

Mikrobiyal Sideroforlar ve Biyoteknolojideki Uygulama Alanları

Belgin ERDEM¹

¹ Ahi Evran Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 40100, Kırşehir, TÜRKİYE

Sorumlu Yazar: berdem@ahievran.edu.tr

Geliş Tarihi: 03.01.2013

Kabul Tarihi: 22.02.2013

Özet

Sideroforlar, bakteri, mantar, aktinomicetes ve alg gibi mikroorganizmalar tarafından üretilmektedirler. Son yıllarda sideroforların klinik ve tarımsal olmak üzere birçok alanlarda uygulanabilirliği, bu mikrobiyal demir şelatının biyoteknolojideki önemini artırmıştır. Sideroforlar antibiyotik ve biyokontrol ajanı olarak da kullanılmaktadırlar. Modern moleküler araçların ortaya çıkması ile doğadaki sideroforların çok yönlü rolünün anlaşılmasında önemli gelişmeler olmuştur.

Bu derleme, mikrobiyal sideroforların rolü ve uygulamaları üzerindeki son araştırmaları özetlemekte ve biyoteknoloji alanındaki önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyal Siderofor, Biyoteknoloji

Microbial Siderophores and Their Biotechnological Applications

Abstract

Siderophores produced by microorganisms such as bacteria, fungi, actinomycetes and algae. In recent years, clinical and agricultural fields to siderophores many areas of applicability of this increased microbial iron chelate importance in biotechnology. Siderophores is also used as antibiotics and biocontrol agent. With the advent of modern molecular tools, a major breakthrough is taking place in the understanding of multi-faceted role of siderophores in nature. This review summarizes the latest research on microbial siderophores role and applications and emphasizes the importance in the field of biotechnology.

Keywords: Microbial Siderophore, Biotechnology

GİRİŞ

Demir dünyada en en bol bulunan kimyasal elementtir ve mikroorganizmalar büyümeleri için bu elemente ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle organizmalarda birçok hücresel ve metabolik işlemler için düzenleyici görevleri vardır. Demirin; fotosentez, oksijen salınımı, solunum, TCA (trikarboksilik asit) döngüsü, gen regülasyonu, nitrat sentezi, azot fiksasyonu, ATP sentezi ve DNA sentezi gibi metabolik reaksiyonlarda ve diğer biyolojik olaylarda birçok mikroorganizma için önemli bir element olduğu bildirilmektedir (Ratledge ve Dover, 2000; Skaar, 2010; Hammer ve Skaar, 2011). Ökaryotik organizmaların demiri çözmesi çok zor olmasına rağmen, bakteriler kendileri için gerekli olan demiri kullanmak için farklı stratejiler geliştirmişlerdir. Demirin Fe-III şeklindeki çözünürlüğü çok düşüktür ve dolayısıyla organizmalar tarafından kullanılamazlar.

Anoksik şartlarda demir (Fe-II) suda çözünür. Ancak, oksik şartlarda ise demir genelde (Fe-III) suda çözünemezler. Bakteriler demir ihtiyaçlarını karşılamak için siderofor olarak bilinen şelat ajanları kullanırlar. Sideroforlar bakteri dışında kompleks olarak bulunan demir elementlerinin çözünmesini sağlarlar ve bu çözülmüş kompleksler aktif taşıma ile hücre içine alınırlar (Kraemer, 2004).

Son yıllarda, sideroforların analizi (Hider ve Kong, 2010), genetiği (Lehoux ve ark., 2000), biyosentez yolları (Barry ve Challis, 2009), transportu (Faraldo-Gómez ve ark., 2002; Faraldo-Gómez ve Sansom, 2003) ve sideroforların eriyebilir demir reaksiyon kinetiği (Baukhalfa ve Crumbliss, 2002; Kraemer, 2004) üzerine birçok çalışma yapılmıştır.

Sideroforların çok çeşitli uygulama alanları vardır ve yapılan çalışmalarda sideroforların biyoteknoloji dünyasında önemli olduğu bildirilmiştir (Diaz de Villegas, 2007). Bu nedenle sideroforlar; özellikle sağlık, tarım, kozmetik gibi biyoteknolojik alanlarda kullanılmaktadır (Winkelmann, 2002). Sideroforlar özellikle kanser ve malaria gibi hastalıkların tedavisinde demir taşıyıcısı ve antibiyotik olarak kullanılmaktadırlar (Bergeron ve Brittenham, 1993; Miethke ve Marahiel, 2007).

Son yıllarda, bitki kökünde bulunan özellikle pseudomonaslar tarafından oluşturulan sideroforlar ve patojenlerin üremesini inhibe eden antimikrobiyal metabolitler biyolojik kontrol de önem kazanmıştır (Fujimoto ve ark.,1995; Walsh ve ark., 2001; Nagarajkumar ve ark., 2004)

SİDEROFORLAR

Kimyasal anlamda, siderofor (Yunanca demir taşıyıcı) demirin yetersiz bulunduğu ortamda ökaryotik, prokaryotik ve yüksek organizmalar tarafından salınan düşük molekül ağırlıklı metal şelat bileşiklerdir (Miethke ve Marahiel, 2007). Önceki literatürlerde siderofor; siderokrom, sideramin, sideromisin ve ionofor olarak kullanılmaktadır. Ancak, artık bu terimler Yunancada sideros: demir ve phores: taşıyıcı anlamına gelen siderofor terimi ile yer değiştirmiştir (Thomashow ve Weller, 1995).

