir. Bu kapsamda, doğal kaynaklı veya biyoteknolojik yöntemlerle elde edilen biyoaktif bileşikler, antibiyotiklere alternatif veya tamamlayıcı terapötik ajanlar olarak dikkat çekmektedir.

2.1. Biyoaktif Bileşikler

Biyoaktif bileşikler, bitkilerden, mikroorganizmalardan veya diğer doğal kaynaklardan elde edilen ve biyolojik sistemler üzerinde belirli etkiler gösteren kimyasal maddeler olarak tanımlanmaktadır (Delik ve Tefon Öztürk, 2025).

2.1.1. Bitki Bazlı Antimikrobiyal Bileşenler

Geleneksel bitkisel ilaçlar, dünya genelinde farklı etnik topluluklar tarafından enfeksiyonların tedavisinde yüzyıllardır kullanılmaktadır (Abdallah ve ark., 2023). Bitki özlerinin antimikrobiyal özelliklerine ilişkin bu erken gözlemler, fitokimyasalların mikrobiyal patojenlere karşı terapötik potansiyelini araştıran modern bilimsel çalışmaların temelini oluşturmuştur (Matos ve ark., 2021). Dünya üzerinde bulunan

yaklaşık 374.000 bitki türünün %9'unun tıbbi amaçlarla kullanıldığı bildirilmektedir (Woo ve ark., 2023). Ayrıca, 1981–2019 yılları arasında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilaçların yaklaşık yarısının doğal ürünler veya bunların türevlerinden oluştuğu, bu oranın tamamen sentetik ilaçların oranının (%24,6) yaklaşık iki katına karşılık geldiği belirtilmektedir. Benzer şekilde, enfeksiyon önleyici ajanların yaklaşık %42,3'ünün doğal ürünlerden veya bunların türevlerinden elde edildiği rapor edilmiştir (Newman ve Chragg, 2020).

Fitokimyasallar, bitkileri patojenik mikroorganizmalara karşı koruyan ikincil metabolitler olup, uzun yıllardır doğal antimikrobiyal ajanlar olarak kullanılmaktadır. Bitki kaynaklı antimikrobiyal bileşikler, günümüzde kimyasal kökenli antibiyotiklere alternatif veya tamamlayıcı ajanlar arasında öne çıkmaktadır (Ghosh ve ark., 2025). Bitkiler; terpenoidler, alkaloidler ve flavonoidler gibi çok sayıda biyolojik olarak aktif bileşik içermekte olup, bu bileşiklerin antibiyotiklerle birlikte kullanımından kaynaklanan sinerjik etkileşimlerin antibiyotik direncinin aşılmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (Delik ve Tefon Öztürk, 2025). Ayaz ve ark. (2019) ile Hemaiswarya ve ark. (2008), diterpen yapısındaki karnozik asidin bakteriyel dışa atım pompalarını inhibe ettiğini, monoterpen yapısındaki karvakrolün bakteriyel dış zar geçirgenliğini artırdığını ve bir tanen olan korilaginin, penisilin bağlayıcı protein (PBP) ailesinin bir üyesi olan PBP2a'yı etkili şekilde inhibe ettiğini bildirmiştir. Antibiyotiklerin biyoaktif bileşiklerle kombinasyonuna ilişkin bazı çalışmalar, dirençli bakterilere karşı umut verici sonuçlar ortaya koymuş olsa da bu kombinasyonların bakteriyel virülans üzerindeki etkileri ile insan ve hayvan sağlığındaki potansiyel uygulamalarını değerlendiren kapsamlı çalışmalar hâlen sınırlıdır (Delik ve Tefon Öztürk, 2025). Bu nedenle fitokimyasallar ile geleneksel antibiyotikler arasındaki

sinerjik etkileşimlerin araştırılması, biyoyararlanımı artıran yeni ilaç taşıma sistemlerinin geliştirilmesine ve terapötik etkinliği optimize edecek yapı–aktivite ilişkilerinin ortaya konulmasına katkı sağlayabilir (Vaou ve ark., 2021).

Tıbbi bitkiler; alkaloidler, fenolik bileşikler, flavonoidler, kumarinler, lektinler, polipeptitler, tanenler, terpenoidler, uçucu yağlar ve poliasetilenler gibi çok sayıda biyoaktif bileşik içermektedir. Bu bileşikler farklı antimikrobiyal etki mekanizmalarına sahip olup çeşitli bakteriyel hedefler üzerinde etkili olabilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Biyoaktif antimikrobiyal molekül sınıfları ve başlıca etki mekanizmaları

Biyoaktif molekül sınıfı	**Temsilci örnekler**	**Başlıca antimikrobiyal etki mekanizması**	**Potansiyel moleküler hedefler**
Fenolik bileşikler	Gallik asit, kateşin, epigallokateşin gallat (EGCG)	Hücre membran bütünlüğünün bozulması, enzim inhibisyonu ve oksidatif stres oluşumu	DNA giraz, MurA, FabI
Flavonoidler	Kuersetin, naringin, luteolin, apigenin	Hücre duvarı sentezinin baskılanması, nükleik asit sentezinin inhibisyonu, quorum sensing baskılanması	LasR, PqsR, DNA giraz
Alkaloidler	Berberin, piperin, sanguinarin	DNA interkalasyonu, protein sentezi inhibisyonu, efflux pompa baskılanması	DNA topoizomerazlar, NorA
Antimikrobiyal peptitler (AMP)	Nisin, magainin, defensinler, cecropin	Membran permeabilizasyonu, por oluşumu ve hücre içeriği sızıntısı	Lipid II, membran fosfolipitleri
Enzim temelli antimikrobiyaller	Dispersin B, DNaz I, proteazlar, AHL-açilazlar	Biyofilm matriksinin parçalanması ve quorum sensing sinyallerinin bozunması	PNAG, ekstraselüler DNA, AHL molekülleri
Doğal ürün türevli quorum sensing inhibitörleri	Furanonlar, ajoen, flavonoidler	Hücreler arası iletişimin ve virülans faktörlerinin baskılanması	LasR, RhlR, PqsR, CviR

Not. Bu tabloda sunulan bilgiler Ayaz ve ark. (2019), Al-Madboly ve ark. (2024), Cushnie ve Lamb (2005, 2011), Cushnie ve ark. (2014), Ghosh ve ark. (2025), Huan ve ark. (2020) ve Kalia (2013)'dan derlenmiştir.

Önceki çalışmalarda, çeşitli bitkilerden (*Polygonum persicaria, P. plebejum, Rumex hastatus, R. dentatus, R. nepalensis* ve *Rheum australe*) elde edilen ham ekstraktların, *S.*

aureus, C. frundii, E. coli ve *E. aerogenes* gibi bakterilere karşı antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Angelini ve ark., 2024).

Naringin ve kuersetin gibi flavonoidlerin, *Bacillus subtilis, Colon bacillus* ve *S. aureus* üzerinde hem doğrudan hem de sinerjik antimikrobiyal aktivite gösterdiği, ayrıca çeşitli bakteriyel virülans faktörlerini inhibe ettiği rapor edilmiştir (Zhang ve ark., 2020). Polifenoller, aromatik yapıları sayesinde bakteri hücre duvarındaki proteinlerle kompleks oluşturarak hücresel bütünlüğün bozulmasına ve sonuçta bakteri lizisine yol açabilmektedir. *Bryophytes arabica* ve karanfilden elde edilen polifenollerin, *Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, E. coli* ve *Salmonella* türleri gibi çoklu ilaca dirençli Enterobacteriaceae üyelerine karşı belirgin antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Aghraz ve ark., 2020).

2.2. Antimikrobiyal Etkili Biyopeptitler

Antimikrobiyal peptitler (AMP'ler), genellikle 10–50 amino asitten oluşan ve bitkilerde, hayvanlarda ve mikroorganizmalarda doğal olarak bulunan biyoaktif moleküllerdir. İlk temsilcileri arasında, 1920'li yıllarda keşfedilen nisin ile 1980'li yılların başında amfibi derilerinden izole edilen magainin yer almaktadır. Günümüze kadar çok sayıda AMP tanımlanmış; farklı yapısal özellikleri, geniş antimikrobiyal aktiviteleri ve biyomedikal, tarım ile gıda güvenliği alanlarındaki potansiyel uygulamaları ortaya konulmuştur (Li ve ark., 2024; Ye ve ark., 2024; Zhang, 2025).

AMP'ler temel olarak ribozomal ve ribozomal olmayan sentez yolları ile üretilmektedir. Ribozomal sentez, genin mRNA'ya transkripsiyonu, ribozomlarda translasyonu ve ardından gerçekleşen proteolitik parçalanma veya glikozilasyon gibi translasyon sonrası modifikasyonları içermektedir. Defensinler bu gruba ait en iyi bilinen örnekler arasında yer

almakta olup, evrimsel olarak korunmuş ve birçok canlı türünde yaygın olarak sentezlenen ribozomal peptitlerdir. Buna karşılık ribozomal olmayan sentez, amino asitleri mRNA aracılığı olmaksızın peptit zincirlerine dönüştüren ribozomal olmayan peptit sentazlar (NRPS) tarafından gerçekleştirilmektedir. NRPS sistemleri, farklı amino asitlerin ve çeşitli modifikasyonların bir araya getirilmesine olanak sağlayarak yüksek yapısal çeşitlilik oluşturur. Bacillus brevis tarafından üretilen ve Gram-pozitif bakterilere karşı etkili olan gramisidin A, bu gruba ait önemli bir örnektir. Gramisidin A, bakteri hücre zarında iyon geçişini artırarak membran bütünlüğünü bozar ve bakterisidal etki gösterir. Bir diğer önemli NRPS ürünü olan kolistin (polimiksin E), siklizasyon, yağ asidi bağlanması, hidroksilasyon ve metilasyon gibi sentez sonrası modifikasyonlar sonucunda oluşan bir lipopeptittir ve günümüzde çok ilaca dirençli Gram-negatif bakterilere karşı son seçenek antibiyotiklerden biri olarak kullanılmaktadır (Zhang, 2025).

Bitki kökenli AMP'ler arasında yer alan tiyoninler, arginin, lizin ve sistein bakımından zengin antimikrobiyal peptitlerden oluşan bir aileyi temsil etmektedir. İlk kez 1942 yılında Balls ve çalışma arkadaşları tarafından Triticum aestivum endosperminden izole edilmiş ve daha sonra purothionin olarak adlandırılmıştır. Tiyoninlerin bakteri, mantar ve maya türlerine karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Bitki defensinleri ise genellikle 45–54 amino asitten oluşan, yaklaşık 5 kDa molekül ağırlığında, sisteinden zengin ve pozitif yüklü peptitlerdir. Bu moleküllerin antifungal, antibakteriyel, proteinaz inhibitörü ve böcek amilaz inhibitörü aktivitelerine sahip olduğu gösterilmiştir (Nawrot ve ark., 2014).

Amfibilerden elde edilen AMP'ler arasında en iyi bilinen örnek magainindir. Özellikle Pipidae familyasına ait Xenopus, Silurana, Hymenochirus ve Pseudhymenochirus türlerinin deri salgıları AMP'ler açısından oldukça zengindir. Magainin, suda

çözünür bir peptit olup düşük konsantrasyonlarda çok sayıda bakteri ve mantar türünün büyümesini inhibe etmekte, ayrıca çeşitli protozoalarda ozmotik lizise neden olmaktadır (Huan ve ark., 2020).

Böceklerde AMP'ler ağırlıklı olarak yağ dokusu ve hemositlerde sentezlenmekte olup, böceklerin güçlü adaptasyon ve hayatta kalma yeteneklerinin temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Cecropinler, ipekböcekleri, arılar ve Drosophila türleri de dahil olmak üzere çeşitli böceklerden elde edilen ve en yaygın araştırılan AMP ailelerinden biridir. Bu peptitlerin çeşitli inflamatuvar hastalıklar ve kanser türlerine karşı da biyolojik aktivite gösterebildiği bildirilmiştir (Dutta ve ark., 2019). Benzer şekilde, Mytilus coruscus (Kore midyesi) kaynaklı bir AMP olan myticusin-beta, geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivitesi nedeniyle antibiyotiklere alternatif bir ajan olarak değerlendirilmektedir (Oh ve ark., 2020).

AMP'ler hedef mikroorganizmalara bağlı olarak antibakteriyel, antifungal, antiparazitik ve antiviral aktiviteler gösterebilmektedir (Huan ve ark., 2020). Günümüzde bu hedef özgüllüğü yalnızca klinik enfeksiyonların tedavisinde değil, aynı zamanda tarımsal uygulamalarda bitki koruyucu ajanların geliştirilmesinde de kullanılmaktadır. Arabidopsis thaliana'da bulunan ve bitkilerde hastalık direncini artırmak amacıyla transgenik teknolojiler aracılığıyla farklı türlere aktarılan defensin PDF1.2 buna önemli bir örnek oluşturmaktadır (Trusov ve ark., 2007).

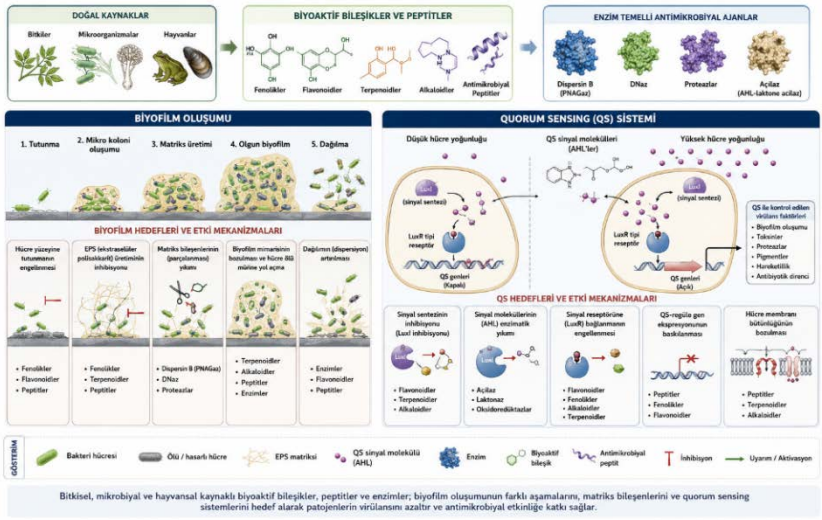
2.3. Enzim Temelli Antimikrobiyal Proteinler

Enzim temelli antimikrobiyal proteinler, özellikle biyofilm oluşumunun kontrol altına alınmasında önemli bir alternatif strateji olarak öne çıkmaktadır. Bu amaçla kullanılan enzimler arasında ekstraselüler polisakkaritleri parçalayan karbonhidrat hidrolazlar (CDH), ekstraselüler DNA'yı hedefleyen

DNazlar, proteinleri hidrolize eden proteazlar ve quorum sensing mekanizmalarını bozan anti-quorum sensing enzimleri yer almaktadır. Bu enzimler, biyofilm matriksinin temel bileşenlerini hedefleyerek biyofilm bütünlüğünün bozulmasına ve mikrobiyal hücrelerin antimikrobiyal ajanlara karşı daha duyarlı hâle gelmesine katkı sağlamaktadır.

En iyi karakterize edilmiş antimikrobiyal enzimlerden biri, Aggregatibacter actinomycetemcomitans tarafından üretilen Dispersin B'dir. Dispersin B, geniş spektrumlu bir glikozid hidrolaz olup, birçok Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterinin biyofilm matriksinde bulunan poli-N-asetilglukozamin (PNAG) molekülünü hedeflemektedir. PNAG, biyofilm oluşumu, çevresel streslere dayanıklılık ve biyosit toleransında önemli rol oynayan bir polisakkarit olduğundan, bu yapının parçalanması biyofilm stabilitesini önemli ölçüde azaltmaktadır (Al-Madboly ve ark., 2024).

Quorum sensing sinyallerini hedefleyen enzimler de önemli antimikrobiyal araçlar arasında yer almaktadır. Özellikle açilaz enzimleri, biyofilm koordinasyonu ve hücreler arası iletişim için gerekli olan açil-homoserin lakton (AHL) moleküllerini parçalayarak quorum sensing sistemini baskılamakta ve böylece virülans faktörlerinin ekspresyonunu azaltmaktadır (Al-Madboly ve ark., 2024). Biyoaktif bileşiklerin ve enzim temelli ajanların biyofilm oluşumu ile quorum sensing mekanizmaları üzerindeki etkilerinin genel bir özeti Şekil 2'de sunulmuştur.



Şekil 2. Doğal kaynaklı biyoaktif bileşiklerin ve enzim temelli antimikrobiyal ajanların biyofilm oluşumu ve quorum sensing sistemleri üzerindeki etkilerinin şematik gösterimi.

Not. Yazarlar tarafından oluşturulmuştur.

3. MOLEKÜLER KENETLEME PERSPEKTİFİ

Moleküler kenetleme, biyoaktif bileşiklerin hedef proteinlerle olası etkileşimlerini atomik düzeyde değerlendirmeye olanak sağlayan yapı-temelli hesaplamalı bir yaklaşımdır. Antimikrobiyal direnç sorununun giderek daha karmaşık hâle gelmesi, yeni moleküllerin yalnızca fenotipik aktivite testleriyle değil, aynı zamanda hedefe yönelik moleküler mekanizmalar üzerinden de değerlendirilmesini zorunlu kılmıştır. Bu nedenle moleküler kenetleme, klasik antimikrobiyal tarama çalışmalarına tamamlayıcı bir analiz katmanı kazandırmakta; bir bileşiğin yalnızca "etkili olup olmadığını" değil, hangi hedefe, hangi amino asit kalıntıları üzerinden, hangi bağlanma geometrisiyle ve hangi olası mekanizma ile etki gösterebileceğini tartışmaya açmaktadır. Bu bakımdan yöntem, özellikle bitkisel

sekonder metabolitler, antimikrobiyal peptitler, mikrobiyal kökenli doğal ürünler ve yarı sentetik antimikrobiyal adayların ön değerlendirmesinde önemli bir filtreleme aracı olarak öne çıkmaktadır.

