



## Bakterilerde glutatyon ve önemi

Nihal Kanat<sup>1</sup>, Serap Coşansu Akdemir<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi, Pamukova Meslek Yüksekokulu, Sakarya  
<sup>2</sup>Sakarya Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği, Sakarya

*09.05.2013 Geliş/Received, 09.01.2014 Kabul/Accepted*

### ÖZET

Glutatyon, glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptittir. Ökaryot organizmalarda olduğu gibi bazı prokaryotlar tarafından da üretilen bu bileşik, başta oksidatif stres olmak üzere olumsuz çevre koşullarına karşı hücreyi koruma işlevi görmektedir. Bakteriler öldürücü olmayan stresle karşılaştıklarında söz konusu strese karşı direnç kazanabilirler ve bunun sonucunda patojenleri kontrol altına almak için kullanılan prosesler etkisiz hale gelebilir. Bu nedenle bakterilerde strese karşı korunmada rol oynayan glutatyonun özelliklerinin ve işlevinin bilinmesi önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Glutatyon, bakteri, oksidatif stres, pH, klor

## Glutathione in bacteria and its significance

### ABSTRACT

Glutathione is a tripeptide which consisted of glutamate, cysteine and glycine. As well as eukaryotic organisms, some prokaryotes produce this compound and it functions as a protector of the cell against to unfavorable environmental stresses mainly oxidative stress. When bacteria encounter to a sub-lethal stress, they gain resistance to mentioned stress and then the processes used to control pathogenic bacteria may become ineffective. Therefore, it is important to know the properties and functions of glutathione which have a key role in protection from stress in bacteria.

**Keywords:** Glutathione, bacterium, oxidative stress, pH, chlorine

---

\* Sorumlu Yazar / Corresponding Author

scosansu@sakarya.edu.tr

## 1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Glutatyon (GSH) bir tripeptit olup glutamik asit, sistein ve glisin aminoasitlerinden oluşur. GSH, ökaryotik hücrelerin neredeyse hepsinde bulunur. Prokaryotik hücrelerden özellikle *Escherichia coli* gibi Gram-negatif bakterilerde bulunurken, Gram-pozitif bakterilerin bazılarında tespit edilmiştir. Diğer yandan, Gram-pozitif bakterilerde GSH ile benzer işlev gören başka tiyoller bulunmaktadır [1]. GSH'un hücredeki en önemli görevi başta oksidatif stres olmak üzere çevresel streslere karşı hücreyi korumaktır. Örneğin *Escherichia coli*'de GSH, ozmotik şok, düşük pH, toksinler ve klor bileşikleri gibi çevresel streslere karşı hücrenin korunmasında önemli rol oynamaktadır [2].

Bakteriler buldukları ortamda çeşitli streslere maruz kalabilirler. Stresin şiddetine göre sonuç farklı olabilir. Buna göre, öldürücü olmayan bir stresle karşılaşan hücre geliştirdiği çeşitli adaptasyon mekanizmaları ile başka streslere karşı da dirençli hale gelebilir. Bu durum özellikle patojen bakteriler açısından önemlidir. Örneğin gıdalara uygulanan ısı işlemi, asit ilavesi, koruyucu ilavesi gibi proseslere direnç kazanabilirler. Bu nedenle, olumsuz koşullara karşı hücrenin korunmasında önemli rol oynayan GSH'un fonksiyonlarının ve farklı stres durumlarındaki işlevinin bilinmesi önemlidir.

## 2. BAKTERİYEL STRES (BACTERIAL STRESS)

Bakteriler buldukları ortamlarda karşılaştıkları olumsuz koşullara karşı farklı davranışlar sergileyebilirler. Bu olumsuz koşullarda maruz kaldıkları stresin şiddetine bağlı olarak hücreler ölebilir veya direnç geliştirerek canlı kalabilirler. Genel olarak bakteriler ılımlı bir strese belirli bir süre maruz kaldıklarında daha sonrasında uygulanan daha şiddetli bir strese daha iyi dayanım göstermektedirler. Bu stresler arasında ışık, O<sub>2</sub>, soğuk, deterjan ve düşük pH, düşük su aktivitesi (Aw), NaCl, ısı, Eh, bakteriyosinler, rekabetçi flora vb. sayılabilir. Çeşitli streslere adapte olan patojenler mide gibi asidik ortamlara karşı da dirençli hale gelebilirler. Stres adaptasyon mekanizmaları aktif hale gelen bir patojenin enfektif dozunun azalması patojenitesinin arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle gıda kaynaklı patojen bakterilerin bahsedildiği şekilde strese direnç geliştirmeleri tüketici sağlığı açısından risk oluşturabilir [3]. Ozmotik strese maruz bırakılmış bakterilerin, ısı adaptasyonunun artmış olduğu çok uzun zamandan beri bilinmektedir. Subletal (öldürücü olmayan) strese maruz bırakılan mikroorganizmalarda, uygulanan strese karşılık direnç artmaktadır. Bu durum genellikle "stres adaptasyonu" olarak adlandırılmaktadır [3, 4].