Sideroforlar doğadan başka yerde bulunmayan pek çok değişik amino asitleri yapısında bulunduran 400-1500 Da molekül ağırlığındaki demir bağlayan proteinlerdendir.

Sideroforların yapısı türler arasında oldukça büyük değişiklikler göstermektedir. Şimdiye kadar yaklaşık 500 siderofor değişik mikroorganizmalardan izole edilmiştir (Boukhalfa ve Crumbliss, 2002).

Bazı fungus ve bakteriler tarafından üretilen sideroforlara örnek olarak ferrikrom (*Ustilago sphaerogena*), enterobaktin (veya enterokelin) (*Escherichia coli*), mikobaktin (*Mycobacterium*), enterobactin ve basillibaktin (*Bacillus subtilis*), ferrioksamin B (*Streptomyces pilosus*), fusarinin C (*Fusarium roseum*), yersiniabaktin (*Yersinia pestis*), vibriobaktin (*Vibrio cholerae*), azotobaktin (*Azotobacter vinelandii*), psödobaktin (*Pseudomonas B 10*), eritrobaktin (*Saccharopolyspora erythraea*) ve ornibaktin (*Burkholderia cepacia*) sayılabilir (Miethke ve Marahiel, 2007).

Önemli Siderofor Grupları

Mikroorganizmalar farklı kimyasal özellikte yüzlerce siderofor üretmektedir. (Ratledge ve Dover, 2000). En çok aerobik ve fakültatif anaerobik mikroorganizmaların en az bir çeşit siderofor sentezlediğinin fark edilmesi ile sideroforlara olan ilgi son yıllarda artmıştır. Siderofor genelde kararlı bir formdadır yalnız doğal olarak oluşan demir metal iyonları (Fe-III) ile karşılaşan oktahedral (düzgün sekizyüzlü) yapıdaki bir siderofor demir kompleksi oluşturarak ona kuvvetli bir şekilde bağlandıktan sonra, mikroorganizmalar Fe -III'ü Fe -II 'ye dönüştürerek sideroforlardan serbest demiri salarlar (Miethke ve Marahiel, 2007). Hücre dışında bulunan sideroforların hücre içine tekrar geri alınması için hücre zarında özel reseptörler bulunur. Demir ile kompleks oluşturan sideroforlar bu reseptörler tarafından tanınır ve bu reseptörlere bağlanarak hücre zarının içinden çeşitli taşıma mekanizmaları ile hücre içine taşınırlar (Martinez ve ark., 2003; Raymond ve Denz, 2004). Fe-III 'ün hücre içinde indirgenmesinin ardından oluşan Fe-II 'nin sideroforla zayıf bir yapı kazanması, demirin hücre içine salınmasını da kolaylaştırır. Sideroforlar çoğunlukla kimyasal kompozisyon ve mikrobiyal orijinlerine göre hidroksamat, katekolat (fenolat) ve karboksilat

(örneğin, sitrik asit türevleri) ve karışık ligantlar olmak üzere dört önemli gruba ayrılmıştır (Modi ve ark. 2012). (Tablo-1).

Tablo-1. Mikroorganizmalar tarafından üretilen siderofor grupları (Modi ve ark. 2012)

Sideroforun Kimyasal tipi	Siderofor	Mikroorganizma
Hidroksamat	Ferrikrom	<i>Ustilago sphaerogena</i>
	Desferrioksamin B	<i>Streptomyces pilosus</i>
	Desferrioksamin E	<i>Streptomyces coelicolor</i>
	Fusarinin C	<i>Fusarium roseum</i>
	Ornibaktin	<i>Burkholderia cepacia</i>
Katekolat	Enterobaktin	<i>Escherichia coli</i>
	Bacillibaktin	<i>Bacillus subtilis</i> <i>Bacillus anthracis</i>
	Vibriobaktin	<i>Vibrio cholerae</i>
Karboksilat	Rhizobaktin	<i>Rhizobium meliloti</i>
	Rhizoferrin	<i>Rhizopus microspores</i>
	Staphyloferrin A	<i>Staphylococcus hyicus</i>
Karışık ligant	Azotobaktin	<i>Azotobacter vinelandii</i>
	Pyoverdin ve pyochelin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Yersiniabaktin	<i>Yersinia pestis</i>
	Maduraferrin	<i>Acinomadura madurae</i>

1. Hidroksamat Siderofor

Bu grup sideroforlar bakteri ve mantarlar tarafından üretilir. Ferrikrom *Ustilago sphaerogena* mantarı tarafından üretilen ilk siderofordur. Bütün hidroksamatlar N^{δ} -acyl- N^{δ} -hydroxy-L-ornitin içerirler. (Van der Helm ve Winkelmann, 1994). Hidroksamat siderofor üç sekonder hidroksamat grup içerir ve her bir hidroksamat grup iki oksijen molekül sağlar. Bir siderofor demire bağlandığında 425 ile 500 nm arasında güçlü bir absorpsiyon gösterir (Messenger ve Ratledge, 1985). Hidroksamat sideroforlara örnek, Desferrioksamin B (deferoksamin), desferrioksamin E, fusarinin C, ornibaktin, enterobaktin, ferrioksamin ve ferrikromdur (Crosa ve Walsh, 2002).