Moleküler kenetleme yaklaşımının antimikrobiyal araştırmalardaki temel değeri, deneysel süreçleri tamamen ikame etmesinden değil, deneysel çalışmalara daha rasyonel bir yön vermesinden kaynaklanır. Antibakteriyel, antifungal veya antibiyofilm aktivite gösterdiği belirlenen bir bitki özütünde çok sayıda bileşik bulunabilir. Bu bileşiklerin tamamını saflaştırmak, her biri için ayrı biyolojik test yapmak ve mekanistik açıklama üretmek hem zaman hem de maliyet açısından güçtür. Kenetleme analizleri bu noktada, örneğin flavonoidler, fenolik asitler, alkaloidler, terpenoidler veya peptidik yapıdaki adaylar arasından hedef proteinlere daha anlamlı bağlanma profili gösteren moleküllerin önceliklendirilmesine yardımcı olur. Böylece çalışma yalnızca "ekstrakt aktivite gösterdi" düzeyinde kalmaz; aktivitenin hangi moleküler hedefler üzerinden açıklanabileceğine dair daha güçlü bir hipotez geliştirilebilir.

Antimikrobiyal ilaç keşfinde hedef seçimi, kenetleme çalışmasının en kritik basamaklarından biridir. Çünkü molekülün yüksek bağlanma skoru göstermesi, hedef proteinin biyolojik olarak doğru seçilmediği bir durumda anlamlı bir sonuç üretmez. Bakterilerde DNA replikasyonu, hücre duvarı biyosentezi, protein sentezi, folat metabolizması, yağ asidi sentezi, hücre bölünmesi, dışa atım pompaları, quorum sensing ve biyofilm oluşumu antimikrobiyal müdahale için öne çıkan süreçlerdir. Moleküler kenetleme çalışmalarında yaygın olarak kullanılan başlıca antibakteriyel ve antivirülans hedef proteinler ile bunların biyolojik fonksiyonları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Antimikrobiyal ve antivirülans araştırmalarda moleküler kenetleme çalışmalarında yaygın olarak kullanılan bakteriyel hedef proteinler

Hedef protein	**Organizma**	**Biyolojik fonksiyon**	**Sonuçlanan fenotip**	**Örnek ligandlar**
DNA Gyrase (GyrA/GyrB)	Çeşitli Gram (+/−) bakteriler	DNA süpersarmallaşması ve replikasyon	Bakteri büyümesinin inhibisyonu	Flavonoidler, alkaloidler, kinolonlar
Topoisomerase IV	Çeşitli bakteriler	DNA ayrılması ve kromozom segregasyonu	Antibakteriyel etki	Berberin, kuersetin
MurA	Çeşitli bakteriler	Peptidoglikan biyosentezinin ilk basamağı	Hücre duvarı sentezinin baskılanması	Gallik asit, doğal fenoller
FabI (Enoyl-ACP Reductase)	Gram (+/−) bakteriler	Yağ asidi sentezi	Hücre membran sentezinin bozulması	Flavonoidler, triklosan türevleri
PBP2a	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)	β-laktam direnci	Hücre duvarı sentezinin devamı	Korilagin, flavonoidler
LasR	Pseudomonas aeruginosa	AHL-bağımlı quorum sensing reseptörü	Biyofilm, elastaz ve pyocyanin üretimi	Furanonlar, kuersetin, ajoen
RhlR	Pseudomonas aeruginosa	Rhl quorum sensing sistemi	Rhamnolipid üretimi ve biyofilm oluşumu	Flavonoidler, fenolik bileşikler
PqsR (MvfR)	Pseudomonas aeruginosa	PQS sinyal sisteminin regülasyonu	Virülans ve biyofilm gelişimi	Doğal ürünler, kinolon analogları
CviR	Chromobacterium violaceum	AHL-bağımlı quorum sensing reseptörü	Violacein üretimi	Furanonlar, fenolik bileşikler
AgrA	Staphylococcus aureus	Agr quorum sensing sistemi	Toksin ve virülans üretimi	Bitkisel fenoller
Sortase A	Staphylococcus aureus	Adezyon proteinlerinin hücre yüzeyine bağlanması	Biyofilm ve kolonizasyon	Flavonoidler, polifenoller
LpxC	Gram-negatif bakteriler	Lipid A biyosentezi	Dış zar sentezinin bozulması	Hidroksamat türevleri

Not. Tabloda sunulan bilgiler Barb ve Zhou (2008), Bottomley ve ark. (2007), Chen ve ark. (2011), Heath ve Rock (2004), Hooper ve Jacoby (2016), Ilangovan ve ark. (2013), Lim ve Strynadka (2002), Mukherjee ve Bassler (2019), Skarzynski ve ark. (1996), Sully ve ark. (2014) ve Suree ve ark. (2009)'dan derlenmiştir.

DNA giraz ve topoizomeraz IV, özellikle kinolon grubu antibiyotiklerin hedefleri olması nedeniyle yapı-temelli çalışmalarda sık kullanılan proteinlerdendir. DNA girazın bakteriyel DNA süpersarmallaşmasındaki rolü ve insan hücrelerinde aynı işlevsel formda bulunmaması, bu enzimi seçici antibakteriyel hedefler arasında önemli kılar (Skarzynski ve ark. 1996). Benzer şekilde MurA enzimi, peptidoglikan biyosentezinin erken basamaklarında görev alması ve fosfomisin gibi klinik öneme sahip bir antibiyotiğin hedefi olması nedeniyle yeni antimikrobiyal adayların değerlendirilmesinde kullanılır (Liu ve ark., 2011).

Moleküler kenetleme çalışmalarında ilk aşama, hedef proteinin doğru ve güvenilir bir üç boyutlu yapısının elde edilmesidir. Protein Data Bank, deneysel olarak belirlenmiş protein yapıları için temel veri kaynağıdır ve X-ışını kristalografisi, NMR veya kriyo-EM ile çözümlenmiş yapıların kullanılmasına olanak sağlar. Ancak her hedef proteinin deneysel yapısı mevcut olmayabilir. Bu durumda homoloji modelleme veya AlphaFold gibi yapay zekâ destekli protein yapı tahmin kaynakları kullanılabilir. Bununla birlikte tahmini yapıların, özellikle aktif bölge geometrisi, yan zincir konformasyonları, kofaktörlerin varlığı ve ligand bağlanma cebi bakımından dikkatle değerlendirilmesi gerekir.

Protein hazırlama basamağı, kenetleme analizinin görünmeyen fakat sonucu doğrudan belirleyen bölümüdür. Kristal yapılarda yer alan su molekülleri, ko-kristal ligandlar, iyonlar ve kofaktörler değerlendirilmelidir. Gereksiz su moleküllerinin uzaklaştırılması, eksik amino asitlerin veya hidrojen atomlarının eklenmesi, protonasyon durumlarının düzenlenmesi, yüklerin atanması ve enerji minimizasyonu bu aşamada gerçekleştirilir. Özellikle aktif bölgede yer alan katalitik su molekülleri veya metal iyonları rastgele silinmemelidir; çünkü bazı hedeflerde ligand bağlanması doğrudan bu yapısal unsurlar

aracılığıyla gerçekleşebilir. Bu nedenle standart bir "suyu sil, hidrojeni ekle, çalıştır" yaklaşımı, bazı durumlarda hatalı sonuçlara yol açabilir. Moleküler kenetleme protokolü, hedef proteinin biyokimyasal özellikleriyle uyumlu biçimde tasarlanmalıdır.

Ligand hazırlama aşaması da en az hedef protein hazırlığı kadar önemlidir. Biyoaktif antimikrobiyal moleküller PubChem, ChEMBL, ZINC veya literatürde bildirilen kimyasal yapılardan elde edilebilir. Bitki kökenli moleküllerde flavonoid glikozitleri, fenolik asitler, tanenler, terpenoidler ve alkaloidler gibi farklı kimyasal sınıflar söz konusu olduğundan, her molekülün protonasyon durumu, tautomerik formu, stereoizomerisi ve üç boyutlu konformasyonu dikkatle ele alınmalıdır. Örneğin kuersetin, naringenin, kateşin, rutin, hiperozit ve taksifolin gibi polifenolik bileşikler çok sayıda hidroksil grubu içerdiğinden hidrojen bağı kurma potansiyelleri yüksektir; ancak bu özellik aynı zamanda membran geçirgenliği, biyoyararlanım ve metabolik stabilite açısından bazı sınırlılıklar oluşturabilir. Dolayısıyla kenetleme skoru yüksek olan bir molekülün ilaç adayı olarak doğrudan kabul edilmesi yanıltıcıdır. Bu skor, ADME/Toksisite analizleri ve deneysel doğrulama ile birlikte yorumlandığında anlam kazanır.

Antimikrobiyal peptitler açısından moleküler kenetleme daha özel bir yaklaşım gerektirir. Küçük molekül kenetlemesinden farklı olarak peptitler daha esnek, daha büyük ve konformasyonel olarak daha dinamik yapılardır. Bu nedenle peptit-protein veya peptit-membran etkileşimlerinin değerlendirilmesinde klasik rijit reseptör-küçük ligand yaklaşımı sınırlı kalabilir. AMP'lerin çoğu bakteriyel membran bütünlüğünü bozarak etki gösterse de bazıları hücre içi hedeflerle, nükleik asitlerle, enzimlerle veya virülans proteinleriyle de etkileşebilir. Huan ve ark. (2020), AMP'lerin sınıflandırılması, tasarımı ve uygulama alanları bakımından geniş bir potansiyel

sunduğunu belirtmektedir. Son yıllarda yapay zekâ temelli modellerin AMP keşfinde kullanılması da dikkat çekicidir; Li ve ark. (2024), geniş spektrumlu AMP adaylarının belirlenmesinde temel model yaklaşımının dirençli enfeksiyonlara karşı yeni moleküler seçenekler sunabileceğini göstermiştir. Ancak AMP'ler için kenetleme sonuçları mutlaka membran modeli, moleküler dinamik simülasyonları, hemoliz riski, stabilite ve proteaz duyarlılığı gibi parametrelerle birlikte değerlendirilmelidir.

Moleküler kenetleme, antibiyotiklerle biyoaktif bileşikler arasındaki sinerjik etkileşimlerin açıklanmasında da kullanılabilir. Örneğin bir fitokimyasalın doğrudan bakterisidal etki göstermemesi, onun klinik veya biyolojik açıdan önemsiz olduğu anlamına gelmez. Bazı bileşikler dışa atım pompalarını baskılayarak, membran geçirgenliğini değiştirerek, β-laktamaz aktivitesini azaltarak veya biyofilm oluşumunu engelleyerek antibiyotiklerin etkinliğini artırabilir. Ayaz ve ark. (2019), fitokimyasallar ile antimikrobiyal ajanlar arasındaki sinerjik etkileşimlerin ilaç direncine karşı önemli bir strateji olabileceğini bildirmiştir. Hemaiswarya ve ark. (2008) ise doğal ürün-antibiyotik kombinasyonlarının enfeksiyon hastalıklarında potansiyel kullanımını tartışmıştır. Kenetleme çalışmaları bu tür sinerjilerde, biyoaktif molekülün hangi direnç proteini veya virülans faktörüyle etkileşebileceğini gösterebilir. Böylece kombinasyon tedavileri için daha rasyonel deney tasarımları geliştirilebilir.

Sonuç olarak moleküler kenetleme, biyoaktif antimikrobiyal moleküllerin keşfi ve mekanistik yorumlanması açısından güçlü fakat tek başına karar verdirici olmayan bir yöntemdir. Bu yaklaşım, doğal ürünlerin, bitki sekonder metabolitlerinin, antimikrobiyal peptitlerin, enzim temelli antibiyofilm ajanların ve kombinasyon stratejilerinin hedef bazlı değerlendirilmesine olanak sağlar. Antimikrobiyal direnç çağında

yeni moleküllerin keşfi yalnızca daha fazla bileşik taramakla değil, doğru hedefleri seçmek, moleküler etkileşimleri anlamak, direnç mekanizmalarını dikkate almak ve deneysel doğrulama ile desteklenen çok katmanlı bir araştırma tasarımı oluşturmakla mümkün olacaktır. Moleküler kenetleme bu sürecin erken aşamasında yol gösterici bir pusula görevi görür; fakat nihai bilimsel değer, hesaplamalı bulguların biyokimyasal, mikrobiyolojik ve farmakolojik verilerle bütünleştirilmesiyle ortaya çıkar.

KAYNAKÇA

Abdallah, E. M., B. Y. Alhatlani, R. de Paula Menezes, and C. H. G. Martins. 2023. “Back to Nature: Medicinal Plants as Promising Sources for Antibacterial Drugs in the Post-Antibiotic Era.” Plants 12, no. 17: 3077. https:// doi. org/ 10. 3390/ plant s1217 3077.

Aghraz, A., Albergamo, A., Benameur, Q., Salvo, A., Larhsini, M., Markouk, M., ... & Cicero, N. (2020). Polyphenols contents, heavy metals analysis and in vitro antibacterial activity of extracts from Cladanthus arabicus and Bubonium imbricatum of Moroccan Origin. Natural product research, 34(1), 63-70.

Al-Madboly, L. A., Aboulmagd, A., El-Salam, M. A., Kushkevych, I., & El-Morsi, R. M. (2024). Microbial enzymes as powerful natural anti-biofilm candidates. Microbial Cell Factories, 23(1), 343.

Angelini P. Plant-Derived Antimicrobials and Their Crucial Role in Combating Antimicrobial Resistance. Antibiotics (Basel). 2024 Aug 9;13(8):746. doi: 10.3390/antibiotics13080746

Ayaz, M., Ullah, F., Sadiq, A., Ullah, F., Ovais, M., Ahmed, J., & Devkota, H. P. (2019). Synergistic interactions of phytochemicals with antimicrobial agents: Potential strategy to counteract drug resistance. Chemico-biological interactions, 308, 294-303.

Barb, A. W., & Zhou, P. (2008). Mechanism and inhibition of LpxC: An essential zinc-dependent deacetylase of bacterial lipid A synthesis. Current Pharmaceutical Biotechnology, 9(1), 9–15.

Bottomley, M. J., Muraglia, E., Bazzo, R., & Carfi, A. (2007). Molecular insights into quorum sensing in the human

pathogen Pseudomonas aeruginosa from the structure of the virulence regulator LasR bound to its autoinducer. Journal of Biological Chemistry, 282(18), 13592–13600. doi:10.1074/jbc.M700556200

Chen, G., Swem, L. R., Swem, D. L., Stauff, D. L., O'Loughlin, C. T., Jeffrey, P. D., ... & Hughson, F. M. (2011). A strategy for antagonizing quorum sensing. Molecular cell, 42(2), 199-209.

Cushnie, T. P. T., & Lamb, A. J. (2011). Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. International Journal of Antimicrobial Agents, 38(2), 99–107. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.02.014

Cushnie, T. P. T., Cushnie, B., & Lamb, A. J. (2014). Alkaloids: An overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. International Journal of Antimicrobial Agents, 44(5), 377–386. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.06.001

Delik, E., & Tefon-Öztürk B. E., (2026). Low concentrations of antimicrobial agents and their effects on bacterial virulence: A comprehensive literature review. Pathogens and Global Health, 120(4), 251-275. doi: 10.1080/20477724.2025.2593902.

Dutta P., Sahu R. K., Dey T., Lahkar M. D., Manna P., Kalita J. (2019). Beneficial role of insect-derived bioactive components against inflammation and its associated complications (colitis and arthritis) and cancer. *Chem. Biol. Interact.* 313:108824. 10.1016/j.cbi.2019.108824

Ghosh, S., Basu S., Anbarasu A., Ramaiah, S. (2025), A Comprehensive Review of Antimicrobial Agents Against Clinically Important Bacterial Pathogens: Prospects for

Phytochemicals. Phytotherapy Research, 39: 138-161. https://doi.org/10.1002/ptr.8365

Heath, R. J., & Rock, C. O. (2004). Fatty acid biosynthesis as a target for novel antibacterials. Current Opinion in Investigational Drugs, 5(2), 146–153.

Hemaiswarya S, Kruthiventi AK, Doble M. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. Phytomedicine. 2008;15 (8):639–652. doi: 10.1016/j.phymed.2008.06.008

Hooper, D. C., & Jacoby, G. A. (2016). Topoisomerase inhibitors: Fluoroquinolone mechanisms of action and resistance. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 6(9), a025320. doi:10.1101/cshperspect.a025320

Huan, Y., Kong, Q., Mou, H., & Yi, H. (2020). Antimicrobial peptides: Classification, design, application and research progress in multiple fields. Frontiers in Microbiology, 11, 582779. doi:10.3389/fmicb.2020.582779

Ilangovan, A., Fletcher, M., Rampioni, G., Pustelny, C., Rumbaugh, K., Heeb, S., ... & Williams, P. (2013). Structural basis for native agonist and synthetic inhibitor recognition by the Pseudomonas aeruginosa quorum sensing regulator PqsR (MvfR). PLoS pathogens, 9(7), e1003508.

Islam, S., Hussain, E. A., Shujaat, S., Khan, M. U., Ali, Q., Malook, S. U., & Ali, D. (2024). Antibacterial potential of propolis: Molecular docking, simulation and toxicity analysis. AMB Express, 14(1), 81. doi:10.1186/s13568-024-01741-0

Kalia, V. C. (2013). Quorum sensing inhibitors: An overview. Biotechnology Advances, 31(2), 224–245. doi:10.1016/j.biotechadv.2012.10.004

Lahlou, Y., Elorchi, S., Dakir, M., et al. (2026). Experimental and molecular docking analyses of antibacterial activity in Moroccan Rosmarinus officinalis essential oil. Scientific Reports, 16, 7850. doi:10.1038/s41598-026-38203-5

Li, T., Ren, X., Luo, X., Wang, Z., Li, Z., Luo, X., ... & Cheng, F. (2024). A foundation model identifies broad-spectrum antimicrobial peptides against drug-resistant bacterial infection. Nature Communications, 15(1), 7538.

Lim, D., & Strynadka, N. C. J. (2002). Structural basis for the β-lactam resistance of PBP2a from methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Nature Structural Biology, 9(11), 870–876. doi:10.1038/nsb858

Liu, S., Zeng, T. H., Hofmann, M., Burcombe, E., Wei, J., Jiang, R., ... & Chen, Y. (2011). Antibacterial activity of graphite, graphite oxide, graphene oxide, and reduced graphene oxide: membrane and oxidative stress. ACS nano, 5(9), 6971-6980.