Herhangi bir strese maruz kalan bakteri hücrelerinde membran geçirgenliğinin artması, hücre protein profilinde değişim gibi olaylar meydana gelir. Ayrıca stres türüne göre farklı şok proteinleri sentezlenir. Böylece hücreler strese cevap olarak üretilen bu proteinler sayesinde söz konusu strese karşı dayanım kazanırlar. Strese karşılık oluşan yanıtta aşağıdaki değişimler meydana gelebilir [3, 5];

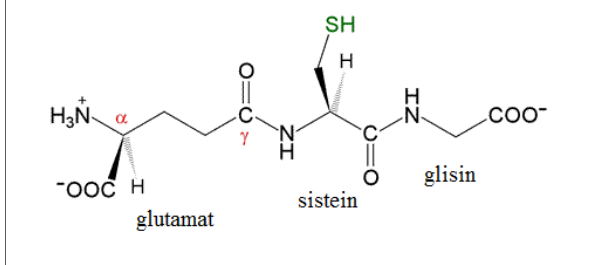
- Stres karşısında meydana gelen hasarı onarabilen, hücrenin yaşamını devam ettirebilen veya stres ajanlarını elemine edebilen proteinlerin üretimi,
- Stres faktörlerine karşı toleransın veya direncin kısa sürede şekillenmesi,
- Spor oluşturan bir bakteri ise spor formuna dönüşmesi veya canlı fakat kültüre alınamayan (Viable-But-Not-Culturable, VBNC) duruma geçmesi,
- Konakçı olduğu organizmanın savunma sisteminden kurtulması.

Stres koşulları altında bakteri hücresi genetik kodunda yer alan ilgili proteinleri üreterek stresin olumsuz etkilerinden kendini koruyabilir. Şok proteinleri tek bir strese karşı koruma sağlayabildiği gibi birden fazla strese karşı da koruma sağlayabilir. Örneğin ısı şoku üretilen proteinleri asit stresine karşı da koruma sağlayabilir. Diğer yandan bir strese karşı birden fazla koruma mekanizması da söz konusu olabilmektedir. Hatta aynı bakteriye ait lag faz, logaritmik faz ve durağan faz gibi farklı gelişim evrelerindeki hücreler aynı strese karşı farklı direnç mekanizmaları ortaya koyabilirler [5, 6, 7, 8].

## 3. GLUTATYONUN YAPISI, SENTEZLENMESİ ve FONKSİYONLARI (STRUCTURE, SYNTHESIS and FUNCTIONS of GLUTATHIONE)

Biyolojik sistemlerde yaygın olan tiyoller, stresten korunma ile ilgili bileşiklerin en önemli grubunu oluştururlar. Tiyoller, alkollere ve fenollere benzer bileşikler olup farklı yapılarında kükürt içerirler. Önemli tiyol bileşikler içinde GSH,  $\gamma$ -glutamilsistein, basillitiyol ve mikotiyol yer alır [9, 10, 11, 12]. Bakteri hücrelerinde esas olarak tiyol-disülfit dengesi tarafından korunan redoks durumu [E<sub>0</sub>' = (-) 240mV] nedeniyle GSH, serbest radikallerin neden olduğu hücre zararlarına ve oksidanlara karşı korumada yer alan tüm hücre sistemlerinin başlıca bileşenidir [13, 14, 15]. Proteinlerdeki -SH gruplarının korunması ve bazı reaksiyonlarda koenzim olarak görev almasının yanı sıra aminoasitlerin taşınmasında, protein ve DNA sentezinde de önemli rol oynar [16]. GSH'un bakterideki fizyolojik konsantrasyon aralığı 0,1-10 mM aralığındadır. GSH; glutamat, sistein ve glisin olmak üzere üç aminoasitten oluşur. Bir tiyol grup, bir amin ve iki karboksilden dolayı sulu solüsyonlar ve polar çözücülerde yüksek

çözünürlüğe sahiptir (Şekil 1). GSH'daki tiyol grubu biyolojik aktiviteden sorumluyken, glutamik asit ve sistein arasındaki gama bağı onun proteazlar tarafından parçalanmasını engeller [2, 10].