2. Katekolat (Fenolat) Siderofor

Sideroforların en yaygın olan ikinci grubunu oluştururlar ve yalnızca belli bakteriler tarafından üretilmektedirler. Hidroksamat sideroforlarda olduğu gibi, katekolat sideroforlar da bir heksadentat oktahedral kompleksini oluşturmak için yapılarında iki oksijen atomu içerirler. Katekolat sideroforlar için en iyi örnekler enterobaktin, vibriobaktin, agrobaktin, pyochelin ve yersiniabaktindir (Neilands, 1981).

3. Karboksilat Siderofor

Bu gruptaki sideroforlar hidroksamat ve fenolat ligandlara sahip değildir. Daha çok Fe-III, bağlamak için α -hidroksikarboksilat ve karboksilat tarafından özel olarak elde edilirler.

Karboksilat sideroforlara örnek, Staphyloferrin A, mikobaktin, rhizoferrin, petrobaktin, piyoverdin, azotobaktin ve ferribaktindir (Dave ve Dube, 2000; Jimenez ve ark., 2010).

4. Karışık ligant

Bu grup sideroforlar karboksilat ve hidroksil gruplarını içerirler. Karışık sideroforlara örnek, mikobaktin, petrobaktin, azotobaktin, pyoverdin, yersiniabaktin ve maduraferindir (Modi ve ark., ve 2012; Ratul, ve ark., 2012).

Siderofor Üreten Mikroorganizmalar

Bir çok mikroorganizma için sideroforların sentezi, yapıları, özellikleri ve kullanım alanları, bilimsel araştırmalarla ortaya konulmuş ve bakteri, aktinomycetes, mantar ve alglerin farklı siderofor türlerini ürettiği bildirilmiştir (Winkelmann, G. 2002).

1. Bakteriler

Bakteriler metal bulunan ortamlarda yaygın olarak bulunurlar ve ağır metallere tutunarak birikirler. Gram pozitif bakterilerin hücre duvarları metal bağlama özelliğine sahiptir. Bazı bakteriler metal bağlayan polisakkarit üretirler. Buna ilaveten manganez, nikel ve demir gibi metalleri özel reseptörlerle yoluyla absorbe ederler. Demir bulunan ortamda, bakteriler ferrik demiri bağlayan ve taşıyan siderofor üretirler. Bu sideroforlar mineral ya da organik maddelerden demirin hücre dışında çözünür duruma getirilmesinde önemli bir rol oynamaktadırlar. Siderofor üreten bazı önemli bakteriler *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio anguillarum*, *Aerobacter aerogenes* ve *Mycobacterium tuberculosis*dir (Crosa ve Walsh, 2002).

2. Actinomicetesler

Aktinomicetesler aerobik gram pozitif filamentli bakteriler olup, aseksüel spor formundadırlar. Doğada saprofit olarak bulunurlar ve yoğunluğu fazla olan metalleri tolere edebilirler. Aktinomicetesler hidroksamat ve karışık tipde siderofor üretirler. Siderofor üreten aktinomicetesler arasında *Actinomadura madurae*, *Nocardia asteroides*, ve *Streptomyces griseus* vardır (Bergeron ve Burne, 2001).

3. Mantarlar

Mantarlar da bakteriler kadar önemli siderofor üretirler. Mantarların katekolat (Capon ve ark., 2007) ve karboksilat tipde sideroforlara sahip oldukları bilinmesine rağmen, esas

olarak hidroksamat siderofor üretirler (Holinsworth ve Martin, 2009). Siderofor üreten mantarlar arasında *Aspergillus nidulans*, *Penicillium chrysogenum*, *Trametes versicolor*, *Ustilago sphaerogina*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Rhodotorula minuta* yer almaktadır. Diğer taraftan *Saccharomyces cerevisiae*, siderofor üretmez fakat siderofor demir sistemine sahiptir ve diğer mikroorganizmalar tarafından üretilen sideroforu kullanırlar (Eisendle ve ark., 2006; Philpott ve Protchenko, 2008; Ozan ve Maden, 2010.).

4. Algler

Bazı araştırmacılar birkaç algin siderofor ürettiğini bildirmişlerdir. Schizokinen, *Anabaena* sp. tarafından üretilen sideroforun bir hidroksamat tipidir ve demir alınımını kolaylaştırır. *Anabaena flos-aquae* ve *Anabaena cylindrica* bakırı biriktiren siderofor üretirler (Lesuisse ve ark., 2001).