Marata, S. R., Pawar, T. J., Olivares-Romero, J. L., Patel, H., Ahmad, I., Delgado-Alvarado, E., et al. (2026). Design, synthesis, molecular docking, and antimicrobial evaluation of hybrid peptides incorporating unnatural amino acids with enhanced hydrophobic sidechains. RSC Advances, 16(12), 11090–11099. https://doi.org/10.1039/d5ra05259a.

Matos, L. C., J. P. Machado, F. J. Monteiro, and H. J. Greten. 2021. “Understanding Traditional Chinese Medicine Therapeutics: An Overview of the Basics and Clinical Applications.” Healthcare 9, no. 3: 257. https:// doi. org/ 10. 3390/ healt hcare 9030257.

Mir, W. R., Bhat, B. A., Rather, M. A., et al. (2022). Molecular docking analysis and evaluation of the antimicrobial

properties of the constituents of Geranium wallichianum D. Don ex Sweet from Kashmir Himalaya. Scientific Reports, 12, 12547. doi:10.1038/s41598-022-16102-9.

Mukherjee, S., & Bassler, B. L. (2019). Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments. Nature Reviews Microbiology, 17(6), 371–382. doi:10.1038/s41579-019-0186-5

Nawrot, R., Barylski, J., Nowicki, G., Broniarczyk, J., Buchwald, W., & Goździcka-Józefiak, A. (2014). Plant antimicrobial peptides. Folia microbiologica, 59(3), 181-196.

Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. Journal of natural products, 83(3), 770-803.

Oh R., Lee M. J., Kim Y.-O., Nam B.-H., Kong H. J., Kim J.-W., et al. (2020). Myticusin-beta, antimicrobial peptide from the marine bivalve, *Mytilus coruscus*. *Fish Shellf. Immunol.* 99 342–352. 10.1016/j.fsi.2020.02.020

Skarzynski, T., Mistry, A., Wonacott, A., Hutchinson, S. E., Kelly, V. A., & Duncan, K. (1996). Structure of UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase, an enzyme essential for the synthesis of bacterial peptidoglycan, complexed with substrate UDP-N-acetylglucosamine and the drug fosfomycin. Structure, 4(12), 1465–1474.

Sully, E. K., Malachowa, N., Elmore, B. O., Alexander, S. M., Femling, J. K., Gray, B. M., ... & Gresham, H. D. (2014). Selective chemical inhibition of agr quorum sensing in Staphylococcus aureus promotes host defense with minimal impact on resistance. PLoS pathogens, 10(6), e1004174.

Suree, N., Liew, C. K., Villareal, V. A., Thieu, W., Fadeev, E. A., Clemens, J. J., ... & Clubb, R. T. (2009). The structure of the Staphylococcus aureus sortase-substrate complex reveals how the universally conserved LPXTG sorting signal is recognized. Journal of Biological Chemistry, 284(36), 24465-24477.

Trabsa, H., Krache, I., Boussoualim, N., Kara, A., Saouli, N., Raish, M., et al. (2026). Molecular docking and structure-activity relationship study of polyphenols with antibacterial and antibiotic-modulating properties. Microorganisms, 14(2), 281. doi:10.3390/microorganisms14020281

Trusov, Y., Rookes, J. E., Tilbrook, K., Chakravorty, D., Mason, M. G., Anderson, D., ... & Botella, J. R. (2007). Heterotrimeric G protein γ subunits provide functional selectivity in Gβγ dimer signaling in Arabidopsis. The Plant Cell, 19(4), 1235-1250.

Vaou, N., E. Stavropoulou, C. Voidarou, C. Tsigalou, and E. Bezirtzoglou. 2021. “Towards Advances in Medicinal Plant Antimicrobial Activity: A Review Study on Challenges and Future Perspectives.” Microorganisms 9, no. 10: 2041. https:// doi. org/ 10. 3390/ micro organ isms9 102041.

Ye, Z., Fu, L., Li, S., Chen, Z., Ouyang, J., Shang, X., ... & Wang, Y. (2024). Synergistic collaboration between AMPs and non-direct antimicrobial cationic peptides. Nature Communications, 15(1), 7319.

Zhang, W., Wu, Z., Wang, X., Li, X., Ma, D., Wang, F., ... & Pang, M. (2020, May). Antibacterial effect of flavonoids in castanea mollissima blume on common spoilage bacteria in low-temperature meat products. In IOP

Conference Series: Earth and Environmental Science (Vol. 508, No. 1, p. 012152). IOP Publishing.

Zhang, Q. (2025). Antimicrobial peptides: From discovery to developmental applications. Applied and Environmental Microbiology, 91, e02115-24. https://doi.org/10.1128/aem.02115-24.

WHO, Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis, World Health Organization, 2017.

Woo, S., Marquez, L., Crandall, W. J., Risener, C. J., & Quave, C. L. (2023). Recent advances in the discovery of plant-derived antimicrobial natural products to combat antimicrobial resistant pathogens: Insights from 2018–2022. Natural Product Reports, 40(7), 1271–1290. doi: 10.1039/d2np00090c.

MOLECULAR MECHANISMS OF NON-APOPTOTIC REGULATED CELL DEATH IN CANCER AND THE EMERGING ROLE OF BIOACTIVE PEPTIDES

İlkay CİVELEK[1]

1. INTRODUCTION

Apoptosis is relevant in this context because of its exquisitely regulated molecular framework, involving mitochondrial outer membrane permeabilization, caspase activation and orderly dismantling of the dying cell. However, the practical limitations of the apoptosis-centric methodologies revealed a major flaw in this paradigm (Pfeffer & Singh, 2018). Changes in TP53 signaling, BCL-2 family members, apoptosis inhibitors, death receptor pathways, and cellular stress adaptation mechanisms might confer or promote apoptosis resistance properties in cancer cells. Therefore, apoptosis resistance is a hallmark of cancer progression and a major contributor to cancer therapy failure. Moreover, drug-tolerant persister cells can survive treatment without developing genetic resistance and may play a role in the development of recurrent and therapy-resistant malignancies (Huang et al., 2026).

The main challenge in modern oncology is to induce cell death and, more importantly, to find vulnerabilities that can still be targeted in the presence of impaired canonical apoptotic pathways. Furthermore, apoptosis is the main cytotoxic mechanism of traditional chemotherapy and radiotherapy, so that

[1] Dr. Öğr. Üyesi İlkay CİVELEK, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Biyoteknoloji Bölümü, ORCID: 0000-0000-0000-0000.

impaired apoptotic pathways can greatly decrease the efficacy of therapy (Zafar et al., 2025). Tumour heterogeneity, metabolic plasticity, altered DNA-damage responses, drug efflux, cancer stem-cell populations, and acclimatisation to the tumour milieu drive increased chemoresistance. This has led to a paradigm shift of cell death from an absolute intracellular event to a physiologically communicative process that influences the tumour microenvironment and host immune response. As this paradigm develops, regulated cell death (RCD) mechanisms such as pyroptosis, ferroptosis, necroptosis, and other stress-induced death mechanisms are being investigated as potential alternative or complementary therapeutic targets (Ramos et al., 2021).

It is essential to understand that the consequences of cancer cell death are not only connected with the destruction of malignant cells. The process of classical apoptosis is often associated with immunological silence or tolerance during cancer cell death. Immunogenic cell death (ICD) is a certain type of cell death that is capable of triggering an antitumor immune response. This process is characterized by the release or exposure of damage-associated molecular patterns, tumor-associated antigens, and other factors that promote dendritic cell activation, antigen presentation, and the generation of an appropriate T-cell response (Russo et al., 2024). Necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and other forms of regulated cell death are considered as promising mechanisms of immunogenic tumor cell death that might be harnessed to transform tumor cell death (Russo et al., 2024). Researchers emphasize the importance of context-dependent differences in the process of cancer cell death. Thus, non-immunogenic apoptosis might occur at various stages and differ in multiple ways. At the same time, non-apoptotic death can also possess immunogenic properties in specific circumstances. Therefore, a growing number of scientists believe that the next generation of cancer therapeutics will be based on cell-death

plasticity and provide the anti-tumor immune response alongside tumor cell death (Lei et al., 2025; Wahida & Conrad, 2025; Conrad et al., 2026).

Therefore, bioactive peptides from nature and food (FDBPs) are emerging as promising avenues for the development of novel anticancer therapies. These peptides can be generated by enzymatic hydrolysis, gastrointestinal digestion or specific bioprocessing of plant, animal, dairy, microbial and marine proteins and may have biological roles other than the usual nutritional functions (Bidram & Ganjalikhany, 2024). Existing studies indicate a role for FDBPs in proliferation, cell death, cell cycle progression, motility, angiogenesis, and immunity. The small size of FDBPs and the sequence-specific physicochemical properties of FDBPs provide more opportunities for molecular targeting and rational modification (Hamdi et al., 2025). Importantly, the field is shifting away from the conventional characterization of FDBPs as simply natural anticancer drugs to study their potential as modulators of certain controlled cell-death pathways. Recent evidence has shown that food-derived peptides and dietary bioactive compounds are associated with ferroptosis-related mechanisms, including iron metabolism, lipid peroxidation, glutathione metabolism, and GPX4/SLC7A11 signaling. The results suggest that nutritional bioactives can exploit vulnerabilities of apoptosis-resistant cancer cells. Peptides from food have recently been estimated to modulate multiple biological pathways and improve the efficacy of conventional anticancer therapies (Gao et al., 2025). In addition, bioactive peptides are a promising therapeutic method to improve health outcomes through the stimulation of the immune system and opposing undesired cell migration (Ghadiri et al., 2024).

Nonetheless, the application of these discoveries to oncology is a significant difficulty. A significant amount of evidence regarding food-derived anticancer peptides continues to

arise from cell-line investigations, whereas thorough *in vivo* validation, pharmacokinetic analysis, bioavailability evaluation, toxicity assessment, and rigorously structured clinical trials are still relatively scarce. The subsequent conceptual advancement is not merely to discover further peptides that can eradicate cancer cells but to ascertain which peptide configurations trigger specific regulated cell-death pathways, how these pathways engage with the immune microenvironment, and if such mechanisms can surmount apoptosis resistance and therapeutic tolerance (Chen et al., 2025). In this framework, FDBPs serve as a promising nexus among functional foods, molecular oncology, and cancer immunology, providing a physiologically pertinent platform for devising ways that convert cancer-cell demise from a conclusive occurrence into a proactive catalyst for antitumor immunity.

2. PYROPTOSIS: GASDERMINS AND INFLAMMATORY CELL DEATH

Pyroptosis is a form of programmed cell death characterized by inflammatory signaling pathways that result in pore formation in the plasma membrane, cellular swelling, and ultimately membrane rupture. This is different from apoptosis, where the plasma membrane is generally not compromised, and intracellular contents are not released extracellularly. During pyroptosis, however, damage-associated molecular patterns (DAMPs) and inflammatory molecules are released extracellularly. Gasdermins (GSDMs) are the main executors of this mechanism. Mammalian gasdermins are mostly made of an N-terminal pore-forming domain (NT-GSDM) and a C-terminal autoinhibitory domain, linked by a flexible linker. These domains are separated by proteolytic cleavage, allowing the N-terminal part to interact with membrane lipids, oligomerize, and form large transmembrane holes (Liu et al., 2016; Dai et al., 2023). GSDMD

is the most well-defined effector downstream of inflammatory caspases, while GSDME and other gasdermins can connect apoptotic or cytotoxic lymphocyte pathways to pyroptotic membrane injury. Gasdermin pore creation disturbs ionic and osmotic equilibrium; NINJ1-facilitated membrane rupture may further enhance the liberation of substantial cytosolic DAMPs (Broz, 2025).

Two basic signaling pathways are especially important. In the classical inflammasome pathway, pattern-recognition receptors such as NLRP1, NLRP3, NLRC4, AIM2, or pyrin recognize pathogen-associated or damage-associated signals and assemble inflammasome complexes that usually comprise ASC and pro-caspase-1. (Shi et al., 2015; Shi et al., 2017). Active caspase-1 cleaves GSDMD and turns pro-IL-1β and pro-IL-18 into their active inflammatory forms (Eren & Ozoren, 2020). The non-canonical pathway involves direct activation of human caspase-4/5 (caspase-11 in murine models) by cytosolic lipopolysaccharide from Gram-negative bacteria, leading to cleavage of GSDMD (Moretti et al., 2022). GSDMD pores facilitate K+ outflow, which can then activate the NLRP3–caspase-1 pathway and promote cytokine maturation. Significantly, pyroptosis is not limited to inflammasomes: caspase-3 is capable of cleaving GSDME, caspase-8 can activate specific gasdermins under particular circumstances, and granzymes generated by cytotoxic lymphocytes can activate GSDMB or GSDME. Consequently, pyroptosis is more accurately characterized by gasdermin-mediated pore creation rather than by any individual upstream caspase (Chao et al., 2023; Liu et al., 2024).

Apoptosis and pyroptosis are interrelated rather than entirely autonomous cell-death mechanisms. A crucial molecular switch occurs when an apoptotic caspase cleaves a gasdermin present in the target cell. The most well-defined instance is the

cleavage of GSDME (also known as DFNA5) mediated by caspase-3. In the absence or low abundance of GSDME, robust activation of caspase-3 will usually result in classic apoptotic features. When GSDME is adequately produced and cleaved, its N-terminal fragment creates plasma-membrane holes, transforming a mostly apoptotic program into a lytic, inflammatory phenotype. Comparable context-sensitive interactions have been documented for caspase-8/GSDMC and additional gasdermin pathways. Thus, the cellular outcome depends not only on the activated caspase but also on the gasdermin levels, cleavage specificity, subcellular localization, and the ability of the cell to repair membrane damage (Kesavardhana et al., 2020).

FDBPs are peptide sequences released from dietary proteins by enzymatic hydrolysis, gastrointestinal digestion, fermentation, or food processing. Increasing data suggest FDBPs can affect inflammatory signalling, particularly the NLRP3 inflammasome. The NLRP3 (NOD-like receptor, pyrin domain-containing protein 3) is a member of the NOD and LRR protein family and plays an important role in the initiation of inflammation and inflammatory mediator release (Zhang et al., 2025). The mechanisms described are reduction of oxidative stress, abrogation of NF-κB priming, reduction of NLRP3 activation, inhibition of caspase-1 activation, and decreased maturation/release of IL-1β and IL-18 (Zheng et al., 2023). As these events are upstream of GSDMD-mediated pyroptosis, FDBPs could inhibit pyroptotic signalling by downregulating the NLRP3–caspase-1–GSDMD pathway. However, this distinction is important: data demonstrating anti-inflammatory or NLRP3 inhibitory effects do not necessarily indicate direct inhibition of pyroptotic cell death. To strengthen a mechanistic claim that an FDBP directly influences pyroptosis, ideally, studies should demonstrate alterations in GSDMD cleavage (GSDMD-N),

membrane pore formation, or LDH release, besides caspase-1 activity and IL-1β/IL-18 maturation. This paradigm suggests that FDBPs may be potential candidates for nutritional or supplementary approaches to excessive inflammasome-induced inflammation. However, the effect of peptides is dependent on the sequence, dose, bioavailability, cellular environment, and experimental design (Yang et al., 2025).

3. FERROPTOSIS: IRON-DEPENDENT LIPID PEROXIDATION

Ferroptosis, a type of programmed cell death, is defined by the iron-dependent accumulation of lipid peroxides on membranes. In contrast to apoptosis, ferroptosis is predominantly influenced by a metabolic and redox disturbance where the interplay of iron availability, polyunsaturated fatty acid (PUFA) metabolism, and antioxidant levels dictates the regulation or lethality of lipid peroxidation (Liang et al., 2022). At the molecular scale, the mechanism is facilitated by the integration of oxidizable PUFAs into phospholipids, especially via ACSL4 and LPCAT3, followed by both enzymatic and non-enzymatic lipid oxidation. Iron plays a role in this mechanism via the labile iron pool and the production of iron-catalyzed reactive oxygen species, whereas ferritinophagy can augment the reservoir of redox-active iron. Hence, ferroptosis might be perceived as the inability of cellular mechanisms to uphold a secure equilibrium between iron-mediated oxidative stress and the detoxification of lipid peroxides (Xiao et al., 2026)

Iron is an essential mineral for the human organism. Molecules involved in iron metabolism, including transferrin, metal transporter, and iron response element binding protein 2, can induce ferroptosis by regulating intracellular and systemic iron homeostasis. Iron metabolism is a significant determinant of

ferroptotic susceptibility (Ru et al., 2024). Cancer cells show altered iron absorption, storage, utilization, and excretion, with increased transferrin receptor (TFRC)-mediated iron uptake and altered ferritin and ferroportin function. The increase in the pool of labile Fe 2+ can promote oxidative processes and accelerate the production of lipid peroxides. However, iron alone does not suffice to characterize ferroptosis: the cell's ability to store iron, modify lipids, and reduce lipid hydroperoxides can strongly influence the threshold to ferroptosis. This explains why cells with the same total iron content can exhibit vastly different sensitivity to ferroptosis.

A secondary hallmark of ferroptosis is the failure of antioxidant defense systems. The established xc−–GSH–GPX4 route facilitates the importation of cystine via SLC7A11/SLC3A2, promotes the synthesis of glutathione (GSH), and allows glutathione peroxidase 4 (GPX4) to convert phospholipid hydroperoxides into less reactive lipid alcohols (Ponnusamy et al., 2025). Pharmacological blockade of system xc−, depletion of GSH, or direct inhibition of GPX4 thus eliminates a significant ferroptosis regulatory point (Dixon et al., 2015). Resistance to ferroptosis is, however, multifaceted: FSP1–CoQ10, mitochondrial DHODH–CoQ10, GCH1–BH4, and several antioxidant mechanisms can offset the loss of GPX4 function (Ding et al., 2025). Thus, fatal ferroptosis typically signifies the concurrent malfunction of various redox and lipid-protective mechanisms rather than an isolated biochemical anomaly.