Şekil 1. GSH molekülü (GSH molecule)

GSH, kloroplast ya da mitokondrisi olmayanlar haricinde neredeyse tüm ökaryotlarda mevcuttur. Ancak prokaryotlarda üretimi sınırlıdır [2]. Prokaryotik hücrelerde başta *Escherichia coli* olmak üzere özellikle Gram-negatif bakterilerde bulunur (Tablo 1). Bazı *Streptococcus* ve *Enterococcus* türleri haricinde çoğu Gram-pozitif bakteride bulunmaz. Bununla birlikte bazı Gram-pozitif bakteriler GSH'ı sentezleyebilir ya da besiyerinde bulunan GSH'u kullanabilir. GSH üretmeyen bazı fakültatif anaerobik ve aerobik bakterilerin aynı fonksiyonları yerine getiren başka düşük molekül ağırlıklı tiyoller ürettikleri belirlenmiştir [1]. Örneğin yakın zamanda *Bacillus* spp., *Staphylococcus aureus* ve *Deinococcus radiodurans* tarafından üretilen basillitiyolün GSH ile aynı işlevi yerine getirdiği belirlenmiştir [12].

Tablo 1. Gram negatif bakteriler için toplam GSH içeriği ve toplam tiyol içeriği (Total GSH content for gram negative bacteria and total thiol content)[9]

Türler	GSH + <sup>1</sup> / <sub>2</sub> GSSG (µmol/g)	Toplam tiyol (µmol/g)
<b>Anaeroblar</b>		
<i>Desulfovibrio vulgaris</i>	≤ 2,02	2
<b>Fakültatif anaeroblar</b>		
<i>Beneckea alginolytica</i>	1,5±0,5	6
<i>Beneckea natriegens</i>	0,7±0,2	5
<i>Serratia marcescens</i>	0,2±0,1	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1,2±0,4	1,5
<i>Chromobacter violaceum</i>	3,0±1,0	3
<i>Photobacterium vibriofitscheri</i>	5,2±0,4	7
<i>Escherichia coli</i>	27,0±2,0	30
<i>Escherichia coli</i> (anaerobik gelişen)	7,0±1,0	5-7
<b>Aeroblar</b>		
<i>Alcaligenes faecalis</i>	25,0±0,5	23
<i>Myxococcus xanthus</i>	0,8± 0,2	2-3
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1,6± 0,2	1,3
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	6,0± 1,0	5-7
<i>Azotobacter vinekmndii</i>	8,0±0,1	5-7

GSH dokularda birbiriyle dengede bulunan, redükte glutatyon (GSH) ve okside glutatyon (GSSG) olmak üzere iki şekilde bulunur. İntrasellüler GSH, selenyum içeren glutatyon peroksidaz enzimi ile GSSG'a dönüştürülür [17]. GSSG da daha sonra NADPH'ı hidrojen donörü olarak kullanmak suretiyle tekrar GSH'a indirgenir (Şekil 2) [18].

GSH'un redükte formu oksidatif hasara karşı korumada çok önemli rol oynar. Oksidanların neden olduğu doku hasarı GSSG miktarında artışla sonuçlanabilir ve GSH/GSSG oranı değişebilir [19]. Bir hücrel redoks anahtarı olarak çalışan GSH/GSSG oranı hücrenin oksidatif durumu hakkında fikir vermektedir. GSH/GSSG oranı ne kadar düşükse oksidatif stresin o oranda ilerlemiş olduğu sonucuna varılır [20].

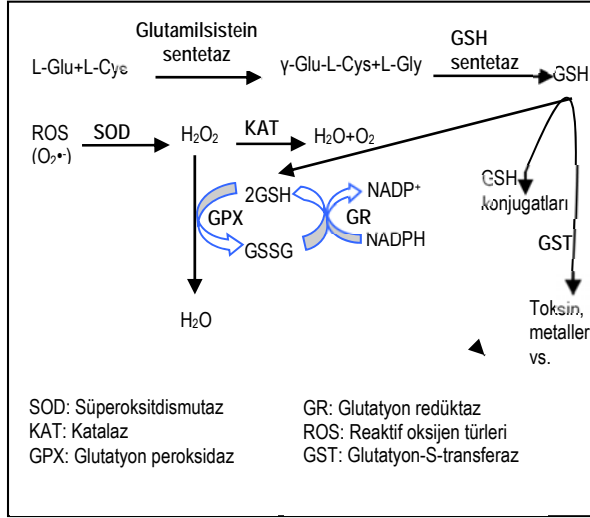
GSH, oksidatif strese maruz kalma, serbest radikallerin nötralizasyonu ve ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu ile oluşabilenler de dahil olmak üzere proteinlerdeki disülfid bağlarını indirger [21].  $\gamma$ -glutamil bağının varlığı hücre içi peptidazlar tarafından tripeptidin bozulmasını engeller ve sisteinin sülfidril grubu bir elektron verici gibi davranabilir; böylece GSH indirgeyici özellikler verir ve serbest radikalleri uzaklaştırabilir [1].