Bakterilerde Siderofor Taşıma Sistemi

Sideroforlar son derece çok özel taşıma sistemleri tarafından bakterilere taşınır. Bütün mikroorganizmalarda demir alınımında dış membran reseptörü, periplazmik siderofor bağlayıcı protein (PBP) ve iç membranda ATP'ye bağlı kaset (ABC) taşıyıcılarının siderofor taşıma sisteminde görevleri vardır (Ratul ve ark., 2012).

1. Dış Membran Reseptörleri

Gram negatif bakterilerde dış membran bir permabilite bariyeridir ve bakteriyi toksinlerden ve kimyasal ajanlardan korur (Nikaido, 2003). Fe-III siderofor komplekslerinin hücre içine alınması için öncelikle hücre zarı porinlerinden geçmesi gerekmektedir. Bu nedenle özel dış membran reseptörler yardımı ile sideroforlar hücre içine alınırlar. Bu dış membran reseptörleri kristal yapıda olup, *E. coli*'de bu reseptörler FhuA, (ferrikrom için), FecA (ferrik sitrat için) ve FepA (enterobaktin için), iken *P. aeruginosa* ise FpvA (piyoverdin için) ve FptA (piyokelin için) dış membran reseptörleri olarak bilinmektedir (Ferguson ve ark., 2001).

Periplazmadaki ferrik sideroforların (Fe-III) taşınmasında enerji ihtiyacı ve sitoplazmik membranın hareketi için dış membrana bağlanan TonB, ExbB ve ExbD proteinleri vardır ve bunlar sitoplazmik membrandan dış membrana enerji aktarırlar (Larsen, 1999). ExbB ve ExbD proteinleri membranın elektrokimyasal değişikliğinde kullanılırlar (Higgs ve ark., 2002). Gram pozitif bakterilerde ise dış membran olmadığından taşıma için gerekli olan enerjiyi ATP'den sağlar. Bir demirin hücre içine alınmasında ABC taşıyıcılarının yanı sıra Gram negatif bakterilerdeki PBP'ne benzeyen membrana bağlı proteine ihtiyaç vardır (Nikaido, 2003; Ratul ve ark., 2012).

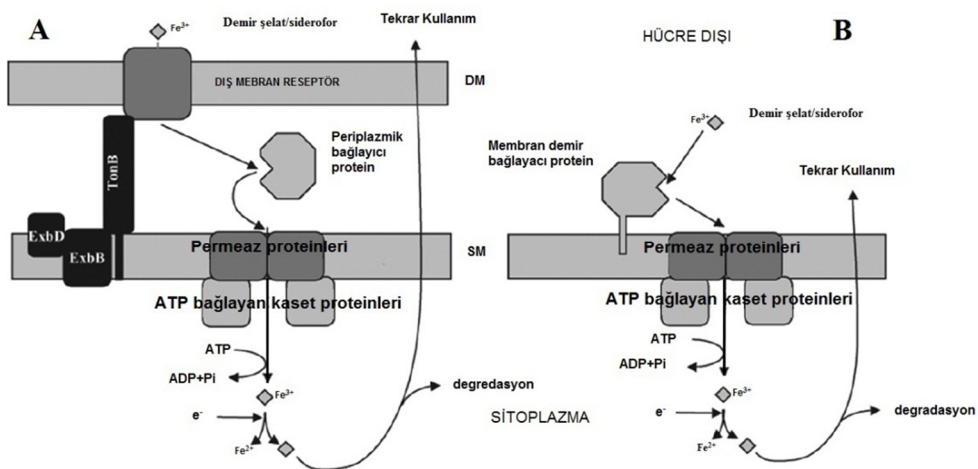
2. Periplazmada Siderofor Bağlayan Protein (PBP)

Periplazmada siderofor bağlayan protein (PBP) bakteri hücrelerinin sitoplazmasına ve sitoplazmik membrana sideroforların taşınması için önemlidir. Periplazma ve sitoplazmik membrandan Fe-III sideroforların taşınmasında periplazmadaki proteinler hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerde bulunmaktadır (Clarke ve ark., 2000; Koster ve ark., 2001). Örneğin, *E. coli*'de periplazmada siderofor bağlayıcı proteinlerden FhuD, FepB ve FecB bulunmaktadır (Tam ve Saier, 1993; Clarke, ve ark., 2000).

ATP-bağlayan kaset taşıyıcıları (ABC-Transporters)

ATP Bağlayan Kaset (ABC) taşıyıcıları membran proteinlerindedir. Temelde ATP hidrolizi ile oluşan enerjiyi kullanarak hücre membranından maddelerin taşınmasından sorumludurlar.