These mechanisms are particularly relevant for drug-resistant cancer stem cells (CSCs) and therapy-tolerant persister populations. Cancer stem cells (CSCs) can overcome conventional chemotherapy and radiotherapy due to their better stress adaptability, metabolic flexibility, and stemness-related survival strategies. Crucially, several reports indicate that CSC-

like or therapy-resistant states may be more susceptible to ferroptosis, possibly due to altered iron handling, a high reliance on GPX4-mediated lipid peroxide detoxification, and changes in PUFA metabolism. For example, therapy-resistant persister cells might develop an extreme dependence on GPX4, providing a fundamentally different potential vulnerability than traditional apoptosis-targeted treatments. Nevertheless, cancer stem cells (CSCs) are heterogeneous, and some subpopulations may acquire resistance to ferroptosis via mechanisms such as SLC7A11/GPX4, FSP1/CoQ10, SCD1-mediated lipid reconfiguration or iron sequestration, suggesting that ferroptosis sensitivity should be regarded as a context-dependent feature rather than an intrinsic property of all CSCs (Wang et al., 2026).

FDBPs are emerging as potential ferroptosis modulators. In recent literature, dietary compounds such as flavonoids, phenolics, saponins, and alkaloids have been reported to regulate ferroptosis-related iron metabolism, lipid peroxidation, GSH/GPX4 signaling, NRF2-dependent antioxidant pathways, and other pathways in experimental cancer models. Examples include ginsenosides, quercetin, luteolin, curcumin, resveratrol, epigallocatechin-3-gallate, piperlongumine, and other food-derived molecules described in the literature. Their proposed actions include increasing labile iron, promoting lipid ROS accumulation, suppressing GPX4 or SLC7A11, or altering upstream redox signaling. However, most evidence remains preclinical, and bioavailability, dose, tumor selectivity, pharmacokinetics, and toxicity must be resolved before FDBPs can be considered clinically validated ferroptosis therapeutics (Zhao et al., 2025).

Ferroptosis is a molecular convergence of iron metabolism, PUFA-enriched membrane restructuring, lipid peroxidation, and antioxidant protection. The ability of ferroptosis induction to exploit the vulnerabilities of therapy-

resistant cancer cells and cancer stem cell-like populations provides a powerful rationale to combine it with standard or personalized therapies. Future approaches should target combinations based on biomarkers that simultaneously abrogate GPX4-independent protective pathways, control iron availability, and selectively increase oxidizable lipid substrates with minimal damage to normal tissue (Jin et al., 2025).

4. NECROPTOSIS: PROGRAMMED NECROSIS AND CASPASE-INDEPENDENT DEATH

Necroptosis is a programmed necrotic cell death pathway that does not require caspases and serves as an alternative to apoptosis when apoptotic pathways are blocked or compromised. It is controlled by defined signaling pathways and is characterized by cell swelling, plasma membrane rupture, and release of intracellular danger-associated molecular patterns (DAMPs). It may be induced by death receptors such as TNFR1, pattern recognition receptors such as TLR3/TLR4, and nucleic-acid sensing pathways such as ZBP1. Another critical determinant in pathway selection is caspase-8. Active caspase-8 cleaves and inhibits receptor-interacting kinase RIPK1/RIPK3, whereas absence or inhibition of caspase-8 activity promotes necroptotic signaling. Necroptosis is thus often referred to as a caspase-independent secondary or alternative mode of cell death, but its regulation is very context-dependent (Ai et al., 2024; Meier et al., 2024).

At the molecular scale, the classical TNFR1 pathway is triggered by receptor-associated signaling and, in the presence of necroptosis-permissive conditions, by the formation of a cytosolic RIPK1–RIPK3 signaling complex called the necrosome. Homotypic RHIM connections facilitate the oligomerization of RIPK1/RIPK3 and the activation of RIPK3

kinase. RIPK3 is activated and subsequently phosphorylates the pseudokinase mixed lineage kinase domain-like (MLKL), namely at Thr357 and Ser358 in human MLKL. Phosphorylated MLKL undergoes a structural alteration, oligomerizes, and relocates to the plasma membrane, where its N-terminal four-helix-bundle domain, which interacts with the membrane, compromises membrane integrity. The rupture of the membrane leads to the release of DAMPs, cytokines, and several intracellular constituents, resulting in the inflammatory characteristics of necroptosis. Despite RIPK1 being a key upstream activator in the conventional pathway, RIPK3 may potentially be activated by RIPK1-independent mechanisms involving TLR3/TLR4–TRIF or ZBP1 (Park et al., 2021).

In oncology, necroptosis is important because it can kill tumor cells that have developed resistance to apoptosis and also boost antitumor immunity. The rupture of the membrane releases tumour-associated antigens and DAMPs that can aid in the activation of dendritic cells, antigen presentation, and cross-priming of CD8+ T lymphocytes. This can lead to necroptotic death of tumor cells, which can switch a localized cytotoxic event to an immunological response that can target the remaining malignant cells. However, this immunological effect is context-dependent, where excessive or poorly localized inflammation can lead to tissue damage, and inflammation that favors tumors, meaning therapeutic application of necroptosis relies on tumor classification, immune environment, and pathway condition (Chen et al., 2016; Meier et al., 2024).

Thus, bioactive phytochemicals and FDBPs are considered potential necroptosis modulators. Empirical studies have shown that some natural compounds can influence oxidative stress, death-receptor signaling, RIPK1/RIPK3 activation, or MLKL phosphorylation, which sensitizes cancer cells to regulated necrotic death. Evidence for bona fide necroptotic

mechanisms includes dependence on RIPK3/MLKL, increased MLKL phosphorylation or membrane translocation, and pharmacologic or genetic rescue with path-specific approaches (Gong et al., 2019; Wendlocha et al., 2024).

5. FUNCTIONAL FOOD-DERIVED BIOACTIVE PEPTIDES: PROPERTIES, STRUCTURAL ANALYSIS, NATURAL SOURCES, PRODUCTION, AND CELLULAR UPTAKE

FDBPs are attracting interest as important functional ingredients linking dietary protein intake and physiological modulation. These peptides are normally sequestered in the parent food proteins and can be released by gastrointestinal digestion, fermentation, food aging, or controlled enzymatic hydrolysis. FDBPs may show antioxidant, antihypertensive, antibacterial, anti-inflammatory, antidiabetic, immunomodulatory, and enzyme-inhibitory activities depending on their amino acid sequence and molecular conformation (Elias et al., 2008; Karami and Akbari-Adergani, 2019). Their biological activities are strictly controlled by structure–activity relationships. Molecular weight, length, amino acid composition and sequence, hydrophobicity, net charge, and the presence of specific terminal or aromatic residues can all have a dramatic effect on target interactions and biological activity. Recent research has particularly emphasized the use of short peptides, with ≤10 residues andand a molecular weight below 1300 Da, because of their very small molecular size which could enhance intestinal absorption and interaction with cellular targets (Chen et al., 2025).

Natural sources of FDBPs are a wide range of foods from animal, plant and, microbial origin. It is an important reservoir of milk and dairy proteins, eggs, meat, fish and aquatic resources,

cereals, legumes, soy, peas, rice, faba beans, lupins, and hemp seeds; wheat, oilseeds, such as algae, microalgae, and water lentils; as well as insect-based and microbial protein sources, and by-products from the processing of protein-rich foods (Choręziak et al., 2025). Among all production methods, controlled enzymatic hydrolysis and microbial fermentation are the most popular techniques due to their ability to selectively release encrypted peptide sequences and their suitability for food-processing applications. Proteases such as pepsin, trypsin, chymotrypsin, and food-grade proteases can lead to unique peptide compositions depending on the enzyme specificity, pH, temperature, enzyme-to-substrate ratio, and length of hydrolysis (de Castro et al., 2015). Fermentation provides an alternative biological pathway for microbial proteolytic mechanisms to release peptides and simultaneously modify the dietary matrix. Exploring new ways to enhance hydrolysis efficiency, peptide production, and process scalability, such as high-pressure processing, ultrasound, microwave treatment, pulsed electric fields, and membrane-based continuous reactors (Peres Fabbri et al., 2024).

Dependable peptide structure–activity correlations can only be developed by means of structural analysis. After hydrolysis of proteins, ultrafiltration and chromatographic fractionation may separate the groups of peptides based on molecular size, polarity, hydrophobicity, or charge. Reverse-phase high-performance liquid chromatography (RP-HPLC) is widely used for purification, while liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) allows accurate determination of molecular weight and amino acid sequence (Jiang et al., 2024). Contemporary peptidomics and bioinformatics increase the prediction of bioactive sequences through peptide databases, proteolytic cleavage simulations, molecular docking, and quantitative structure–activity

relationship (QSAR) approaches. Nevertheless, computational prediction remains a discovery and prioritization tool rather than definitive proof of physiological function, as experimentally validated bioavailability and biological activity remain critical (Bo et al., 2021).

The physicochemical properties of FDBPs have significant impact on their stability, bioavailability, and cellular functions. Their interaction with the food matrix and biological membranes is governed by the characteristics, including molecular weight, peptide length, hydrophobicity, net charge, isoelectric point, solubility, conformation, and resistance to gastrointestinal proteolysis (Du et al., 2026). The peptides released upon food digestion need to pass through various physiological barriers to enter the systemic circulation, including low pH of the stomach, proteolytic enzymes, unstirred water layer, intestinal mucus, and the epithelial barrier. The penetration through these barriers might occur through different pathways, namely, (i) passive diffusion, (ii) paracellular route, (iii) carrier-mediated transport, and (iv) endocytosis. Thus, the in vitro efficacy of FDBPs cannot be directly extrapolated to the in vivo situation. Consequently, it is essential to determine their gastrointestinal stability, intestinal permeability, cellular uptake mechanisms, and metabolic fate to fully understand their overall physiological impact (Xu et al., 2024).

The production of FDBPs as a part of functional foods is a complex issue, which requires a structure-based approach, including the choice of protein source, controlled production of the desired peptides, purification, sequence identification, computational analysis, evaluation of gastrointestinal stability, cellular absorption studies, and in vivo confirmation (Tu et al., 2018). In addition, advanced peptidomics in combination with biotechnological and predictive bioinformatics approaches could increase the speed of identification of successful peptide

candidates and improve the repeatability and scalability (Dallas et al., 2015; Lenzi et al., 2026). Moreover, the future work should go beyond the performance in single peptide experiments to establish a connection between the sequence, physicochemical properties, bioavailability, cellular uptake, molecular targets, and physiological outcomes. This framework is necessary to translate the promising food-derived peptide sequences into scientifically validated functional constituents with reproducible biological effects.

6. COMBINATION THERAPIES AND CHEMOSENSITIZATION

Chemosensitization makes cancer cells more sensitive to existing anticancer therapy by simultaneously inhibiting complementary survival and stress response pathways. Chemo-sensitization in cancer treatment refers to the use of an additional drug that increases the sensitivity of cancer cells to a given anticancer drug (Husain & Malafa, 2018). Cisplatin and doxorubicin are among the most common chemotherapeutic drugs that target DNA and cause oxidative stress, but their clinical efficacy is reduced by the ability of cancer cells to maintain antioxidant defense, increased drug efflux, defects in apoptosis pathways, and adaptation to metabolic changes (Barrera et al., 2021). The combination of these drugs with RCD modulators can achieve an additional mechanism of action, connecting chemotherapy-induced stress responses with the inhibition of compensatory processes.

Ferroptosis has emerged as a crucial element in combinatorial approaches. Cisplatin and doxorubicin can induce lipid peroxidation in vulnerable tumor cells, while suppressing the cystine/glutamate antiporter system Xc− (SLC7A11) or disrupting the glutathione–GPX4 pathway can further weaken

redox defenses and enhance ferroptotic injury (Singh et al., 2025). Such combinations are conceptually significant because they not only amplify cytotoxic exposure but also reroute chemotherapy-induced oxidative stress toward an alternative lethal mechanism. Emerging evidence also suggests that combining ferroptosis with chemotherapy, targeted therapy, radiotherapy, or immunotherapy may overcome treatment resistance to some extent, although the degree and nature of the interaction largely depend on the tumor genotype, metabolic state, and microenvironmental context (Zhao et al., 2026).

They may interfere with p53 signaling; they may increase anti-apoptotic proteins, prevent caspase activation, or alter mitochondrial death signaling. The ability to avoid apoptosis is a major obstacle for chemotherapy (Borrero & El-Deiry, 2021). Other options, such as pathways of non-apoptotic regulated cell death, are promising when classical apoptosis is compromised. Ferroptosis, an iron-dependent phospholipid peroxidation, might overcome apoptosis resistance by targeting redox and iron metabolism, particularly the protective SLC7A11–glutathione–GPX4 axis (Catapano et al., 2025; Wang et al., 2026). Similarly, other cell death modalities such as necroptosis, mediated through the RIPK1-RIPK3-MLKL pathway, and pyroptosis, driven by inflammatory caspases and gasdermin pore formation, may act as alternative mechanisms for tumor cell elimination and may also enhance immunogenic signaling in the tumor microenvironment. Importantly, these pathways are interconnected, with apoptosis, ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis showing significant molecular interaction and potential cross-talk with oxidative stress, mitochondrial damage, inflammatory signaling, or immunogenic cell death. This has led to a move toward logical chemosensitization by modulating coupled cell death pathways simultaneously or sequentially, instead of relying solely on apoptosis. However, non-apoptotic cell death should not be

universally considered beneficial; pathway activation can be highly context-dependent, and excessive inflammation or systemic toxicity remain a translational challenge (Wang et al., 2022). To summarize, integrative approaches combining classical cytotoxic stress with targeted interference in tumor-specific survival and antioxidant pathways constitute a promising strategy for overcoming apoptosis-related drug resistance and extending the therapeutic window of cancer therapy. As schematically illustrated in the comprehensive translational framework (Figure 1), harnessing food-derived bioactive peptides via advanced nanomedicine platforms offers a viable paradigm to bypass apoptosis resistance, engage non-apoptotic regulated cell death cascades, and convert localized cancer-cell demise into durable systemic antitumor immunity.

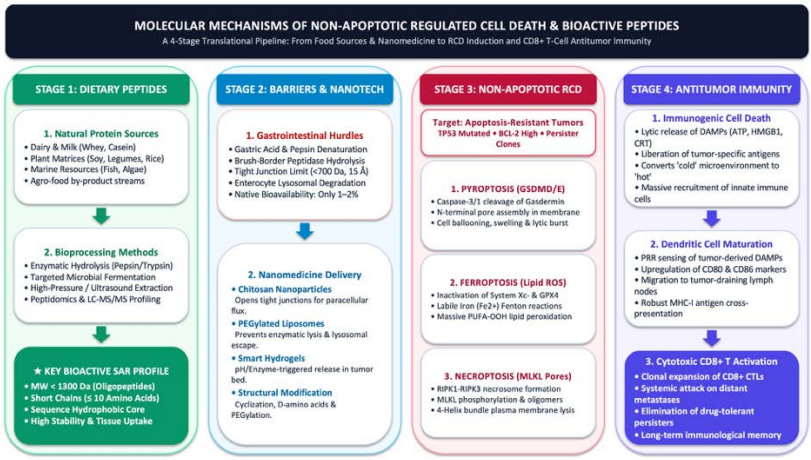


Figure 1. The translational pipeline of food-derived bioactive peptides in cancer therapy. Schematic overview depicting: (1) enzymatic release of low-molecular-weight (<1300 Da) bioactive peptides from dietary protein sources (Chen et al., 2025); (2) overcoming gastrointestinal barriers via advanced nanomedicine platforms (Wang et al., 2024); (3) targeted induction of non-apoptotic regulated cell death (pyroptosis, ferroptosis, and necroptosis) in apoptosis-resistant tumors (Shi et al., 2015; Dixon et al., 2015; Meier et al., 2024); and (4) DAMP-mediated dendritic cell maturation and systemic cytotoxic CD8+ T-cell activation targeting drug-tolerant persister clones (Meier et al., 2024; Russo et al., 2024).

7. BIOTECHNOLOGICAL CHALLENGES, CLINICAL TRANSLATION, AND FUTURE PERSPECTIVES

7.1. Bioavailability, enzymatic degradation, and stability bottlenecks

Although *in vitro* experiments confirm the ability of various bioactive peptides to specifically induce non-apoptotic forms of regulated cell death (pyroptosis, ferroptosis, and necroptosis), there are considerable pharmacokinetic and biopharmaceutical barriers to translating this type of therapy from the laboratory bench to the clinical setting. Compared to intravenous and other invasive routes of drug administration, oral administration is convenient and associated with better patient compliance. However, therapeutic peptides face a number of physiological and chemical/biochemical barriers in the gastrointestinal tract that limit their oral bioavailability. Physiological barriers include limited dissolution of the peptide in the gastrointestinal fluids and its low mucosal permeability, which are caused by the hydrophilicity of the peptide chain and its large molecular weight. On the other hand, chemical and biochemical barriers, such as the acidity of the gastric environment, neutralization of the gastric pH by bicarbonate, and the action of luminal and cellular peptidases, lead to significant acidic hydrolysis and proteolytic inactivation. Thus, the combination of these factors leads to the fact that the oral bioavailability of peptides is inhibited and does not exceed 1-2% (Diao & Meibohm, 2013).

In oncology, although hundreds and thousands of naturally derived bioactive peptides have been demonstrated to possess anticancer and immunomodulatory properties in preclinical studies, the number of bioactive peptides that are candidates for clinical development, as well as those that have

entered the clinical trial stage is limited. One of the key factors suppressing the use of anticancer peptides in clinical practice is their low metabolic stability and oral bioavailability since physiological conditions of the gastrointestinal tract, including gastric acid, neutralizing bicarbonate, and a variety of degradative enzymes, can lead to their inactivation (Quintal-Bojorquez & Segura-Campos, 2021). This situation is corroborated and supported by Chakrabarti and colleagues, who indicated a significant delay in the clinical and practical application of bioactive peptides, which is associated with the lack of knowledge about their stability in the gastrointestinal tract, intestinal absorption, and a limited number of clinical trials confirming their physiologic activity (Chakrabarti et al., 2018). At the cellular, biochemical level, the ingestion of oral peptides, regardless of the route of administration, is subject to a cascade of proteolytic reactions mediated by gastric pepsin, pancreatic endopeptidases, and intestinal brush-border peptidases, which restricts their absorption to di- and tri-peptides. In addition, the absorption of larger oligopeptides is limited by the size of the sieve formed by tight junctions, while penetration through them is only possible for spherical molecules with diameters of up to 16-18 A. At the same time, it becomes difficult for such molecules to penetrate across the epithelium, because the integrity of these junctions decreases with increasing molecular weight of the molecule, which becomes noticeable when its molecular weight exceeds 700 Da (Wang et al., 2019).