GSH tüm hücrelerde sitozolda 2 aşamada sentezlenir (Şekil 2). Birinci aşamada  $\gamma$ -glutamilsistein sentez tarafından katalizlenerek L-glutamat ve L-sisteinden  $\gamma$ -L-glutamil-L-sistein oluşur. İkinci aşamada ise GSH sentezini katalizörlüğü sonucu  $\gamma$ -L-glutamil-L-sistein molekülüne L-glisin eklenerek GSH meydana gelir [18]. GSH hücrede farklı formlarda bulunabilir. Bunların en önemlileri GSH, GSSG, GSS-protein kompleksi, karışık disülfidler, sistein,  $\alpha$ -pantetein ve koenzimA gibi SH grubu içeren düşük molekül bileşikleridir [1].

GSH içerdiği gamma ( $\gamma$ ) bağı nedeniyle zor parçalanabilen bir moleküldür. GSH'u parçalayabilen tek enzim  $\gamma$ -glutamil transpeptidaz enzimidir. Öncelikle  $\gamma$ -glutamil transpeptidaz, GSH'u  $\gamma$ -glutamil ve L-sisteinil-glisin şeklinde ayırır. Daha sonra L-sisteinil-glisin ise dipeptidaz enzimi vasıtasıyla hücre tarafından absorbe edilen sistein ve glisine parçalanır [1].

GSH formlarının konsantrasyonu ve etkinliği onun sentez, ayrışma, taşıma, oksidasyon ve indirgenmesi arasındaki dinamik dengeye bağlıdır. Bu nedenle hakim olan reaksiyona göre GSH formu değişmekte olup, hücrel durum ve çevresel koşullara göre değişir (Tablo 2). GSH'un hücre içi konsantrasyonunu arttırmanın en iyi yolu ortama sistein ya da onun okside formu sistinin veya sisteinin alternatif kaynaklarının eklenmesidir. Sisteinin dezavantajı toksik olmasıdır. Hücre içi GSH konsantrasyonunu arttırmanın başka bir

yolu da GSH sentezi enzimlerini kodlayan genlerin ek kopyalarını taşıyan mutant suşlar yaratmaktadır [1, 22].



Şekil 2. GSH'un sentezi (The synthesis of GSH) [18]

Tablo 2. Farklı streslere tabi tutulan *E. coli* hücrelerinde GSH ve GSSG içeriği (E. coli cells which are subject to different stress GSH and GSSG content) (mM/g kuru hücre ağırlığı) [22]

Stres	GSSG	GSH	GSH/ GSSG
<b>Hücre içi glutatyon</b>			
Kontrol	0,06 ± 0,01	20,2 ± 0,15	337
50mM asetat	0,077 ± 0,01	10,5 ± 1	136
pH'nın 6,5'den 5,5'e düşüşü	0,072 ± 0,007	8,25 ± 0,7	115
Gramicidin S, 10 mg/ml	0,079 ± 0,005	12,3 ± 1,7	156
<b>Hücre dışı glutatyon</b>			
Kontrol	0,55 ± 0,04	8,03 ± 0,53	14,6
50mM asetat	0,63 ± 0,03	8,08 ± 0,26	12,8
pH'nın 6,5'den 5,5'e düşüşü	0,66 ± 0,07	9,98 ± 0,44	15,1
Gramicidin S, 10 mg/ml	0,49 ± 0,03	15,12 ± 0,94	30,9