Siderofor bir PBP (periplazmada siderofor bağlayıcı protein)'ne bağlandıktan sonra siderofor Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin sitoplazmik membranları boyunca ABC (ATP bağlayan kaset) taşıyıcıları tarafından sitoplazmaya taşınır ve bu taşınma ATP hidrolizi ile birleşen bir ABC taşıyıcı protein kompleksi tarafından gerçekleştirilir (Locher, 2002). Bağlayıcı proteinle birleşen ABC taşıyıcıları Gram negatif bakterilerin periplazmasında çözünür halde bulunurken, Gram pozitif bakterilerde sitoplazmik membranın yüzeyine yerleşmişlerdir. ATP ye bağlı kaset (ABC) taşıyıcılar hücre membranları boyunca çeşitli maddelerin taşınmasında ATP hidrolizinin enerjisini kullanırlar ve ABC sistemleri sitozolde ve sitoplazmik membran boyunca sideroforların taşınmasını kolaylaştırmaktadırlar. (Koster, 2001; Locher, 2002). Hücre içine salınım olduktan sonra demir ya demir proteini ile birleşir ya da sonra kullanılmak için depolanır (Andrews ve ark., 2003) (Şekil-1).



Şekil-1. Gram-negatif (A) ve gram- pozitif bakteri (B) siderofor-aracılı demir alımının şematik gösterimi. (Andrews ve ark., 2003)

Mikrobiyal Sideroforların Uygulama Alanları

Son yıllarda, mikrobiyal sideroforlar ve ürünleri biyoteknoloji alanında oldukça önem kazanmıştır (Mohandass, 2004; Chincholkar, ve ark., 2005; Chaudhari ve ark., 2007). Çeşitli bakterilerin sideroforlarının hastalıklar üzerindeki biyokontrol yetenekleri bilim adamları tarafından çalışılmıştır (Chincholkar ve ark., 2000; Whipps, 2001). Özellikle bakteriostatik ve fungistatik ajan olarak, biyogübre ve biyokontrol ajanı olarak da kullanılabileceği bildirilmiştir (Walsh ve ark., 2001; Montesinos ve ark., 2002, Nagarajkumar ve ark., 2004; Mark ve ark., 2006).

1.Sideroforların Tıbbi Uygulamaları

Demir; insan, bitki, hayvan ve mikroorganizmaların yaşamlarındaki değişik fizyolojik aktiviteler için gereklidir ve fazlalığı ve eksikliği değişik hastalıklara sebep olması nedeni ile sideroforlar tıpta bazı klinik uygulamalarda kullanılmaktadır (Eisendle ve ark., 2006). Sideroforlar bazı insan hastalıklarının tedavisinde potansiyel uygulamalara sahiptir. Sideroforlar bilinen en büyük Fe-III bağlayıcıları arasındadır ve bu nedenle tıp dünyasında oldukça ilgi çekmektedir. Özellikle metal şelat tedavisinde önem kazanmıştır. Örneğin, siderofor desferrioksamin B (DFB), malariya, romatoit arthritis, alzheimer, talasemi, yaralanma, demir zehirlenmesi, tümör, böbrek yetmezliği gibi hastalıkların tedavisinde geniş kullanıma sahiptir (Krewulak ve Vogel, 2008; Del Olmo ve ark., 2003). *Klebsiella pneumoniae* 'nın sideroforları antimalarial ajan olarak ve kozmetik alanında deodorant olarak da kullanılabileceği bildirilmiştir (Johnson ve ark. 2003; Krewulak ve Vogel, 2008).

2.Sideroforların Tarımsal Uygulamaları

Bakteriler tarafından üretilen sideroforların bitki patojenleri üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir (Vessey,2003). Bitki köklerinin çevresindeki (rizosferdeki) mikroorganizmalar tarafından üretilen kimyasal bileşikler demir gibi bazı gerekli minerallerin varlığını ve alımını artırır. Rizosferik bakteriler tarafından üretilen hidroksamat ve katekolat sideroforlar bitkiler tarafından kullanılmaktadır (Carrillo-Castañeda ve ark., 2002).

Özellikle *Azotobacter* ve *Pseudomonas* bakterileri; ürün, kalite ve veriminin arttırılmasına yönelik tarım uygulamalarında, tuzluluğa bağlı olarak kurak, endüstriyel kaynaklı kirletilmiş toprakların tarıma daha elverişli hale getirilmesinde ve bazı bitki patojenlerine karşı biyolojik mücadele gibi biyoteknolojik çalışmalarda kullanılabileceği bildirilmiştir (Cornelis ve Matthijs, 2007; Couillerot, ve ark., 2009).

*Pseudomonas*lar tarafından üretilen sideroforlar, gerekli olan Fe-III bağlayarak, fungal patojenlerin spor oluşumunu engellemekte ve hastalığı ortadan kaldırdığı bildirilmiştir (Montesinos ve ark., 2002). Bitki büyümesini geliştiren bakteri olarak bilinen (PGPB)

floresan Pseudomonasların bazı suşları vardır. Bunlar tohum veya bitkinin yeraltı parçalarına inoküle edildiği zaman bitki patojenlerini baskılamaktadırlar (Couillerot ve ark., 2009). PGRB tarafından hastalığın baskılanmasındaki mekanizmalarından biri de pyoverdin ve pyochelin gibi sideroforların üretimidir. Siderofor köklerin çevresindeki demiri yakalar ve böylece solgunluk ve kök çürüklüğüne sebep olan *Fusarium oxysporum* ve *Pythium ultimum* gibi patojenlerin üremesini engellemiş olurlar (Weller, 2007; Sahu ve Sindhu, 2011).