7.2. Advanced biotechnological delivery platforms and nanomedicine strategies

Encapsulation in micro- and nanoparticles, such as liposomes, polymeric nanoparticles, and nanoemulsions, is considered the most common approach to achieve oral stability. The main obstacle to the systemic delivery of functional peptides is their intracellular digestion in lysosomes. Overcoming this

challenge can be achieved by creating nanocarriers that are able to escape destruction in lysosomes through the process of lysosomal membrane penetration (Peng et al., 2023). Certain polymers, such as chitosan and its derivatives, can induce reversible tight junction opening, thus enabling the transcellular transfer of bioactive peptides across the epithelial layer (Wang et al., 2024). Smart hydrogels, which can change their conformation under the influence of specific physical factors, are also promising materials for the targeted intracellular delivery of bioactive peptides. Structurally modified smart hydrogels can be used as effective platforms for the controlled release of absorbed bioactive peptides in a quantitative and temporal manner, depending on the target tissue or organ (Wang et al., 2024). Covalent attachment of polyethylene glycol, lipid chains, or carbohydrates to peptide molecules is another approach to increase the resistance of the modified peptides to enzymatic degradation and enhance their metabolic stability. Disulfide bonds can be formed for intramolecular cyclization of a peptide or its derivatives. Additionally, targeted bioactive peptides can be created by substituting amino acids in specific positions and / or methylating the amino group at the N-terminal (Segura-Campos et al., 2011).

8. CONCLUSION

The development of peptide therapeutics originally derived from natural hormones is now focused on designing specific peptides with desired biochemical stability and targets. Recent successes in molecular biology, synthetic peptide technologies, and advanced drug-delivery approaches have significantly improved therapeutic peptide discovery and clinical applications. Peptides are regarded as promising cancer therapeutics because of their small size, high receptor binding

affinity, ease of chemical modification, and reduced immunogenicity (Wang et al., 2022). More than 80 therapeutic peptides have been approved by the FDA and EMA, and over 650 are currently under clinical investigation. The integration of AI-based molecular dynamics simulations and machine learning techniques speeds up the computational prediction of peptide metabolic stability, membrane permeability, and pharmacokinetics before clinical trials. By combining these innovations, next-generation peptides have the potential to overcome challenges in translation from laboratory research to clinical application, thereby enhancing their therapeutic impact in oncology (Zheng et al., 2025). However, the number of clinically approved peptide drugs specifically targeting solid tumors remains quite limited. Computational models can extend beyond existing training data, offering rapid and efficient tools to explore the vast diversity of peptide and protein sequences. Although the widespread clinical use of artificial intelligence is still evolving, algorithmic modeling reduces human bias and is expected to establish next-generation peptide agents as key components in cancer treatment (Nhàn et al., 2023). Progress in peptide-based oncology therapies continues to face complex technical challenges, including peptide purification, structural analysis, water solubility, metabolic stability, targeted delivery, membrane penetration, and precise localized administration. At the same time, recent advances in computational biology and high-throughput peptide screening have greatly accelerated the discovery and design of new peptide drugs. Importantly, understanding the detailed pharmacokinetics and systemic availability of bioactive peptides requires thorough preclinical testing in animal models before moving to human trials (Ansari et al., 2023).

REFERENCES

Ai, Y., Meng, Y., Yan, B., Zhou, Q., & Wang, X. (2024). The biochemical pathways of apoptotic, necroptotic, pyroptotic, and ferroptotic cell death. *Molecular Cell*, 84(1), 170-179. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.11.040

Ansari, M. A., Chauhan, W., Shoaib, S., Alyahya, S. A., Ali, M., Ashraf, H., ... & Al-Suhaimi, E. A. (2023). Emerging therapeutic options in the management of diabetes: recent trends, challenges and future directions: Physiology and Biochemistry. *International Journal of Obesity*, 47(12), 1179-1199. https://doi.org/10.1038/s41366-023-01369-3

Barrera, G., Cucci, M. A., Grattarola, M., Dianzani, C., Muzio, G., & Pizzimenti, S. (2021). Control of oxidative stress in cancer chemoresistance: spotlight on Nrf2 role. Antioxidants, 10(4), 510.

Bidram, M., & Ganjalikhany, M. R. (2024). Bioactive peptides from food science to pharmaceutical industries: Their mechanism of action, potential role in cancer treatment and available resources. *Heliyon*, 10(23). https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e40563

Borrero, L. J. H., & El-Deiry, W. S. (2021). Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1876(1), 188556. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188556

Bo, W., Chen, L., Qin, D., Geng, S., Li, J., Mei, H., ... & Liang, G. (2021). Application of quantitative structure-activity relationship to food-derived peptides: Methods, situations, challenges and prospects. Trends in Food

Science & Technology, 114, 176-188. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.05.031

Broz, P. (2025). Pyroptosis: molecular mechanisms and roles in disease. *Cell Research*, *35*(5), 334-344. https://doi.org/10.1038/s41422-025-01107-6

Catapano, A., Cimmino, F., Petrella, L., Pizzella, A., D'Angelo, M., Ambrosio, K., ... & Mollica, M. P. (2025). Iron metabolism and ferroptosis in health and diseases: The crucial role of mitochondria in metabolically active tissues. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 140, 109888. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2025.109888

Chakrabarti, S., Guha, S., & Majumder, K. (2018). Food-derived bioactive peptides in human health: Challenges and opportunities. *Nutrients*, 10(11), 1738. https://doi.org/10.3390/nu10111738

Chao, Y. Y., Puhach, A., Frieser, D., Arunkumar, M., Lehner, L., Seeholzer, T., ... & Zielinski, C. E. (2023). Human TH17 cells engage gasdermin E pores to release IL-1α on NLRP3 inflammasome activation. *Nature Immunology*, 24(2), 295-308. https://doi.org/10.1038/s41590-022-01386-w

Chen, D., Yu, J., & Zhang, L. (2016). Necroptosis: an alternative cell death program defending against cancer. Biochimica et biophysica acta (BBA)-Reviews on cancer, 1865(2), 228-236. http://dx.doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.03.003

Chen, H., Sun, J., Fang, H., Lin, Y., Wu, H., Lin, D., ... & Liu, X. (2025b). Food-derived bioactive peptides: Health benefits, structure–activity relationships, and translational prospects. Journal of Zhejiang University-SCIENCE B, 26(11), 1037-1058. https://doi.org/10.1631/jzus.B2400106

Chen, C., Xia, P., Gan, Y., Zheng, X., Yang, P., Shi, A., ... & Zhang, D. (2025a). Food-derived bioactive peptides as emerging therapeutic agents: Unlocking novel strategies for colorectal cancer treatment. Pharmacological Research, 217, 107819. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107819

Choręziak, A., Rosiejka, D., Michałowska, J., & Bogdański, P. (2025). Nutritional quality, safety and environmental benefits of alternative protein sources—An overview. *Nutrients*, 17(7), 1148. https://doi.org/10.3390/nu17071148

Conrad, M., Strasser, A., Jost, P. J., Yuan, J., Shao, F., Vandenabeele, P., & Wahida, A. (2026). Cell death in cancer. *Cell*, 189(8), 2322-2356. https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.03.024

Dai, Z., Liu, W. C., Chen, X. Y., Wang, X., Li, J. L., & Zhang, X. (2023). Gasdermin D-mediated pyroptosis: mechanisms, diseases, and inhibitors. *Frontiers in Immunology*, 14, 1178662. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1178662

Dallas, D. C., Guerrero, A., Parker, E. A., Robinson, R. C., Gan, J., German, J. B., ... & Lebrilla, C. B. (2015). Current peptidomics: applications, purification, identification, quantification, and functional analysis. Proteomics, 15(5-6), 1026-1038. https://doi.org/10.1002/pmic.201400310

de Castro, R. J. S., & Sato, H. H. (2015). A response surface approach on optimization of hydrolysis parameters for the production of egg white protein hydrolysates with antioxidant activities. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 4(1), 55-62. https://doi.org/10.1016/j.bcab.2014.07.001

Diao, L., & Meibohm, B. (2013). Pharmacokinetics and pharmacokinetic–pharmacodynamic correlations of therapeutic peptides. *Clinical pharmacokinetics*, 52(10), 855-868. https://doi.org/10.1007/s40262-013-0079-0

Ding, X., Cui, L., Mi, Y., Hu, J., Cai, Z., Tang, Q., ... & Chen, Y. (2025). Ferroptosis in cancer: revealing the multifaceted functions of mitochondria. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 82(1), 277. https://doi.org/10.1007/s00018-025-05812-8

Dixon, S. J., Winter, G. E., Musavi, L. S., Lee, E. D., Snijder, B., Rebsamen, M., ... & Stockwell, B. R. (2015). Human haploid cell genetics reveals roles for lipid metabolism genes in nonapoptotic cell death. *ACS Chemical Biology*, *10*(7), 1604. https://doi.org/10.1021/acschembio.5b00245

Du, H., Zhang, T., Liu, J., Ye, Z., Yu, Z., Zhao, W., & Yu, Y. (2026). Membrane phase separation: an emerging biophysical perspective on food-derived bioactive peptides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 74(32), 24879-24897. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6c07756

Elias, R. J., Kellerby, S. S., & Decker, E. A. (2008). Antioxidant activity of proteins and peptides. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 48(5), 430-441. https://doi.org/10.1080/10408390701425615

Eren, E., & Ozoren, N. (2020). Kaspaz-1: Hücre Ölümü ve Enflamasyonda Bu Önemli Oyuncunun Geçmişi ve Geleceği. Avrupa Biyoloji Dergisi, 79 (1), 51-61. https://izlik.org/JA96CP28RZ

Gao, C., Zhang, L., Ma, J., Zhang, H., Pang, Y., Xue, C., ... & Dong, N. (2025). Exploring food-derived bioactive peptides: efficacy, mechanisms, and clinical implications

in ferroptosis regulation. *Trends in Food Science & Technology*, 160, 105014. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2025.105014

Ghadiri, N., Javidan, M., Sheikhi, S., Taştan, Ö., Parodi, A., Liao, Z., ... & Ganjalıkhani-Hakemi, M. (2024). Bioactive peptides: an alternative therapeutic approach for cancer management. *Frontiers in Immunology*, 15, 1310443. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1310443

Gong, Y., Fan, Z., Luo, G., Yang, C., Huang, Q., Fan, K., ... & Liu, C. (2019). The role of necroptosis in cancer biology and therapy. Molecular cancer, 18(1), 100. https://doi.org/10.1186/s12943-019-1029-8

Hamdi, M., Kilari, B. P., Mudgil, P., Nirmal, N. P., Ojha, S., Ayoub, M. A., ... & Maqsood, S. (2025). Bioactive peptides with potential anticancer properties from various food protein sources: status of recent research, production technologies, and developments. *Critical Reviews in Biotechnology*, 45(5), 1076-1097.

Huang, X., Zhu, C., Liu, J., Ye, J., Lou, J., & Wang, L. (2026). Apoptosis signaling and cancer targeted therapy: from bench to bespoke. Translational Cancer Research, 15(5), 435. https://doi.org/10.21037/tcr-2026-1-0243

Husain, K., & Malafa, M. P. (2018). Role of tocotrienols in chemosensitization of cancer. In Role of nutraceuticals in cancer chemosensitization (pp. 77-97). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812373-7.00004-8

Jiang, Y., Sun, J., Chandrapala, J., Majzoobi, M., Brennan, C., Zeng, X. A., & Sun, B. (2024). Recent progress of food-derived bioactive peptides: Extraction, purification, function, and encapsulation. *Food Frontiers*, 5(3), 1240-1264. https://doi.org/10.1002/fft2.383

Jin, W., Xia, J., Zhang, C., Shi, T., & Shen, Y. (2025). Unlocking ferroptosis to overcome cancer stem cell-mediated treatment failure and immune evasion. *Frontiers in Immunology*, 16, 1708850. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1708850

Karami, Z., & Akbari-Adergani, B. (2019). Bioactive food derived peptides: A review on correlation between structure of bioactive peptides and their functional properties. *Journal of Food Science and Technology*, 56(2), 535-547. https://doi.org/10.1007/s13197-018-3549-4

Kesavardhana, S., Malireddi, R. S., & Kanneganti, T. D. (2020). Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis. *Annual Review of Immunology*, 38(1), 567-595. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-073119-095439

Lei, K., Chen, J., Deng, Y., Peng, Y., Zhai, X., Ren, X., ... & Jiang, C. (2025). Cracking the code of cancer immunotherapy resistance: emerging roles of pyroptosis and necroptosis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 44(1), 308. https://doi.org/10.1186/s13046-025-03569-3

Lenzi, A., De Cristofaro, M., Biagini, D., Ghimenti, S., Di Francesco, F., & Lomonaco, T. (2026). Peptidomics in the spotlight: advanced sample treatment techniques and analytical insights. *Emerging Sample Treatments in Proteomics*, 213-254. https://doi.org/10.1007/978-3-032-21638-0_9

Liang, D., Minikes, A. M., & Jiang, X. (2022). Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling. *Molecular Cell*, 82(12), 2215-2227. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.03.022

Liu, Y., Pan, R., Ouyang, Y., Gu, W., Xiao, T., Yang, H., ... & Chen, P. (2024). Pyroptosis in health and disease: mechanisms, regulation and clinical perspective. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 245.https://doi.org/10.1038/s41392-024-01958-2

Liu, X., Zhang, Z., Ruan, J. et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores. *Nature*, 535, 153–158 (2016). https://doi.org/10.1038/nature18629

Meier, P., Legrand, A. J., Adam, D., & Silke, J. (2024). Immunogenic cell death in cancer: targeting necroptosis to induce antitumour immunity. Nature Reviews Cancer, 24(5), 299-315. https://doi.org/10.1038/s41568-024-00674-x

Moretti, J., Jia, B., Hutchins, Z., Roy, S., Yip, H., Wu, J., ... & Blander, J. M. (2022). Caspase-11 interaction with NLRP3 potentiates the noncanonical activation of the NLRP3 inflammasome. *Nature Immunology*, *23*(5), 705-717. https://doi.org/10.1038/s41590-022-01192-4

Nhàn, N. T. T., Yamada, T., & Yamada, K. H. (2023). Peptide-based agents for cancer treatment: current applications and future directions. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(16), 12931. https://doi.org/10.3390/ijms241612931

Park, M. Y., Ha, S. E., Vetrivel, P., Kim, H. H., Bhosale, P. B., Abusaliya, A., & Kim, G. S. (2021). Differences of key proteins between apoptosis and necroptosis. BioMed Research International, 2021(1), 3420168. https://doi.org/10.1155/2021/3420168

Peng, S., Song, H., Chen, Y., Li, S., & Guan, X. (2023). Oral delivery of food-derived bioactive peptides: Challenges

and strategies. *Food Reviews International*, *39*(8), 5297-5325. https://doi.org/10.1080/87559129.2022.2062772

Peres Fabbri, L., Cavallero, A., Vidotto, F., & Gabriele, M. (2024). Bioactive peptides from fermented foods: Production approaches, sources, and potential health benefits. *Foods*, 13(21), 3369. https://doi.org/10.3390/foods13213369

Pfeffer, C. M., & Singh, A. T. (2018). Apoptosis: a target for anticancer therapy. International Journal of Molecular Sciences, 19(2), 448. https://doi.org/10.3390/ijms19020448

Ponnusamy, V., Randall, D. R., Lee, Z. H., Das, N. K., Zhao, L., Buscher, K., ... & Shah, Y. M. (2025). Labile iron pool dynamics do not drive ferroptosis potentiation in colorectal cancer cells. https://doi.org/10.1101/2025.07.01.662602

Segura-Campos, M., Chel-Guerrero, L., Betancur-Ancona, D., & Hernandez-Escalante, V. M. (2011). Bioavailability of bioactive peptides. *Food Reviews International*, *27*(3), 213-226. https://doi.org/0.1080/87559129.2011.563395

Quintal-Bojorquez, N., & Segura-Campos, M. R. (2021). Bioactive peptides as therapeutic adjuvants for cancer. *Nutrition and Cancer*, 73(8), 1309-1321. https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1813316

Ramos, A., Sadeghi, S., & Tabatabaeian, H. (2021). Battling chemoresistance in cancer: root causes and strategies to uproot them. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9451.https://doi.org/10.3390/ijms22179451

Ru, Q., Li, Y., Chen, L., Wu, Y., Min, J., & Wang, F. (2024). Iron homeostasis and ferroptosis in human diseases: mechanisms and therapeutic prospects. *Signal*

Transduction and Targeted Therapy, 9(1), 271. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01969-z

Russo, M., Chen, M., Mariella, E., Peng, H., Rehman, S. K., Sancho, E., ... & Bardelli, A. (2024). Cancer drug-tolerant persister cells: from biological questions to clinical opportunities. *Nature Reviews Cancer*, 24(10), 694-717. *https://doi.org/10.1038/s41568-024-00737-z*

Shi, J., Gao, W., & Shao, F. (2017). Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death. *Trends in Biochemical Sciences*, 42(4), 245-254. https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.10.004

Shi, J., Zhao, Y., Wang, K., Shi, X., Wang, Y., Huang, H., ... & Shao, F. (2015). Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*, 526(7575), 660-665. https://doi.org/10.1038/nature15514

Singh, M., Arora, H. L., Naik, R., Joshi, S., Sonawane, K., Sharma, N. K., & Sinha, B. K. (2025). Ferroptosis in cancer: mechanism and therapeutic potential. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(8), 3852.