#### 4. FARKLI STRES KOŞULLARINDA GLUTATYONUN ROLÜ (ROLE OF GLUTATHIONE UNDER DIFFERENT STRESS CONDITIONS)

##### 4.1. Oksidatif Stres (Oxidative Stress)

Yeterli besinle birlikte optimal gelişme sıcaklığı, pH, oksijen seviyeleri ve çözülmüş madde sağlandığı zaman mikroorganizmalar maksimum seviyede çoğalırlar. Bu parametrelerdeki herhangi bir değişiklik maksimum çoğalma seviyesini etkiler ve böyle bir durumda mikroorganizma için çevresel bir stresten bahsedilebilir [23]. Oksidatif stres organizmaya süperoksit anyon (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>), hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), hidroksil radikali (OH<sup>•</sup>), ve hidroperoksit (ROOH) gibi reaktif oksijen türlerinin (ROS) etkisinden kaynaklanır. Yüksek reaktiviteleri nedeniyle bu bileşikler bütün biyolojik makromoleküllere zarar verebilir ve hücre için gizli bir tehdit oluştururlar. Evrim sırasında bakteri ve diğer organizmalar çeşitli oksidatif streslerden onları koruyan mekanizmalar geliştirmişlerdir [1].

GSH doğal indirgeyici güç rezervidir ve oksidatif strese karşı savunma mekanizmasında hücre tarafından kolaylıkla kullanılabilir. Kimyasal yapısındaki sülfidril grubu oksidatif stres altında molekülden ayrılarak antioksidan aktivitesini gerçekleştirir. GSH'un, ROS'e karşı koruyucu aktivitesi glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimlerle interaksyonu sonucu şekillenir. Hücrede optimal GSH:GSSG oranının sağlanması hücre canlılığının korunması için kritiktir. Bu nedenle sistemin sağlıklı işleyebilmesi için bu oranın optimum değerlerde bulunması gereklidir. GSH eksikliği hücreyi oksidatif hasara karşı risk altına sokar. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub><sup>•-</sup> dahil ROS'nin miktarındaki aşırı artış hücre için toksiktir. Bu nedenle bu toksik bileşenleri metabolize eden ve temizleyen sistemin fonksiyonları önemlidir ve hücrede sıkı bir şekilde kontrol edilir. Katalaz (KAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) ile uyum içinde çalışan glutatyon peroksidaz, ROS'den gelen hasara karşı hücreyi korur. SOD, O<sub>2</sub><sup>•-</sup>'i H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve moleküler oksijene çevirirken; KAT, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile reaksiyona girerek su ve moleküler oksijen oluşturur (Şekil 2) [24].

Glutatyon peroksidaz, redüksiyon reaksiyonlarında elektron donörü olarak aktivite gösteren GSH ile birlikte serbest radikalleri ve hidroksil radikalleri, lipid peroksil radikalleri, peroksinitrit ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gibi ROS'nin direkt veya dolaylı olarak temizlenmesinde çok etkili bir güce sahiptir. Bu reaksiyonun sonucunda oluşan GSSG, daha sonra tekrar GSH'a indirgenir. GSSG'un redüksiyonu ise glutatyon redüktaz tarafından katalize edilir (Şekil 2) [18]. Bu nedenle glutatyon redüktaz, hücrelerde yüksek [GSH]/[GSSG] oranının ve fizyolojik redoks durumunun sürdürülmesi için önemli bir enzimdir [25].

#### 4.2. Isı Şoku (Heat Shock)

Eldeki veriler ısı şokuna karşı bakterinin adaptasyonunda GSH'un rolü sorularına kesin yanıt verememektedir. Yapılan bir çalışmada [26], *E. coli*'de gelişme sıcaklığının 30°C'den 45°C'ye hızla çıkarılması; KAT ve glutatyon redüktaz aktivitesinin engellenmesine, hücre içi GSH konsantrasyonunun azalmasına ve besiyerindeki konsantrasyonun artmasına neden olmuştur. Ayrıca 42°C'de geliştirilerek yüksek sıcaklığa adapte edilen *E. coli* hücrelerinde hem hücre içi hem de hücre dışı GSH seviyesi 30°C'de gelişen hücrelerden iki kat daha yüksek bulunmuştur.

#### 4.3. Ozmotik Stres (Osmotic Stress)

Bakteriler gıdalarda yüksek konsantrasyonda şeker, tuz veya kurutulmuş ürünlerde olduğu gibi ozmotik strese maruz kalırlar. Mikrobiyel gelişmede çözünenlerin konsantrasyonu (tuzlar, iyonlar, metabolitler vb.) kritik rol oynar. Laboratuvarında mikroorganizmaların çoğu nispeten düşük osmolariteli kültür ortamında optimal gelişme gösterirler. Pek çok bakteri için hipertonic veya hiperozmotik koşullar hücre küçülmesine (plazmoliz) yol açan sitoplazmadan su kaybına neden olur [3, 23].