3. Sideroforların Çevresel Uygulamaları

Sideroforlar ağır metal birikimi, pas, boya giderimi ve kanalizasyon sularının temizlenmesi gibi değişik çevresel sorunları çözme yeteneğine sahiptirler. Sideroforlar demirin çözülmesinde önemli bir rol oynarlar. Gram pozitif bakterilerin hücre duvarının metal bağlama özelliği oldukça güçlüdür. Metallerden örneğin, manganez (Mn), nikel (Ni) ve demir (Fe), belirli reseptörler boyunca emilirler. Ortamda demir yetersizliği durumunda, bakteriler ferrik demiri (Fe-III) bağlayan sideroforları üretirler. Siderofor üreten bakteriler ağır metaller ile kontamine olan çevreden ağır metallerin fitoekstraksiyonuna yardım etmede kullanılmaktadırlar (Sunita ve ark., 1994; Bezbaruah ve Saikia, 1998).

SONUÇ

Siderofor büyük biyoteknolojik potansiyelli küçük moleküllerdir. Yeni moleküler metodların gelişmesi ile tıbbi ve çevresel alanlarda bu moleküllerin faydalı yönlerinden yararlanmaya gereksinim vardır. Yirminci yüzyılın ortalarında, bilim adamları tarafından modern teknikler kullanarak mikrobiyal sideroforlar çalışılmıştır. Yirmi birinci yüzyılda ise, sideroforların biyoteknolojik uygulamaları üzerinde yoğun çalışmalar yapılarak, klinik, ziraat, çevre, sağlık ürünleri ve endüstride dahil olmak üzere günümüzde biyoteknojinin birçok alanlarında uygulanabilirliği açıkça görülmektedir. İnsan hayatının ve tüm canlıların yaşamının ve ekosistemin iyileştirilmesinde önemli rol oynayan mikrobiyal sideroforların biyoteknoloji alanlarında kullanılabilmesi için günümüzde olduğu gibi gelecekte de artan bir hızda sürdürülebileceği şüphesizdir. Ayrıca, yeni sideroforların bulguları yakın bir gelecekte büyük bir atılım olacağı tahmin edilmektedir. Böylece, mikrobiyal kökenli sideroforlar tüm demirle beslenmelerde önemli bir rol oynayabilir.