Tu, M., Cheng, S., Lu, W., & Du, M. (2018). Advancement and prospects of bioinformatics analysis for studying bioactive peptides from food-derived protein: Sequence, structure, and functions. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 105, 7-17. https://doi.org/10.1016/j.trac.2018.04.005

Wahida, A., & Conrad, M. (2025). Decoding ferroptosis for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 25(12), 910-924. https://doi.org/10.1038/s41568-025-00864-1

Wang, B., Xie, N., & Li, B. (2019). Influence of peptide characteristics on their stability, intestinal transport, and

in vitro bioavailability: A review. *Journal of food biochemistry*, 43(1), e12571. https://doi.org/10.1111/jfbc.12571

Wang, J., Guo, D., Jiang, S., Wu, W., & Gao, X. (2026). Targeting ferroptosis in cancer: From mechanistic insights to therapeutic approaches. *Molecular Biomedicine*, *7*(1), 20. https://doi.org/10.1186/s43556-026-00416-5

Wang, L., Wang, N., Zhang, W., Cheng, X., Yan, Z., Shao, G., ... & Fu, C. (2022). Therapeutic peptides: current applications and future directions. *Signal transduction and targeted therapy*, *7*(1), 48. https://doi.org/10.1038/s41392-022-00904-4

Wang, X., Hua, P., He, C., & Chen, M. (2022). Non-apoptotic cell death-based cancer therapy: Molecular mechanism, pharmacological modulators, and nanomedicine. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 12(9), 3567-3593. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.03.020

Wang, X., Yang, Z., Zhang, W., Xing, L., Luo, R., & Cao, S. (2024). Obstacles, research progress, and prospects of oral delivery of bioactive peptides: a comprehensive review. *Frontiers in Nutrition*, *11*, 1496706. https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1496706

Wendlocha, D., Kubina, R., Krzykawski, K., & Mielczarek-Palacz, A. (2024). Selected flavonols targeting cell death pathways in cancer therapy: the latest achievements in research on apoptosis, autophagy, necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis. *Nutrients*, 16(8), 1201. https://doi.org/10.3390/nu16081201

Xiao, D., Ye, L., Jiang, T., Liu, M., & Zhou, Y. (2026). Ferroptosis: Newly emerged regulator for human disease.

MedComm, 7(9), e70921.https://doi.org/10.1002/mco2.70921

Xu, C., Liu, Y., Li, K., Zhang, J., Wei, B., & Wang, H. (2024). Absorption of food-derived peptides: Mechanisms, influencing factors, and enhancement strategies. *Food Research International*, 197, 115190. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.115190

Yang, B., Qi, Z., Armas Diaz, Y., Cassotta, M., Grosso, G., Cianciosi, D., ... & Giampieri, F. (2025). Pyroptosis: A novel therapeutic target for bioactive compounds in human disease treatment? a narrative review. *Nutrients*, 17(3), 461. https://doi.org/10.3390/nu17030461

Zafar, A., Khatoon, S., Khan, M. J., Abu, J., & Naeem, A. (2025). Advancements and limitations in traditional anti-cancer therapies: a comprehensive review of surgery, chemotherapy, radiation therapy, and hormonal therapy. Discover Oncology, 16(1), 607. https://doi.org/10.1007/s12672-025-02198-8

Zhang, Z., Zhang, Y., Zhang, M., Yu, C., Yang, P., Xu, M., ... & Zhang, D. (2025). Food-derived peptides as novel therapeutic strategies for NLRP3 inflammasome-related diseases: a systematic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 65(8), 1433-1464. https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2294164

Zhao, H. X., Gao, X., Xie, R., & Zhao, M. (2026). Modulation of ferroptosis bridges radiotherapy and immunotherapy to improve cancer treatment outcomes. *Cancer Letters*, 218808. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2026.218808

Zhao, J. W., Zhao, W. Y., & Yu, Z. (2025). Food-derived compounds targeting ferroptosis for cancer therapy: from

effects to mechanisms. *Frontiers in Oncology*, 15, 1568391. https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1568391

Zheng, X., Wan, J., & Tan, G. (2023). The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in diabetic retinopathy. *Frontiers in Immunology*, *14*, 1151185. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1151185

Zheng, B., Wang, X., Guo, M., & Tzeng, C. M. (2025). Therapeutic peptides: recent advances in discovery, synthesis, and clinical translation. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(11), 5131. https://doi.org/10.3390/ijms26115131

TEMEL KANSER ARAŞTIRMALARINDA YEŞİL NANOYAPILAR: MEKANİZMALAR VE TERAPÖTİK YAKLAŞIMLAR

Ekrem BÖLÜKBAŞI[1]

1. GİRİŞ

Kanser, genetik ve epigenetik değişikliklerin bir sonucu olarak hücre döngüsü ve apoptoz dengesini bozar; moleküler düzeyde proto-onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve sinyal yolaklarının disregülasyonu, tümör büyümesini ve metastazı tetikler. Yeşil nanosentez ve nanoteknoloji, biyomedikal araştırmalarda bu moleküler süreçleri hedefleyerek hem tedavi etkinliğini artıran hem de toksisiteyi azaltan yeni stratejiler sunar. Bitkisel ve biyolojik kaynaklı nanopartiküller, hem çevresel sürdürülebilirlik hem de yüksek biyouyumluluk açısından modern kanser araştırmalarında kritik bir rol oynar (El-Seedi vd., 2024; Osman vd., 2024).

1.1. Kanserin Moleküler Temelleri

Kanser, hücre proliferasyonu ve apoptoz arasındaki dengeyi bozan genetik ve epigenetik değişikliklerin bir sonucu olarak tanımlanır. Hücre döngüsünün kontrol noktalarında görev alan genlerin özellikle proto-onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA onarım genlerinin mutasyonlara uğraması, hücresel kontrol mekanizmalarının bozulmasına yol açar (Bölükbaşı & Ata, 2025). Bu mutasyonlar sonucunda hücreler, normal doku organizasyonuna uymadan çoğalır ve malign fenotip kazanır.

[1] Doç. Dr., Amasya Üniversitesi, Suluova Meslek Yüksekokulu, Çevre Koruma Teknolojileri, ORCID: 0000-0003-3828-1226.

Moleküler düzeyde, kanserin gelişiminde sinyal iletim yolakları önemli rol oynar. Özellikle PI3K/AKT/mTOR, RAS/RAF/MEK/ERK ve p53 gibi yolakların disregülasyonu, hücrelerin büyüme avantajı elde etmesine neden olur. Bu yolaklar, aynı zamanda hücrenin enerji metabolizmasını, apoptoz yanıtını ve oksidatif stres toleransını da belirler. Son yıllarda, bu sinyal ağlarının nanoteknolojik yöntemlerle hedeflenmesi, kanser tedavisinde yenilikçi bir yaklaşım olarak öne çıkmıştır (Yao vd., 2020).

Ayrıca, tümör mikroçevresi (TME) kavramı kanserin moleküler temelini anlamada kritik bir boyut sunmaktadır. TME; stromal hücreler, immün hücreler, fibroblastlar, vasküler ağ ve ekstrasellüler matriks bileşenlerinden oluşur. Bu yapı, tümör hücrelerinin büyüme, invazyon ve metastaz kapasitesini doğrudan etkiler. Günümüzde, yeşil nanosentezle üretilmiş biyouyumlu nanoparçacıkların TME içerisindeki hedefleme potansiyeli, klasik tedavilere göre daha yüksek spesifiklik sağlamaktadır (Yao vd., 2020; Osman vd., 2024).

1.2. Nanoteknolojinin Biyomedikal Alandaki Evrimi

Nanoteknoloji, maddeyi 1-100 nanometre aralığında kontrol etme ve işleme bilimi olarak tanımlanır. İlk kez Feynman'ın 1959'daki "There's Plenty of Room at the Bottom" konferansında ortaya koyduğu kavramsal temel, günümüzde biyomedikal uygulamaların merkezine yerleşmiştir (Feynman, 1959; Subhan vd., 2021). Nano-ölçekli materyaller, yüzey alan/hacim oranlarının yüksekliği sayesinde benzersiz fiziksel ve kimyasal özellikler sergiler. Bu özellikler, ilaç taşıma sistemleri, biyosensörler, görüntüleme ajanları ve kanser tedavisinde yüksek etkinlik sağlar.

Biyomedikal nanoteknoloji, özellikle 2000'li yıllardan itibaren "akıllı sistemler" paradigmasıyla evrim geçirmiştir. Bu dönemde geliştirilen hedefe yönelik ilaç taşıyıcılar ve stimuli-

duyarlı nanopartiküller, kanser hücrelerinin spesifik olarak hedeflenmesine olanak tanımıştır. Aynı zamanda, nanoteknolojik sistemlerin farmakokinetik ve biyoyararlanım avantajları, geleneksel kemoterapötik ajanların toksisitesini azaltmada çığır açıcı olmuştur (Sahay vd., 2011; Gregoriadis, 2016).

Günümüzde, nanoteknolojinin biyomedikal alandaki yönelimi sürdürülebilirlik ve biyouyumluluk üzerine odaklanmıştır. Bu bağlamda, yeşil nanosentez yaklaşımları; bitkisel ekstraktlar, mikroorganizmalar ve biyopolimerler gibi doğal kaynakları kullanarak toksik kimyasallardan arındırılmış nanoparçacık üretimini mümkün kılar. Böylece hem çevresel yük azalmakta hem de insan sağlığı açısından güvenli biyomalzemeler geliştirilmektedir (El-Seedi vd., 2024; Osman vd., 2024).

1.3. Yeşil Sentez ve Sürdürülebilir Nanoteknoloji Yaklaşımları

Yeşil sentez, çevre dostu, toksik olmayan ve enerji açısından verimli yöntemlerle nanoparçacık üretimini amaçlayan bir teknolojik disiplindir. Klasik kimyasal sentez yöntemlerinde kullanılan indirgeme ajanları ve organik çözücüler çevresel risk oluştururken, yeşil sentez yöntemleri doğal biyoaktif bileşiklerden yararlanarak bu riski minimize eder. Bu yaklaşım, hem "yeşil kimya" prensipleriyle uyumlu hem de ekonomik açıdan sürdürülebilirdir (El-Seedi vd., 2024).

Yeşil nanosentez süreçlerinde, biyolojik sistemler indirgeme, kaplama ve stabilizasyon işlevlerini aynı anda gerçekleştirebilir. Örneğin bitki özlerinde bulunan fenolik bileşikler, flavonoidler ve terpenoidler, metal iyonlarını nanoparçacıklara dönüştürmede etkin rol oynar. Mikroorganizmalar (örneğin bakteriler ve mantarlar) ise enzimatik süreçlerle kontrollü partikül büyümesini sağlar. Bu mekanizmalar sayesinde, elde edilen nanoyapılar hem homojen

hem de biyolojik olarak işlevseldir (Klaus-Joerger vd., 2001; Ahmad vd., 2003).

Sürdürülebilir nanoteknoloji vizyonu, yalnızca üretim sürecinin değil, yaşam döngüsünün tamamının çevresel etkisini göz önüne alır. Geri dönüştürülebilir malzemelerin kullanımı, enerji tüketiminin azaltılması ve toksik atıkların engellenmesi, bu vizyonun temel bileşenleridir. Kanser araştırmalarında yeşil nanosentez uygulamaları, sürdürülebilir üretim ile biyolojik etkinliği birleştirerek hem bilimsel hem de ekolojik açıdan çift yönlü fayda sağlamaktadır (Kharat vd., 2017; Kumar vd., 2021).

1.4. Biyosentez Kavramı ve Çevresel Etkiler

Biyosentez, canlı organizmaların veya biyolojik bileşenlerin kimyasal sentez süreçlerinde aktif olarak kullanılmasıdır. Bu yaklaşım, metal nanoparçacıkların üretiminde doğal indirgeme kapasitesi yüksek sistemlerin (örneğin bitkiler veya mikroorganizmalar) tercih edilmesiyle uygulanır. Bitki ekstraktları, içerdiği çeşitli sekonder metabolitler sayesinde hem indirgeme ajanı hem de stabilizatör olarak görev yapar. Böylece, çevreye zararlı solventler veya yüksek sıcaklık gerektiren koşullar ortadan kaldırılır (Osman vd., 2024; American Chemical Society, 2025).

Biyosentez yöntemlerinin çevresel etkileri, kimyasal yöntemlerle kıyaslandığında oldukça düşüktür. Bu teknikler, yeşil kimya prensipleri kapsamında; düşük enerji tüketimi, atık azaltımı, biyolojik olarak parçalanabilir ürünler ve toksik yan ürünlerin ortadan kaldırılması gibi avantajlar sunar. Ayrıca, biyosentezli nanopartiküller genellikle daha yüksek biyouyumluluk gösterir ve canlı sistemlerde toksik birikim yapma olasılığı düşüktür (Kharat vd., 2017; Kumar vd., 2025).

Ekolojik açıdan, biyosentez yaklaşımı döngüsel ekonomi modeline katkı sunar. Tarımsal atıklar, bitkisel artıklar veya mikrobiyal kültürler gibi yenilenebilir kaynakların kullanımı,

çevresel yükü azaltırken aynı zamanda ekonomik değer yaratır. Bu durum, özellikle kanser araştırmalarında kullanılan nanomateryallerin "yeşil dönüşüm" anlayışıyla üretilmesini sağlayarak hem bilime hem doğaya hizmet eden bir paradigma oluşturur (Kamle vd., 2020; Britannica, 2026).

2. YEŞİL NANOSENTEZİN TEMELLERİ

Yeşil nanosentez, bitkiler, mikroorganizmalar ve biyopolimerler gibi biyolojik kaynakların kullanımıyla nanoparçacık üretimini mümkün kılar; bu yöntem, kimyasal sentezlere kıyasla çevre dostu, enerji verimli ve toksik olmayan bir süreçtir. Nanoparçacıkların sentez mekanizmaları, indirgeme, çekirdeklenme ve stabilizasyon aşamalarını içerir. Karakterizasyon teknikleri ve toksikolojik değerlendirmeler sayesinde, bu biyouyumlu nanoyapılar hem laboratuvar hem de klinik araştırmalar için güvenli ve etkin hale getirilir.

2.1. Biyolojik Kaynaklar: Bitkiler, Mikroorganizmalar ve Polimerler

Yeşil nanosentez yaklaşımları, kimyasal sentez süreçlerinde kullanılan zararlı bileşenleri ortadan kaldırmak amacıyla biyolojik sistemlerin indirgeme ve kaplama kapasitesinden yararlanır. Bitkiler, mikroorganizmalar ve biyopolimerler bu alanda öne çıkan başlıca biyolojik kaynaklardır. Bitkilerden elde edilen özler, içerdiği flavonoidler, fenolik asitler, alkaloidler ve terpenoidler gibi doğal indirgeme ajanları sayesinde metal iyonlarının nanoparçacıklara dönüştürülmesinde kritik rol oynar (El-Seedi vd., 2024; Osman vd., 2024). Bu yöntem, genellikle "fitosentez" olarak adlandırılır ve hızlı, ekonomik ve çevre dostu bir üretim süreci sağlar.

Mikroorganizmalar (özellikle bakteriler, mantarlar ve algler), metabolik aktiviteleri aracılığıyla nanoparçacık sentezinde biyokatalizör görevi görürler. Örneğin, Pseudomonas stutzeri, Fusarium oxysporum veya Chlorella vulgaris gibi türler, metal iyonlarını hücre içi veya hücre dışı olarak nanoparçacıklara dönüştürebilir. Bu biyosentetik sistemler, partikül boyutu ve morfolojisinin hassas kontrolünü mümkün kılar, bu da biyomedikal uygulamalarda tutarlılığı artırır. Ayrıca, mikrobiyal sentezde düşük sıcaklık ve basınç koşulları yeterli olduğundan, enerji tüketimi minimum seviyede tutulur (Klaus-Joerger vd., 2001; Ahmad vd., 2003).

Biyopolimerler (örneğin kitin, kitosan, aljinat ve selüloz türevleri) ise hem yeşil sentez ortamı hem de kaplama ajanı olarak görev yapabilir. Bu doğal polimerler, nanoparçacık yüzeyinin stabilizasyonunu sağlayarak aglomerasyonu önler ve biyouyumluluğu artırır. Aynı zamanda, ilaç taşıma sistemlerinde kontrollü salım özellikleri kazandırır. Dolayısıyla, bitkisel, mikrobiyal ve polimerik sistemlerin kombinasyonu, yeşil nanosentezde çok yönlü ve ölçeklenebilir bir üretim stratejisi sunar (Zhao vd., 2016; Ahmad & Nollet, 2021).

2.2. Yeşil Sentez Mekanizmaları

Yeşil nanosentez mekanizmaları genel olarak indirgeme (reduction), çekirdeklenme (nucleation) ve stabilizasyon (capping) olmak üzere üç ana aşamada gerçekleşir. Bitkisel özlerde bulunan fitokimyasallar, metal iyonlarını indirgerken aynı zamanda nanoparçacık yüzeyine bağlanarak stabil bir yapı oluşturur. Bu süreçte kullanılan biyomoleküller (örneğin polifenoller, proteinler ve karbonil grupları) elektron donörü olarak görev yapar (El-Seedi vd., 2024). Böylece, kimyasal indirgeme ajanlarına olan ihtiyaç ortadan kalkar ve toksik yan ürünler oluşmaz.

Mikrobiyal sentezde ise mekanizma daha karmaşıktır. Bakteri ve mantar hücreleri, metal iyonlarını hücre yüzeyinde adsorbe eder veya hücre içine alır. Hücre içi sentezde, enzimatik reaksiyonlar metal iyonlarının nanoparçacıklara dönüşümünü katalizler. Bu süreçte nitreredüktaz, hidrojenaz ve oksidoredüktaz gibi enzimler önemli rol oynar. Hücre dışı sentezde ise metabolitler (örneğin organik asitler ve enzimatik ürünler) metal iyonlarını indirger ve partikül oluşumu başlatır. Bu biyolojik kontrol mekanizması, partikül boyutu dağılımını daraltarak daha homojen nanoyapıların elde edilmesini sağlar (Klaus-Joerger vd., 2001; Ahmad vd., 2003).

Sentez sürecinde pH, sıcaklık, reaksiyon süresi ve biyolojik ajan konsantrasyonu gibi parametreler, nanoparçacıkların morfolojik özelliklerini belirler. Örneğin düşük pH değerleri daha küçük ve küresel partiküllerin oluşumuna yol açarken, yüksek pH değerleri düzensiz yapılara neden olabilir. Bu nedenle, yeşil nanosentez optimizasyonu, hem biyokimyasal hem de fiziksel parametrelerin dengelenmesini gerektirir. Bu tür kontrollü sentezler, özellikle kanser hücreleri üzerinde hedefe yönelik etkinliği yüksek nanotaşıyıcıların geliştirilmesinde büyük önem taşır (Shende vd., 2018; Osman vd., 2024).