Evrim süresince, bakteriler ozmotik basıncın yüksek olduğu ortamlarda gelişmeyi ve enzimatik aktiviteleri engellemeyen, hücre içi ozmolit birikiminin ana fonksiyonu olan turgor basıncını düzenleyici sistemler geliştirmişlerdir. Bu nedenle, süperozmotik strese yanıtın başlangıç aşamasında, *E. coli* hücreleri, K<sup>+</sup> iyonlarının büyük miktarda birikimi yoluyla turgor gerilimini eski haline getirirler [23]. GSH, hiperozmotik stres altındaki *E. coli* hücrelerinde sitoplazmadaki konsantrasyonu artan metabolitlerden biridir. Ozmolite artışına yanıtta hücre dışı GSH'un seviyesi önce düşer, sonra yükselir. Olasılıkla ortamdan GSH'un tutulumunun ozmotik adaptasyonun başlangıç aşamasında hücre içi GSH'un birikmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir [1].

GSH, K<sup>+</sup>'un kanalların dışına aktarımının düzenlenmesinde yer almasına rağmen GSH'un ozmotik adaptasyon üzerine etkisinin, K<sup>+</sup> tutulmasındaki değişiklik nedeniyle olmadığı gösterilmiştir [27]. Bu noktada GSH'un ozmotik şok boyunca tam rolü henüz kesin olarak anlaşılamamış olmakla birlikte antioksidan fonksiyonu ile ilişkili olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır. Özellikle *E. coli*'deki ozmotik şoka SoxS ve SodA genlerinin indüksiyonunda artış gibi oksidatif stresin karakteristik reaksiyonları eşlik eder [28]. Bu nedenle GSH ozmotik şoktan kaynaklanan bir oksidatif stres yanıtının parçası olabilir ve yüksek ozmotik ortamlarla yaşama yeteneğinin sürdürülmesinde bir rol oynayabilir [26].

#### 4.4. Düşük pH (Low pH)

Doğada asidik veya alkali pH'larda gelişebilen mikroorganizmalar olmakla birlikte, başta patojen bakteriler olmak üzere çoğu bakteri nötre yakın pH değerinde gelişmeyi tercih eder ve nötrofilik olarak adlandırılırlar. Asidik pH'da mikroorganizmaların asidik metabolitleri nötrallere ya da nötral metabolitleri alkali ürünlere çevirebilen enzimleri ürettikleri bilinmektedir [23].

GSH'un asidik koşullara maruz bırakılan hücreyi korumada rolü olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. *E. coli*'de K<sup>+</sup> iyonlarının sitoplazma membranından geçişinde rol alan aktarım kanalları KefB ve KefC GSH tarafından engellenir ve GSH'un yokluğunda K<sup>+</sup> hücre dışına sızar. K<sup>+</sup> dışı akışı sitoplazma pH'sındaki düşüş ile bağlantılı bulunmuştur [29].

#### 4.5. Klor Bileşikleri (Chlorine Compounds)

Klor bileşikleri, gerek etki spektrumlarının geniş olması gerekse ucuz olmaları nedeniyle gıda sanayinde en çok tercih edilen sanitizerlerdir. Asitlendirilmiş sodyum klorit ya da klordioksit protein ve nükleik asit sentezini engelleyerek veya prooksidasyon aracılığıyla sitoplazma membranının bütünlüğünü bozarak bakterileri inaktive eder [30].

Kloritin bakteriler üzerine inaktivasyon şeklinin hidrojenperoksit ve hipokloritinkinden farklı olduğu tespit edilmiştir. Hipoklorit sitoplazma membranına etki etmez, ancak DNA, protein ve lipitlere saldırarak seçici olmayan okside edici ajan olarak davranır [31]. GSH, hipoklorik asit (HOCl) ve monokloroaminden (NH<sub>2</sub>Cl) daha az zararlı maddeler üretmek için bunların klor bileşenleri ile direkt reaksiyona girerek *E. coli*'yi korur [2].