KAYNAKLAR

- Andrews, S.C., Robinson, A.K. ve Rodríguez-Quiñones, F. 2003. Bacterial iron homeostasis. *FEMS Microbiol. Rev.*, 27: 215–237.
- Barry, S.M. ve Challis, G.L. 2009. Recent advances in siderophore biosynthesis. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 13: 1–11.
- Bergeron, R.J., ve Brittenham, G.M. (Editors). 1993. The developmentn of iron chelators for clinical use. CRC Press, Boca Raton, Fla.
- Bergeron, L. ve Burne, R.A. 2001. Roles of fructosyltransferase and levanase-sucrase of *Actinomyces naeslundii* in fructan and sucrose metabolism. *Infect. Immun.* 69: 5395–5402.
- Bezbaruah, B. ve Saikia, N. 1998. Influence of Metals on Siderophore Production by *Azotobacter chroococcum* RRLJ 203. *Indian J. Exp. Biol.* 36: 680-687.
- Boukhalfa, H., Crumbliss, A.L., 2002. Chemical aspects of siderophore mediated iron transport. *BioMetals* .15: 325–339.
- Capon, R.J., Stewart, M., Ratnayake, R., Lacey, E. ve Gill, J.H. 2007. Citromycetins and bilains A–C: new aromatic polyketides and diketopiperazines from Australian marine-derived and terrestrial *Penicillium* spp. *J. Nat. Prod.* 70: 1746–1752.
- Carrillo-Castaneda, G., Munoz, J.J. ve Peraltavidea, J.R. 2005. A spectrophotometric method to determine the siderophore production by strains of fluorescent *Pseudomonas* in the presence of copper and iron. *Microchem. J.* 81: 35-40.
- Chaudhari, B.L., Rane, M.R. ve Chincholkar, S.B. 2007. Microbial Siderophores in Human and Plant Health-Care. *Soil Biol.* 12: 205-242..
- Chincholkar, S.B., Rane, M.R. ve Chaudhari, B.L. 2005. Siderophores their biotechnological applications. In: Podila GK, Varma A (eds) Biotechnological applications: microbes; Microbiology Series, IK International, pp. 177–198. New Delhi.
- Clarke, T. E., Ku, S. Y., Dougan, D. R., Vogel, H. J. ve Tari, L.W. 2000. The structure of the ferric siderophore binding protein FhuD complexed with gallichrome. *Nat. Struct. Biol.* Apr. 7 :287-91.
- Cornelis, P. ve Matthijs, S. 2007. *Pseudomonas* Siderophores ve their Biological Significance. *Soil Biol.* 12: 193-203.
- Couillerot, O., Prigent-Combaret, C., Caballero-Mellado, J. ve Moënne-Loccoz, Y. 2009. *Pseudomonas fluorescens* and closely-related fluorescent pseudomonads as biocontrol agents of soil-borne phytopathogens. *Lett. Appl. Microbiol.* 48: 505–512.
- Crosa, J.H., ve Walsh, C.T. 2002. Genetics ve assembly line enzymology of siderophore biosynthesis in bacteria. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 66: 223-49.
- Dave, B.P. ve Dube, H.C. 2000. Detection and chemical characterization of siderophores of rhizobacterial fluorescent pseudomonads. *Indian Phytopathol.* 53: 97–98.
- Del Olmo, A., Caramelo, C. ve SanJose, C. 2003. Fluorescent complex of pyoverdinin with aluminum. *J. Inorg. Biochem.* 97: 384–387.
- Diaz de Villegas, M.E. 2007. Biotechnological Production of Siderophores. *Soil Biol.* 12; 199-231.
- Eisendle, M., Schrettl, M., Kragl, C., Muller, D., Illmer, P. ve Haas, H. 2006. The intracellular siderophore ferricrocin is involved in iron storage, oxidative-stress resistance, germination ve sexual development in *Aspergillus nidulans*. *Eukaryot Cell.* 5:1596–1603.
- Faraldo-Gómez, J.D. Smith, G.R. ve Sansom, M.S.P. 2002. Molecular dynamics simulations of the bacterial outer membrane protein FhuA: a comparative study of the ferrichrome-free and bound states. *Biophys J.* 85: 1406–1420.
- Faraldo-Gómez, J.D. ve Sansom, M.S.P. 2003. Acquisition of iron-siderophores in Gram-negative bacteria. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4:105–116.
- Ferguson, A.D., Koedding, J., Walker, G., Bos, C., Coulton, J.W., Diederichs, K., Braun, V. ve Welte, W. 2001. Active transport of an antibiotic rifamycin derivative by the outer-membrane protein FhuA. Structure (Camb.). 9 : 707–716.
- Fujimoto, D.K., Weller, D.M. ve Thomashow, L.S. 1995. Role of secondary metabolites in root disease suppression. In: Inderjit KMM, Dakshini, Einhellig FA (eds) Allelopathy, organisms, processes and applications. pp. 330–347. ACS. Symposium Series 582, American Chemical Society. Washington, DC.
- Hammer, N.D., Skaar, E.P. 2011. Molecular mechanisms of *Staphylococcus aureus* iron acquisition. *Annu. Rev. Microbiol.* 65: 129–147.
- Hider, R.C. ve Kong, X. 2010. Chemistry and biology of siderophores. *Nat. Prod. Rep.* 27: 637–657.
- Higgs, P.I., Letain, T.E., Merriam, K.K., Burke, N.S., Park, H., Kang, C., and Postle, K. 2002. TonB interacts with non-receptor proteins at the outer membrane of *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 184: 1640–1648.
- Holinsworth, B., Martin, J. 2009. Siderophore production by marine-derived fungi. *BioMetals.* 22: 625–632.