2.3. Karakterizasyon Teknikleri

Yeşil nanosentezle üretilen nanoyapıların fiziksel, kimyasal ve morfolojik özelliklerinin belirlenmesi için çeşitli karakterizasyon teknikleri kullanılır. Bu teknikler, nanoparçacıkların boyutu, şekli, kristal yapısı, yüzey kimyası ve optik özelliklerini ortaya koyar. En yaygın kullanılan yöntemlerden biri UV-Vis spektroskopisidir; bu yöntem, yüzey plazmon rezonansı (SPR) piki aracılığıyla nanoparçacıkların oluşumunu ve stabilitesini doğrular. Ayrıca, Fourier Transform Infrared (FTIR) spektroskopisi, yüzeyde bulunan fonksiyonel

grupların ve biyomoleküllerin bağlanma özelliklerini analiz eder (El-Seedi vd., 2024; Bölükbaşı & Ata, 2025).

Nanoparçacık morfolojisi ve boyut dağılımı için Transmission Electron Microscopy (TEM) ve Scanning Electron Microscopy (SEM) yöntemleri kullanılır. Bu teknikler, partikül şeklinin (örneğin küresel, çubuksu veya çokyüzlü) belirlenmesine olanak tanır. X-Ray Diffraction (XRD) analizi ise kristal yapıyı ve kristalit boyutunu belirlerken, Dynamic Light Scattering (DLS) yöntemi partikül büyüklük dağılımını ve zeta potansiyelini ölçer. Zeta potansiyel değeri, nanoparçacık stabilitesinin en önemli göstergelerinden biridir; yüksek mutlak zeta potansiyeli, güçlü elektrostatik itme nedeniyle partikül kararlılığını artırır (Binnig & Rohrer, 1982; Osman vd., 2024).

Son yıllarda, Raman spektroskopisi, XPS (X-ray Photoelectron Spectroscopy) ve Atomic Force Microscopy (AFM) gibi ileri analiz yöntemleri de yeşil nanosentez çalışmalarına entegre edilmiştir. Bu çoklu analiz yaklaşımı, nanoparçacıkların kimyasal bileşimini, oksidasyon durumlarını ve yüzey topografyasını yüksek çözünürlükte incelemeyi mümkün kılar. Böylece, biyolojik kaynaklardan türetilen nanoyapıların hem yapısal hem de fonksiyonel karakterizasyonu tam anlamıyla sağlanır (Binnig vd., 1986; Subhan vd., 2021).

2.4. Yeşil Sentezde Toksikoloji ve Güvenlik

Nanoteknolojik materyallerin biyomedikal uygulamalarda kullanılabilmesi için toksikolojik güvenlik büyük önem taşır. Yeşil nanosentez, toksik kimyasalların kullanılmadığı üretim süreçleri sayesinde genellikle daha yüksek biyouyumluluk sunar. Bununla birlikte, nanoparçacıkların boyut, yüzey yükü, bileşim ve agregasyon eğilimi gibi faktörleri, hücresel düzeyde farklı toksikolojik yanıtlar oluşturabilir (Kumar vd., 2025). Bu nedenle, her yeni yeşil nanosentez ürünü, hem in vitro hem de in

vivo sistemlerde güvenlik açısından titizlikle değerlendirilmelidir.

Toksisite değerlendirmelerinde sıklıkla MTT, LDH sızıntısı, ROS üretimi, DNA hasarı testleri ve hemolitik analizler gibi biyokimyasal testler uygulanır. Bu testler, hücre canlılığı, oksidatif stres düzeyi ve genomik bütünlüğün korunup korunmadığını ortaya koyar. Ayrıca, zebra balığı embriyosu ve fare modeli gibi hayvan temelli test sistemleri, biyouyumluluk ve biyodağılım açısından kritik öneme sahiptir. Bu değerlendirmeler, özellikle kanser araştırmalarında kullanılan nanoparçacıkların terapötik doz aralıklarını belirlemede yol göstericidir (Ata vd., 2024; Kumar vd., 2025).

Son olarak, yeşil nanosentezli materyallerin toksikolojik değerlendirmesi yalnızca biyolojik güvenlikle sınırlı değildir; aynı zamanda çevresel güvenliği de kapsar. Üretim atıklarının geri dönüştürülmesi, su kaynaklarının korunması ve biyobozunur materyal kullanımının teşviki, sürdürülebilir üretim anlayışının parçasıdır. Bu kapsamda geliştirilen çevre dostu nanosistemler, yalnızca tıbbi etkinlik açısından değil, aynı zamanda ekolojik etik açısından da modern bilimin yönünü belirlemektedir (Kah vd., 2013; Kumar vd., 2021).

3. NANOYAPILARIN KANSER ARAŞTIRMALARINDAKİ ROLÜ

Nanopartiküller, kanser hücrelerine spesifik olarak alınarak hücresel hedefleme ve ilaç taşıma görevlerini yerine getirir. Aktif ve pasif hedefleme stratejileri, tümör mikroçevresine yönelik seçiciliği artırır. Fotodinamik, fototermal ve gen/RNA tabanlı terapilerde nanoyapılar, hem tek başına hem de kombinasyon tedavilerinde antikanser etkiyi güçlendirir, multidrug resistance problemlerini azaltır ve sağlıklı dokuları korur.

3.1. Hücresel Alım ve Hedefleme Mekanizmaları

Nanopartiküllerin kanser hücrelerine alınma mekanizması, onların biyolojik etkinliğini belirleyen temel süreçlerden biridir. Hücresel alım çoğunlukla endositoz yoluyla gerçekleşir; bu, hücre zarının nanoparçacıkları içeri alarak endozomal veziküller içinde tutmasıyla karakterizedir (Sahay vd., 2011). Endositozun tipi (örneğin klatrin aracılı, caveolae aracılı veya makropinositoz) partikülün boyutuna, yüzey yüküne ve yüzey kimyasına bağlı olarak değişir. Kanser hücreleri genellikle artmış metabolik aktiviteye ve geçirgenliğe sahip olduklarından, nanoparçacıkların seçici bir şekilde bu hücreler tarafından alınma olasılığı yüksektir. Bu özellik, EPR (Enhanced Permeability and Retention) etkisi olarak bilinir ve pasif hedefleme stratejilerinin temelini oluşturur.

Aktif hedefleme yaklaşımı ise nanoparçacık yüzeyine eklenen ligand, antikor, peptid veya aptamer gibi biyomoleküller sayesinde gerçekleştirilir. Bu ligantlar, kanser hücrelerinde aşırı eksprese edilen spesifik reseptörlerle etkileşerek seçici bir bağlanma sağlar. Örneğin, folat reseptörü, transferrin reseptörü veya HER2 gibi proteinler, aktif hedeflemede sıkça kullanılır (Yao vd., 2020; Zhang vd., 2021). Böylece, terapötik ajanlar doğrudan tümör bölgesine yönlendirilir ve sağlıklı dokuların maruziyeti minimize edilir. Bu tür sistemler, özellikle yeşil nanosentezle elde edilen metal oksit veya altın nanoparçacıklarının yüzeyine biyolojik ligandların entegre edilmesiyle daha güvenli hale getirilebilir.

Bununla birlikte, nanoparçacıkların hücre içine girdikten sonraki kaderi de en az alım mekanizması kadar önemlidir. Endozomal kaçış, lizozomal degradasyonun önlenmesi ve sitoplazmik hedefleme gibi faktörler, etkin bir ilaç teslimi için kritik öneme sahiptir. Yeşil sentezli nanoparçacıklar, biyolojik kökenli yüzey kaplamaları sayesinde genellikle daha iyi membran

etkileşimi ve endozomal kaçış kabiliyeti gösterir. Bu da onların kanser hücrelerinde daha yüksek sitotoksik etki ve gen taşıma verimi sağlamasına katkıda bulunur (Sahay vd., 2011; Zhang vd., 2021).

3.2. Hedefe Yönelik İlaç Taşıma Sistemleri

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu sistemik toksisite ve düşük biyoyararlanım gibi sınırlamalara sahiptir. Nanoteknoloji, bu sorunlara çözüm sunan hedefe yönelik ilaç taşıma sistemleri geliştirilmesini mümkün kılmıştır. Bu sistemlerde nanotaşıyıcılar, terapötik ajanları biyolojik bariyerlerden koruyarak kontrollü salım sağlar. Özellikle polimerik nanopartiküller, liposomlar, dendrimerler, altın ve gümüş nanoparçacıklar, ilaç taşıyıcı sistemlerin temel yapıtaşlarını oluşturur (Gregoriadis, 2016; Yao vd., 2020). Yeşil nanosentez yöntemiyle elde edilen bu yapılar, toksik çözücülerin kullanılmadığı için daha biyouyumlu ve güvenlidir.

Hedefe yönelik nanotaşıyıcılar genellikle iki stratejiye dayanır: pasif ve aktif hedefleme. Pasif hedefleme, tümör dokularındaki EPR etkisinden yararlanırken; aktif hedefleme, nanoparçacıklara eklenen biyomoleküler ligandlar sayesinde spesifik tümör hücrelerinin seçici olarak tanınmasını sağlar. Örneğin, folat fonksiyonelleştirilmiş AuNP'ler veya trastuzumab ile kaplanmış nanolipozomlar, meme kanseri hücrelerine seçici bağlanma yeteneği göstermektedir. Bu stratejiler, ilacın tümör dokusunda birikimini artırırken sistemik yan etkileri azaltır (Yao vd., 2020).

Ayrıca, akıllı nanotaşıyıcılar çevresel uyaranlara (pH, sıcaklık, redoks durumu, enzim aktivitesi vb.) yanıt vererek kontrollü salım sağlar. Tümör mikroçevresi genellikle asidiktir ve yüksek glutatyon düzeyine sahiptir; bu özellik, pH-duyarlı veya redoks-reaktif nanoparçacıklar için ideal bir hedef ortam sunar. Yeşil nanosentezle üretilen biyopolimer kaplı sistemler, bu tür

akıllı salım davranışlarını gösterebilir. Böylece ilaç, yalnızca hedef bölgede aktif hale gelerek tedavi etkinliğini maksimize eder ve toksisiteyi azaltır (Ahmad & Nollet, 2021; Yao vd., 2020).

3.3. Fotodinamik ve Fototermal Terapiler

Fotodinamik (PDT) ve fototermal terapi (PTT), kanser tedavisinde invaziv olmayan ve seçici etki gösteren iki önemli nanoteknolojik yaklaşımdır. PDT, fotosensitizer moleküllerin ışıkla aktive edilerek reaktif oksijen türleri (ROS) üretmesi esasına dayanır. ROS'lar hücre membranında, mitokondride ve nükleik asitte hasar oluşturarak kanser hücre ölümünü tetikler (Abdellatif vd., 2022; Salvi, 2024). Yeşil nanosentezle elde edilen metal oksit nanoparçacıkları (örneğin TiO_2, ZnO) ve karbon tabanlı yapılar (örneğin grafen oksit, karbon noktaları) fotosensitizer olarak kullanılabilir. Bu yapıların biyolojik kaynaklardan türetilmesi, fotokimyasal stabilite ve biyouyumluluğu artırır.

Fototermal terapi (PTT) ise uygun dalga boyundaki ışığın nanoparçacıklar tarafından emilmesi sonucu lokal ısınma oluşturur. Bu ısı, tümör hücrelerinin seçici olarak öldürülmesine yol açar. Altın ve gümüş nanoparçacıkları, yüzey plazmon rezonansı (SPR) özellikleri sayesinde PTT'de en çok kullanılan malzemelerdir. Yeşil nanosentez yöntemleriyle üretilen bu partiküller, yüzeyinde bitkisel bileşenlerin doğal kaplama etkisiyle hem stabil hem de toksik olmayan özellikler sergiler. Böylece, kanserli dokular üzerinde yüksek fototermal verimlilik elde edilirken sağlıklı hücreler korunur (Abdellatif vd., 2022; Salvi, 2024).

Son yıllarda, kombine PDT/PTT sistemleri geliştirilmektedir. Bu sistemlerde, aynı nanoparçacık hem ROS üretme kapasitesine hem de fototermal enerji dönüşümüne sahip olacak şekilde tasarlanır. Örneğin, klorofil-türevli biyoaktif bileşiklerle fonksiyonelleştirilmiş altın nanoparçacıkları, hem

oksidatif stres hem de termal stres yoluyla çift mekanizmalı antikanser etki gösterir (Salvi, 2024; Abdellatif vd., 2022). Bu yaklaşım, yeşil nanoteknolojinin doğadan ilham alan, çok işlevli ve hedefe duyarlı tedavi platformları geliştirmede ne kadar güçlü bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

3.4. Gen ve RNA Tabanlı Tedavilerde Nanoteknoloji

Son yıllarda genetik düzeyde hedeflenmiş tedavi yaklaşımları, kanser biyolojisinde yeni bir paradigma yaratmıştır. Ancak gen ve RNA temelli terapötiklerin hücre içine taşınması, en büyük zorluklardan biridir. Bu moleküller kolayca bozunabilir, immün yanıt oluşturabilir ve biyolojik bariyerleri geçemez. İşte bu noktada nanoteknoloji, güvenli ve etkin gen taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesinde devreye girer. Yeşil nanosentezle elde edilen nanoparçacıklar, biyopolimer kaplamaları sayesinde nükleik asitleri koruyabilir ve hedef hücrelere iletimini kolaylaştırabilir (Wang vd., 2020; Wang vd., 2022).

siRNA, miRNA, CRISPR/Cas9 ve antisens oligonükleotidler, nanotaşıyıcı sistemlerle birlikte kullanıldığında hedef genlerin susturulması veya düzenlenmesi sağlanabilir. Örneğin, siRNA ile birlikte yeşil sentezli altın nanoparçacıklarının kullanımı, meme kanseri hücrelerinde Bcl-2 geninin baskılanmasını başarıyla gerçekleştirmiştir. Benzer şekilde, kitosan kaplı gümüş nanoparçacıkları CRISPR/Cas9 sistemlerinin hücreye alımını artırarak genom düzenleme etkinliğini yükseltmiştir. Bu tür uygulamalar, klasik gen terapisi yaklaşımlarına kıyasla daha düşük immünojenite ve daha yüksek hedefleme doğruluğu sunar (Wang vd., 2020; Ibrahim, 2021).

Ayrıca, yeşil nanosentez yöntemlerinin kullanımı, gen taşıyıcı sistemlerin toksikolojik profilini iyileştirir. Bitkisel kaynaklı kaplama ajanları, genellikle biyobozunur ve immün toleranslıdır; bu da tedavi güvenliğini artırır. Bu sistemler, gelecekte kişiselleştirilmiş onkogenetik tedavi yaklaşımlarında

önemli bir rol oynayabilir. Özellikle RNA interferans (RNAi) ve epigenetik düzenleme stratejilerinin yeşil nanoteknolojik araçlarla birleşmesi, kanser tedavisinde daha hedefe odaklı, akıllı ve biyolojik olarak sürdürülebilir çözümlerin yolunu açmaktadır (Wang vd., 2020).

4. YEŞİL NANOYAPILAR VE ANTİKANSER ETKİLER

Yeşil nanosentezle üretilen bitki kaynaklı nanopartiküller, kanser hücrelerinde apoptoz, ROS üretimi ve hücre döngüsü duraklaması yoluyla güçlü antikanser etkiler gösterir. In vitro ve in vivo çalışmalar, bu nanopartiküllerin tümör büyümesini anlamlı şekilde engellediğini ve sistemik toksisiteyi düşük tuttuğunu göstermektedir. Ayrıca, kombinasyon terapileri ve çok işlevli nanoplatformlar, tedavi etkinliğini artırarak klinik potansiyeli güçlendirir.

4.1. Bitki Kaynaklı Nanopartiküllerin Sitotoksik Etkileri

Bitki kaynaklı nanopartiküller, içerdiği fitokimyasallar sayesinde kanser hücreleri üzerinde güçlü sitotoksik etkilere sahiptir. Bu etkiler genellikle apoptoz indüksiyonu, hücre döngüsü arresti ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışı yoluyla gerçekleşir (El-Seedi vd., 2024; Bölükbaşı & Ata, 2025). Örneğin flavonoid ve fenolik asit içeren bitki ekstraktlarıyla sentezlenen altın nanoparçacıklar, meme ve kolon kanseri hücrelerinde apoptotik yolları aktive ederek hücre ölümünü tetikler. Bu tür nanoparçacıklar, sağlıklı hücrelere kıyasla kanser hücrelerinde daha yüksek selektivite gösterir.

Sitotoksik etkinin mekanizması, nanoparçacıkların hücre membranına ve sitoplazmaya etkileşimleriyle doğrudan ilişkilidir. Bitki bazlı nanopartiküller, hücre zarında lipid

peroksidasyonu oluşturarak membran bütünlüğünü bozar ve hücresel iç sinyalizasyonu etkiler. Ayrıca, mitokondri membran potansiyelini değiştirerek apoptotik sinyal yolaklarının (Caspase-3, Bax/Bcl-2 oranı) aktive olmasını sağlar. Bu durum, özellikle agresif kanser türlerinde tedavi etkinliğinin artırılmasında önemli bir avantajdır (Arakha vd., 2021; Zhang vd., 2021).

Bitki kaynaklı nanopartiküllerin diğer bir avantajı da çoklu etki mekanizmalarıdır. Tek bir nanoparçacık hem oksidatif strese yol açabilir hem de DNA hasarını tetikleyebilir. Böylece, kanser hücreleri üzerinde çok yönlü bir saldırı gerçekleşir ve ilaç direnci mekanizmalarının aşılması kolaylaşır. Yeşil nanosentez, bu çok işlevli ve biyouyumlu nanoyapıların geliştirilmesini çevre dostu ve sürdürülebilir bir şekilde mümkün kılar (Yao vd., 2020).

4.2. In Vitro ve In Vivo Modellerde Etkinlik

Yeşil nanosentezle üretilen nanopartiküllerin antikanser etkinliği, in vitro hücre kültürü sistemlerinde ve in vivo hayvan modellerinde kapsamlı olarak incelenmiştir. Hücre kültürü deneyleri, nanoparçacıkların hücre canlılığı, proliferasyon hızı ve apoptotik etkinlik üzerindeki etkilerini ortaya koyar. Örneğin MCF-7, HeLa veya A549 gibi kanser hücre hatları üzerinde yapılan testlerde, bitki kaynaklı nanopartiküllerin doz ve süreye bağlı olarak hücre ölümünü önemli ölçüde artırdığı gözlemlenmiştir (Ata vd., 2024; El-Seedi vd., 2024; Bölükbaşı & Ata, 2025).