#### 4.6. Hidrojen Peroksit (Hydrogen Peroxide)

Daha önceleri sadece antiseptik olarak kullanılan hidrojen peroksit antimikrobiyel ajan olarak geniş bir uygulama alanına sahiptir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> bakteri, küf, maya, virüs ve sporlar üzerine etkili olup, etki spektrumu oldukça geniştir [32]. Anaerobik bakteriler KAT üretmedikleri için peroksit uygulamasına karşı daha duyarlıdır. Gram-negatif bakteriler ise Gram-pozitif bakterilere göre daha duyarlıdır [33, 34, 35]. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in antimikrobiyal etkisi özellikle singlet oksijen, O<sub>2</sub><sup>•</sup> radikalleri ve hidroksil radikalleri (HO•) gibi güçlü oksidanları oluşturmasından kaynaklanmaktadır. Bu reaktif oksijen türleri hücrelerde enzim, membran bileşenleri ve DNA'da geri dönüşsüz hasarlara neden olmaktadır [36].

## 5. SONUÇ (CONCLUSION)

Bakterilerde çeşitli stres faktörleri karşısında hücrel fonksiyonları olumsuz yönde etkileyen değişiklikler meydana gelmektedir. Çeşitli çalışmalarda antioksidan özelliğe sahip GSH'un olumsuz koşullara karşı korumada rol oynadığı gösterilmiştir. Stres koşullarında GSH'un rolünün araştırılması bakterilerin geliştirdikleri direnç mekanizmasının anlaşılmasına fayda sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR (REFERENCES)

- [1] Smirnova, G.V., Oktyabrsky, O.N. (2005) Glutathione in Bacteria, *Biochemistry* (Moscow), 70 (11), 1199-1211.
- [2] Masip, L., Veeravalli, K., Georgiou, G. (2006) The Many Faces of Glutathione in Bacteria, *Antioxidants & Redox Signaling*, 8 (5-6), 753–762.
- [3] Dikici, A. (2009) Çevresel Stres Faktörlerine Karşı Bakteriyel Adaptasyonlar ve Mekanizmaları, *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, Cilt: 4, No: 3, 59-68.
- [4] Ray, B. (2004) Microbial stress response in the food environment. "Fundamental Food Microbiology", 3<sup>rd</sup> edn, CRC press LLC., New York, pp.103-121.
- [5] Yousef, A.E., Courtney, P.D. (2003) Basics of stress adaptation and implications in new-generation foods. "Microbial Stress Adaptation and Food Safety" A.E. Yousef and V.K. Juneja (Editörler). CRC Pres, New York. Syf:1–25.
- [6] Arsene, F., Tomoyasu, T., Bukau, B. (2000) The heat shock response of *Escherichia coli*, *International Food Microbiology*, 55:3-9.
- [7] Neidhardt, F.C., Vanbogelen, R.A. (2000) Proteomic analysis of bacterial stress response, in Bacterial Stress Responses. G. Storz and R. Hengge-Aronis, Eds. Washington, DC.: American Society for Microbiology Press, pp. 445-452.
- [8] Cronan, J.E. (2002) Phospholipid modifications in bacteria, *Current Opinion in Microbiology*, 5, 202-205.
- [9] Fahey, R.C., Brown, W.C., Adams, W.B., Worsham, M.B. (1978) Occurrence of glutathione in bacteria, *Journal of Bacteriology*, 133, 1126–1129.
- [10] Copley, S.D., Dhillon, J.K. (2002) Lateral gene transfer and parallel evolution in the history of glutathione biosynthesis genes, *Genome Biology*, 3, 1–16.
- [11] Sareen, D., Newton, G.L., Fahey, R.C., Buchmeier, N.A. (2003) Mycothiol is essential for growth of *Mycobacterium tuberculosis* Erdman. *Journal of Bacteriology*, 185 (22), 6736-6740.
- [12] Newton, G.L., Rawat, M.L.A., Clair J.J., Jothivasan, V.K., Budiarto, T., Hamilton C.J., Claiborne, A., Helmann, J.D., Fahey, R.C. (2009) Bacillithiol is an antioxidant thiol produced in Bacilli. *Nature Chemical Biology*, 5 (9), 625-627.
- [13] Meister, A. (1983) Selective modification of glutathione metabolism, *Science*, 220, 472–477.
- [14] Aslund, F., Berndt, K.D., Homgren A. (1997) Redox potentials of glutaredoxins and other thiol-disulfide oxidoreductases of the thioredoxin superfamily determined by direct protein-protein redox equilibria, *Journal of Biological Chemistry*, 272, 30780–30786.
- [15] She, Z.W., Mays, D.C., Sagone, A.L., Davis, W.B. (1997) Aminobenzoic acid compounds as HOCl traps for activated neutrophils, *Free Radical Biology and Medicine*, 22, 989–998.
- [16] Ziegler, D.M. (1985) Role of reversible oxidation-reduction of enzyme thiols-disulfides in metabolic regulation, *Annual Review of Biochemistry*, 54, 305-329.
- [17] Arrick B.A., Nathan C.F. (1984) Glutathion metabolism as a determinant of the therapeutic efficacy, *Cancer Research*, 44, 4224-4232.
- [18] Demirkol, O., Ercal, N. (2012) Glutathione, In: *Handbook of Analysis of Active Compounds in Functional Foods*, Editors: L.M.L. Nollet, F. Toldra, CRC Press, Taylor & Francis, 978-1-4398-1588-5, pp.69-86.
- [19] Meister, A., Anderson, M.E. (1983) Glutathione. *Annual Review of Biochemistry*, 52: 711-760.
- [20] Schafer, F.Q., Buettner, G.R. (2001) Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple, *Free Radical Biology and Medicine*, 30 (11), 1191–1212.
- [21] Meister, A. (1988) Glutathione metabolism and its selective modification. *Journal of Biological Chemistry*, 263, 17205–17208.
- [22] Smirnova G.V., Torkhova O.A., Oktyabrsky, O.N. (2003) The Status and the Role of Glutathione under Disturbed Ionic Balance and pH Homeostasis in *Escherichia coli*, *Microbiology*, 72 (5), 542–547.
- [23] Moat, G.A., Foster, W., Spector, J., Michael, P. (2002) *Microbial Physiology*, ISBN: 0-471-39483-1, Wiley-Liss.
- [24] Mate'S, J.M. (2000) Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology, *Toxicology*, 153, 83–104.
- [25] Kulaksiz, C.B., Dalmızrak, O., Ogus, I.H., Ozer, N. (2010) Purification and characterisation of rat