- Jimenez, P.N., Koch, G., Papaioannou, E., Wahjudi, M. 2010. Role of PvdQ in *Pseudomonas aeruginosa* virulence under iron-limiting conditions. *Microbiol.* 156: 49–59.
- Johnson, P.A., Bebington, G.B., Landa, A.S.M., Anthony, S. ve Mckay, V.A. 2003. Deodorant products. US patent no. 6: 490.
- Koster, W. 2001, ABC transporter-mediated uptake of iron, siderophores, heme and vitamin B12. *Research in Microbiol.* 152: 291-301.
- Kraemer. S.M. 2004. Iron oxide dissolution and solubility in presence of siderophores. *Aquat. Sci.* 66: 3–18.
- Krewulak, K. D. ve Vogel, H. J. 2008. Structural biology of bacterial iron uptake. *Biochim. Biophys. Acta.* 1778: 1781–1804.
- Larsen, R.A., Thomas, M.G. ve Postle, K. 1999. Protonmotive force, ExbB and ligve-bound FepA drive conformational changes in TonB. *Mol. Microbiol.* 31: 1809–1824.
- Lehoux, D.E, Sanschagrin, F., Levesque, R.C. 2000. Genomics of the 35-kb pvd locus and analysis of novel pvdIJK genes implicated in pyoverdine biosynthesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiol. Lett.* 190:141–146.
- Lesuisse, E., Blaiseau, P.L., Dancis, A. ve Camadro, J.M. 2001. Siderophore uptake and use by the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiol.* 147: 289–298..
- Locher, K.P. Lee, A.T. ve Rees, D.C. 2002. The E-coli BtuCD structure: a framework for ABC transporter architecture and mechanism. *Sci.* 296 : 1091–1098.
- Mark, G.L., Morrissey, J.P., Higgins, P. ve O’Gara, F. 2006. Molecular-based strategies to exploit *Pseudomonas* biocontrol strains for environmental biotechnology applications. *FEMS Microbiol. Ecol.* 56:167–177.
- Martinez, J.S., Franklin, J.N.C., Mann, E.L., Martin, J.D., Haygood, M.G., ve Butler, A. 2003. Structure ve membrane affinity of a suit of amphiphilic siderophores produced by a marine bacterium. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100 : 3554–3759.
- Messenger, A.J.M. ve Ratledge, C. 1985. Siderophores. In: Moo-Young M (ed) *Comprehensive biotechnology*, vol 3. pp. 275–294. Pergamon Press.
- Miethke, M. ve Marahiel, M. 2007. Siderophore-Based Iron Acquisition and Pathogen Control *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 71: 413–451.
- Modi, P. Kaur, A., Kaur, M. ve V.K. Kapoor, 2012. Siderophores: A Novel Approach for Iron Removal . *Int.J. Uni. Pharm. Life Sci.* 2: 628-636.
- Mohandass, C. 2004. Bacterial Siderophores and their Biotechnological applications. *Marine Microbiology: Facets & Opportunities*; Ramaiah, N (Ed.). 169-174.
- Montesinos, E., Bonaterra, A., Badosa, E, Franc a, J., Alemany, J., Llorente, I., ve Moragrega, C. 2002. Plant-microbe interactions and the new biotechnological methods of plant disease control. *Int. Microbiol.* 5:169–175.
- Nagarajkumar, M., Bhaskaran, R. ve Velazhahan, R. 2004. Involvement of secondary metabolites and extracellular lytic enzymes produced by *Pseudomonas fluorescens* in inhibition of *Rhizoctonia solani* , the rice sheath blight pathogen. *Microbiol. Res.* 159:73–81.
- Neilands, J. B. 1981. Microbial iron compounds. *Annu. Rev. Biochem.* 50: 715-731.
- Nikaido, H. 2003. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 67 : 593–656.
- Ozan, S. ve Maden, S. 2010. Funguslarda Siderofor oluşumu. *Sel uk  niv. Sel uk Tarım ve Gıda Bil. Derg.* 24 : 118-124.
- Philpott, C.C., Protchenko, O. 2008. Response to iron deprivation in *Saccharomyces cerevisiae*. *Eukaryotic Cell.* 7: 20–27.
- Ratledge, C., Dover, L.G. 2000. Iron metabolism in pathogenic bacteria. *Annu. Rev. Microbiol.* 54: 881–941.
- Ratul. S., Nabaneeta, S., Robert. S.D. ve Lorelle, L.B. 2012. Microbial Siderophores. *J. Basic Microbiol.* 52 :1–15 .
- Raymond, K.M. ve Denz, E. 2004. Biochemical and Physical Properties of Siderophores, in: J.H. Crosa, A.R. Mey, S.M. Payne (Eds.), *Iron Transport in Bacteria*, pp. 3–17. ASM Press, Washington.
- Sahu, G. ve Sindhu, S. 2011. Disease control and plant growth promotion of green gram by siderophore producing *Pseudomonas* sp. *Res. J. Microbiol.* 6: 735–749.
- Skaar, E.P. 2010. The battle for iron between bacterial pathogens and their vertebrate hosts. *PLoS Pathog.*, 6,e1000949.
- Sunita, S., Lakshminarayana, K., Gupta, P.P. ve Suneja, S. 1994. Role of Azotobacter chroococcum Siderophores in Control of Bacterial Rot and Sclerotinia rot of Mustard. *Indian J. Mycol. Plant Pathol.* 24: 202-205.
- Tam, R. ve Saier Jr, M.H. 1993. Structural, functional, and evolutionary relationships among extracellular solute-binding receptors of bacteria. *Microbiol. Rev.* 57 : 320–346.

- Thomashow, L.S. ve Weller, D.M. 1995. Current concepts in the use of introduced bacteria for biological disease control: mechanisms and antifungal metabolites. In: Stacey G, Keen N (eds) *Plant microbe interactions*, vol 1. pp. 187–235. Chapman and Hall, New York.
- Van der Helm, D. Ve Winkelmann, G. 1994. Hydroxamates and polycarboxylates as iron transport agents (siderophores) in fungi. In: Winkelmann G, Winge D, editors. *Metal Ions in Fungi*. pp. 39–98. Marcel Dekker; New York.
- Vessey, J.K. 2003. Plant growth promoting rhizobacteria as biofertilizers. *Plant Soil*. 255:571–586.
- Walsh, U.F., Morrissey, J.P. ve O’Gara, F. 2001. *Pseudomonas* for biocontrol of phytopathogens: from functional genomics to commercial exploitation. *Curr. Opin. Biotechnol.* 12:289–295..
- Weller, D.M. 2007. *Pseudomonas* biocontrol agents of soilborne pathogens: Looking back over 30 years. *Phytopathol.* 97: 250–256.
- Whipps, J.M. 2001. Microbial interactions and biocontrol in the rhizosphere, *J. Exp. Bot.* 52: 487–511..
- Winkelmann, G. 2002. Microbial siderophore mediated transport. *Biochem. Soc. Trans.* 30: 691–696.