İn vivo modellerde ise fare, sıçan veya zebra balığı kullanılarak tümör büyümesi ve metastazın nanoparçacıklar ile nasıl modüle edildiği değerlendirilir. Yeşil sentezli altın veya gümüş nanopartiküller, tümör hacmini anlamlı şekilde azaltırken, sistemik toksisiteyi minimum seviyede tutmaktadır. Bu etkiler, nanoparçacıkların yüksek tümör birikimi ve kontrollü salım özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, nanoparçacıkların

biyolojik kaynaklı kaplamaları, immün yanıtı sınırlayarak terapötik etkinliği artırır (Kumar vd., 2025; Yao vd., 2020).

In vitro ve in vivo veriler, aynı zamanda kombinasyon terapilerinin potansiyelini de göstermektedir. Örneğin bitki kaynaklı nanopartiküller, klasik kemoterapi ajanlarıyla birlikte kullanıldığında, sinerjik etki ile hücre ölümü oranını yükseltir ve ilaç dirençli hücreleri duyarlı hale getirir. Bu yaklaşım, kanser tedavisinde daha düşük dozlarla etkili sonuçlar elde edilmesini sağlayarak yan etkilerin azaltılmasına yardımcı olur (Yao vd., 2020).

4.3. Apoptoz, ROS ve Sinyal Yolakları Üzerindeki Etkiler

Yeşil nanosentez ürünlerinin kanser hücreleri üzerindeki antikanser etkileri büyük ölçüde apoptoz ve ROS üretimi ile ilişkilidir. Nanopartiküller, mitokondriyal membran potansiyelini değiştirerek pro-apoptotik proteinlerin (Bax, Caspase-3) aktivasyonunu tetikler ve anti-apoptotik proteinlerin (Bcl-2) ekspresyonunu baskılar (Ata vd., 2024). Bu mekanizma, özellikle dirençli kanser hücrelerinde ölüm sinyallerinin yeniden aktive edilmesini sağlar. Ayrıca ROS üretimi, DNA, lipid ve proteinlerde oksidatif hasar oluşturarak tümör hücrelerini stres altına sokar.

Nanopartiküller aynı zamanda hücresel sinyal yolakları üzerinde de etkili olur. PI3K/AKT/mTOR ve MAPK/ERK yolakları gibi proliferasyonu ve hayatta kalmayı destekleyen mekanizmalar, yeşil nanoparçacıklarla modüle edilebilir. Bu durum, hücre döngüsü durması, apoptotik yanıtın güçlenmesi ve metastazın engellenmesi ile sonuçlanır. Bitki kaynaklı kaplama ajanları, bu sinyal yolaklarını doğrudan etkileyebilecek biyoaktif bileşikler içerdiğinden, nanopartiküllerin etkisi çok yönlüdür (Yao vd., 2020; Arakha vd., 2021).

Ek olarak, yeşil nanosentez nanopartikülleri antioksidan savunma sistemlerini de etkiler. Kanser hücrelerinde yüksek ROS birikimi, hücresel stresi artırarak apoptozu tetikler. Bitki bazlı bileşikler ile stabilize edilmiş nanopartiküller, bu süreci yönlendirerek normal hücrelerde ROS dengesini korurken, tümör hücrelerinde öldürücü seviyelere ulaşmasını sağlar. Böylece, hem etkin hem de selektif antikanser etki elde edilir (Kumar vd., 2025; Bölükbaşı & Ata, 2025).

4.4. Kombinasyon ve Sinerjik Tedavi Yaklaşımları

Kombinasyon tedavileri, kanser hücrelerinin multidrug resistance (MDR) mekanizmalarını aşmak için yaygın olarak kullanılan bir stratejidir. Yeşil nanosentezle elde edilen nanopartiküller, klasik kemoterapi ilaçlarıyla birlikte kullanıldığında sinerjik etki gösterir. Örneğin bitki ekstraktlı altın nanoparçacıklar ve doxorubicin kombinasyonu, MCF-7 hücrelerinde apoptotik oranı anlamlı şekilde artırmıştır (Yao vd., 2020). Bu sinerji, hem doz bağımlı yan etkilerin azaltılmasını hem de terapötik etkinliğin maksimize edilmesini sağlar.

Nanopartiküllerin çok işlevli yapısı, kombinasyon terapilerinde avantaj sağlar. Bir nanoparçacık aynı anda ilaç taşıyabilir, ROS üretimini artırabilir ve hedef hücreye seçici olarak bağlanabilir. Bu çok katmanlı etki, tedavi sürecinde daha yüksek spesifiklik ve düşük sistemik toksisite sağlar. Ayrıca, yeşil sentezle elde edilen kaplamalar sayesinde, ilaç ve nanoparçacık etkileşimleri biyouyumlu ortamda gerçekleşir (Shende vd., 2018; Yao vd., 2020).

Son olarak, sinerjik yaklaşımlar akıllı tedavi sistemleri ile desteklenebilir. Stimuli-duyarlı nanopartiküller, tümör mikroçevresinin pH'ı veya redoks durumu gibi özelliklerine tepki vererek kontrollü ilaç salımı sağlar. Yeşil nanosentezle elde edilen bu platformlar, sadece terapötik etkinliği artırmakla kalmaz, aynı zamanda sağlıklı dokuların korunmasına ve tedavi

süresinin kısalmasına da katkıda bulunur (Yao vd., 2020; Ahmad & Nollet, 2021).

5. SONUÇ VE GENEL DEĞERLENDİRME

Yeşil nanosentez, kanser araştırmalarında hem bilimsel hem çevresel açıdan kritik bir paradigma sunar. Biyolojik kaynaklarla üretilen nanopartiküller, yüksek seçicilik, düşük toksisite ve çoklu etki mekanizmaları ile antikanser tedavide önemli bir rol oynar. Gelecekte, kişiselleştirilmiş tedavi, stimuli-duyarlı nanoplatformlar ve kombinasyon terapileri ile bu yaklaşımın klinik potansiyeli daha da artacaktır; sürdürülebilir ve güvenli nanoterapötiklerin geliştirilmesi, modern onkolojinin öncelikli hedeflerinden biri olacaktır.

5.1. Yeşil Nanosentezin Kanser Araştırmalarındaki Önemi

Yeşil nanosentez, kanser araştırmalarında hem bilimsel hem de çevresel açıdan kritik bir rol oynamaktadır. Bu yöntem, biyolojik kaynakların kullanımıyla nanoparçacık üretimini mümkün kılarak kimyasal sentezlerin neden olduğu toksik atık ve çevresel riskleri azaltır (El-Seedi vd., 2024; Osman vd., 2024). Bitkiler, mikroorganizmalar ve biyopolimerler, nanopartiküllerin hem indirgeme hem de stabilizasyonunu sağlayarak yüksek biyouyumluluk ve hedefe yönelik etkinlik sunar. Bu durum, özellikle kanser tedavisinde toksisiteyi minimuma indirirken terapötik etkinliği maksimize eder.

Yeşil nanosentez ile üretilen nanoyapılar, kanser hücrelerinde hücre döngüsü arresti, ROS üretimi, apoptoz ve gen ekspresyonu modülasyonu gibi çok katmanlı etki mekanizmalarına sahiptir. Bu mekanizmalar, klasik kemoterapi ajanlarının sınırlamalarını aşmakta ve multidrug resistance (MDR) sorununu azaltmaktadır. Ayrıca, yeşil nanosentezle elde

edilen nanoparçacıkların foto-termal, foto-dinamik ve gen taşıyıcı sistemlerde kullanımı, multidisipliner tedavi yaklaşımlarını desteklemektedir (Yao vd., 2020; Ata vd., 2024; Salvi, 2024; Bölükbaşı & Ata, 2025).

Buna ek olarak, yeşil nanosentez, sürdürülebilir ve çevre dostu üretim süreçleri sunarak uzun vadeli ekolojik etkileri minimize eder. Kanser araştırmalarında bu yaklaşım, yalnızca bilimsel yenilik ve tedavi etkinliği açısından değil, aynı zamanda çevresel ve etik sorumluluk açısından da önem taşır. Bu nedenle, yeşil nanosentez, modern onkolojik araştırmalarda temel bir paradigma olarak kabul edilmektedir (Kharat vd., 2017; Kumar vd., 2021).

5.2. Gelecek Perspektifleri ve Klinik Potansiyel

Gelecekte, yeşil nanosentez ürünlerinin klinik uygulamaları daha fazla ön plana çıkacaktır. Nano-terapötiklerin hedefe yönlendirilmesi, kontrollü salım sistemleri ve düşük toksisite profilleri, kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımına uygun bir temel oluşturur (Yao vd., 2020; Abdellatif vd., 2022). Özellikle kanser türlerine özgü ligandlar ve stimuli-duyarlı sistemlerin entegrasyonu, tedavi etkinliğini artırırken yan etkileri minimize etmektedir. Klinik öncesi çalışmaların yoğunluğu arttıkça, yeşil nanosentez nanopartiküllerinin insan tedavisinde kullanılabilirliği netleşecektir.

Bunun yanı sıra, kombinasyon tedavi stratejileri ve gen/RNA tabanlı terapilerle entegrasyon, geleceğin onkolojik tedavi protokollerinde merkezi bir rol oynayacaktır. Akıllı nanotaşıyıcı sistemler, hem fotodinamik/fototermal terapileri hem de ilaç/gen taşımayı tek bir platformda birleştirme kapasitesine sahiptir. Yeşil nanosentez ile elde edilen biyouyumlu kaplamalar, bu çok işlevli platformların güvenli ve etkili bir şekilde kullanılmasını mümkün kılar (Shende vd., 2018; Wang vd., 2022).

Ayrıca, biyoinformatik ve sistem biyolojisi yaklaşımları ile nanopartiküllerin moleküler etkileşimleri daha doğru bir şekilde modellenebilecektir. Bu sayede, nanoparçacık tasarımı daha spesifik, etkin ve toksik olmayan bir şekilde optimize edilecektir. Gelecekte, yeşil nanosentezle üretilen nanoyapılar, hem laboratuvar hem de klinik ortamda kanser tedavisinde yeni nesil terapötik araçlar olarak kullanılacaktır (Zhang vd., 2021).

5.3. Genel Değerlendirme ve Sonuç

Bu kitapta, yeşil nanosentezin kanser araştırmalarındaki yeri, temel kavramları, sentez mekanizmaları, karakterizasyon teknikleri ve moleküler etki yolları kapsamlı bir şekilde ele alınmıştır. Yeşil nanosentez, çevresel sürdürülebilirliği sağlarken aynı zamanda kanser hücrelerinde yüksek antikanser etkinlik sunan çok yönlü nanoyapılar üretir. Hücresel ve moleküler mekanizmaların anlaşılması, bu nanopartiküllerin etkin ve güvenli bir şekilde tasarlanmasını sağlar.

Yeşil nanosentez, multidisipliner yaklaşımı ve çevre dostu karakteri ile modern onkoloji araştırmalarında önemli bir paradigma olarak öne çıkmaktadır. Bu yaklaşım, sadece kanser tedavisinde değil, aynı zamanda farmasötik ve biyomedikal alanlarda nanoteknolojinin sürdürülebilir kullanımını teşvik eder. Kanser hücrelerinde yüksek seçicilik, düşük toksisite ve çoklu etki mekanizmaları, bu teknolojinin klinik potansiyelini güçlendirmektedir.

Sonuç olarak, yeşil nanosentez, kanser araştırmalarında inovatif ve etik bir yol sunmaktadır. Gelecek çalışmalar, bu yaklaşımın klinik uygulamalardaki etkinliğini artıracak ve yeni nesil antikanser tedavi stratejilerinin geliştirilmesine öncülük edecektir. Bu bağlamda, yeşil nanosentez, bilimsel ilerleme, çevresel sorumluluk ve klinik terapötik hedeflerin kesişim noktasında kritik bir rol oynamaktadır.

KAYNAKÇA

Abdellatif, A.A., Younis, M.A., Alsharidah, M., Al Rugaie, O., (2022). Biomedical applications of quantum dots: overview, challenges, and clinical potential. Int. J. of nanomedicine, 1951-1970.

Ahmad, A., Mukherjee, P., Senapati, S., Mandal, D., Khan, M.I., (2003). Extracellular biosynthesis of silver nanoparticles using the fungus Fusarium oxysporum. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 28 (4), 313-318.

Ahmad, J., Nollet, L.M., (2021). Nanoemulsions in Food Technology: Development, Characterization, and Applications. CRC Press.

American Chemical Society. (2025). Biotechnology. Retrieved October 20, 2025, from https://en.wikipedia.org/wiki/Biotechnology.

Arakha, M., Rath, S.K., Pradhan, A.K., Mallick, B.C., (2021). Protein-Nanoparticle Interaction and Its Potential Biological Implications. In Bioprospecting of Enzymes in Industry, (pp. 155-173). Singapore: Springer Singapore.

Ata, M.S., Yılmaz, E.A., Polatcı, Ş., Bölükbaşı, E., (2024). An In Vitro Study: Assessment of Gene Expression Changes Induced by Nanoparticles Synthesized from Cladonia subulata Lichen on Colon Cell Lines. Int. J. of Nature and Life Sciences, 8(1), 23-35.

Binnig, G., Quate, C.F., Gerber, C., (1986). Atomic force microscope. Physical Review Letters, 56(9), 930-933.

Binnig, G., Rohrer, H., (1982). Scanning tunneling microscopy. IBM J. of Research and Development, 26(6), 314-325.

Bölükbaşı, E., & Ata, M.S. (2025). Nano-biyo teknolojinin temelleri ve moleküler yaklaşımlar. E. Bölükbaşı & M. S.

Ata (Ed.), Günümüzden geleceğe nano-biyo-teknoloji. Bölüm-1. Yaz Yayınları. doi.org/10.5281/zenodo.17581584

Britannica, (2026). Biotechnology-Medicine, agriculture, environment.https://www.britannica.com/technology/biotechnology/Applications-of-biotechnology. Sep. 24, 2026.

El-Seedi, H.R., Omara, M.S., Omar, A.H., Elakshar, M.M., Shoukhba, Y.M., (2024). Updated review of metal nanoparticles fabricated by green chemistry using natural extracts: Biosynthesis, mechanisms, and applications. Bioengineering, 11(11), 1095.

Feynman, R.P. (1959, December 29). There's plenty of room at the bottom [Conference presentation]. American Physical Society, California Institute of Technology.

Gregoriadis, G., (2016). Liposomes in drug delivery: How it all happened. J. of Liposome Research, 26(3), 189-193.

Ibrahim, N., (2021). A review on the development of gold and silver nanoparticles-based biosensor as a detection strategy of emerging and pathogenic RNA virus. Int. J. of Health Sciences Research, 4(3), 109-118.

Kah, M., Beulke, S., Tiede, K., Hofmann, T., (2013). Nanopesticides: state of knowledge, environmental fate, and exposure modeling. Critical Reviews in Environmental Science and Technology, 43(16), 1823-1867.

Kamle, M., Mahato, D.K., Devi, S., Soni, R., Tripathi, V., (2020). Nanotechnological interventions for plant health improvement and sustainable agriculture. 3 Biotech, 10(4), 168.

Kharat, M.G., Murthy, S., Kamble, S.J., (2017). Environmental applications of nanotechnology: A review. ADBU J. of Engineering Technology, 6(3).

Klaus-Joerger, T., Joerger, R., Olsson, E., Granqvist, C.G., (2001). Bacteria as workers in the living factory: metal-accumulating bacteria and their potential for materials science. Trends in Biotechnology, 19(1), 15-20.

Kumar, L., Ragunathan, V., Chugh, M., Bharadvaja, N., (2021). Nanomaterials for remediation of contaminants: a review. Environmental Chemistry Letters, 19(4), 3139-3163.

Kumar, R., Kumar, A., Bhardwaj, S., Sikarwar, M., Sriwastaw, S., Sharma, G., (2025). Nanotoxicity Unveiled: Evaluating Exposure Risks and Assessing the Impact of Nanoparticles on Human Health. J. of Trace Elements and Minerals, 100252.

Osman, A.I., Zhang, Y., Farghali, M., Rashwan, A.K., Eltaweil, A. S., (2024). Synthesis of green nanoparticles for energy, biomedical, environmental, agricultural, and food applications: A review. Environ. Chem. Let., 22(2), 841-887.

Sahay, G., Alakhova, D.Y., Kabanov, A.V., (2011). Endocytosis of nanomedicines. J. of Controlled Release, 329, 557-574.

Salvi, A., (2024). Biomedical application of carbon quantum dots: A review. Mat. Today Communications, 35, 104907.

Shende, P., Kasture, P., Gaud, R.S., (2018). Nanoflowers: The future trend of nanotechnology for multi-applications. Artificial cells, Nanomed., and Biotech., 46 (sup1): 413-22.

Subhan, M.A., Choudhury, K.P., Neogi, N., (2021). Advances with molecular nanomaterials in industrial manufacturing applications. Nanomanufacturing, 1(2), 75-97.

Wang, F., Li, P., Chu, H.C., (2022). Nucleic acids and their analogues for biomedical applications. Biosensors, 12(2), 93.

Wang, W., Zhang, Y., Li, X., (2020). Emerging applications at the interface of DNA nanotechnology and cellular systems. Nature Reviews Materials, 5(12), 1-16.

Yao, Y., Zhou, Y., Liu, L., Xu, Y., Chen, Q., Wang, Y., (2020). Nanoparticle-based drug delivery in cancer therapy and its role in overcoming drug resistance. Frontiers in molecular biosciences, 7, 193.

Zhang, X., Li, Y., Wang, Z., (2021). Simulation of nanoparticles interacting with a cell membrane: Insights for biomedical applications. Nature Communications, 12(1), 1-10.

Zhao, X., Lang, Q., Yildirimer, L., Lin, Z.Y., Cui, W., (2016). Photocrosslinkable gelatin hydrogel for epidermal tissue engineering. Advanced healthcare materials, 5(1), 108-118.

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİKTE GÜNCEL KONULAR VE AKADEMİK DEĞERLENDİRMELER

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com