- kidney glutathione reductase, *The Protein Journal*, 29 (4), 250-256.
- [26] Smirnova, G.V., Zakirova, O.N., Oktyabrsky, O.N. (2001) The Role of Antioxidant Systems in the Response of *Escherichia coli* to Heat Shock. *Microbiology*, 70 (5), 512-518.
- [27] Mclaggan, D., Logan, T.M., Lynn, D.G., Epstein, W. (1990) Involvement of gamma-glutamyl peptides in osmoadaptation of *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 172, 3631-3636.
- [28] Smirnova, G.V., Muzyka, N.G., Oktyabrsky, O.N. (2000) The role of antioxidant enzymes in response of *Escherichia coli* to osmotic upshift. *FEMS Microbiology Letters*, 186, 209-213.
- [29] Ferguson, G.P., Booth, I.R. (1998) Importance of Glutathione for Growth and Survival of *Escherichia coli* cells: Detoxification of Methylglyoxal and Maintenance of Intracellular K<sup>+</sup>. *Journal of Bacteriology*, 180, 4314-4318.
- [30] Scatina, J., Abdel-Rahman, M.S., Goldman, E. (1985) The inhibitory effect of Alcide, an antimicrobial drug, on protein synthesis in *Escherichia coli*, *Journal of Applied Toxicology*, 5, 388-394.
- [31] Luppens, S.B., Barbaras, B., Breeuwer, P., Rombouts, F.M., Abee, T. (2003) Selection of fluorescent probes for flow cytometric viability assessment of *Listeria monocytogenes* exposed to membrane-active and oxidizing disinfectants. *Journal of Food Protection*, 66, 1393-1401.
- [32] Sander, J.E., Wilson, J.L. (1999) Effect of Hydrogen Peroxide disinfection during incubation of chicken eggs on microbial levels and productivity, *Avian Diseases*, 43, 227-233.
- [33] Sapers, G.M., Miller, R.L., Mattrazzo, A.M. (1999) Effectiveness of sanitizing agents in inactivating *Escherichia coli* in golden delicious apples, *Journal of Food Science*, 64 (4), 734-737.
- [34] Gronholm, L., Wirtanem, G., Ahlgren, K., Nordstrom, K., Sjoberg, A. (1999) Screening of antimicrobial activities of disinfectants and cleaning agents against foodborne spoilage microbes, *Zeitschrift für Lebensmitteluntersuchung und -Forschung A*, 208, 289-298.
- [35] Block, S.S. (2001) *Disinfection, Sterilization and Preservation*, Fifth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 135-146, 185-191.
- [36] Juven, B.J., Pierson, M.D. (1996) Antibacterial effects of hydrogen peroxide and methods for its detection and quantitation. *Journal of Food Protection*, 59 (11), 1233-1241

