

Atf İçin: Cicek, M., Cicek, E. ve Kocabas, A. (2025). Ektoin: Mikrobiyal Hayatta Kalma Sırrından Biyoteknolojik Uygulamalara. *İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 15(1), 92-109.

To Cite: Cicek, M., Cicek, E. & Kocabas, A. (2025). Ectoine: From Microbial Survival Secret to Biotechnological Applications. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 15(1), 92-109.

Ektoin: Mikrobiyal Hayatta Kalma Sırrından Biyoteknolojik Uygulamalara

Mustafa CİCEK¹, Esra CİCEK², Aytac KOCABAS^{1*}

Öne Çıkanlar:

- Ektoin, olağanüstü su tutma kabiliyetine sahip doğal bir bileşiktir.
- Ektoin'in çok yönlülüğü onu farmasötik geliştirmede değerli bir varlık haline getirir.
- İlaç stabilitesini ve etkinliğini artırarak, ektoin ilaç formülasyonlarında çok önemli bir rol oynar.

Anahtar Kelimeler:

- İlaç
- Kozmetik
- Stres adaptasyonu
- Uyumlu çözünen madde

ÖZET:

Fizyolojik ve taksonomik açıdan oldukça büyük çeşitlilik sergileyen mikroorganizma türleri tarafından yüksek tuzluluk veya aşırı sıcaklık gibi çevresel stres faktörlerine yanıt olarak üretilen uyumlu çözünenlerden olan ektoin, özellikle mikrobiyoloji, biyoteknoloji ve çevre bilimi alanlarında büyük ilgi gören doğal bir bileşiktir. Olumsuz koşullar altında hücresel bütünlüğün ve işlevselliğin korunması açısından oldukça kritik bir molekül olan ektoinin hücresel sentezinin arkasında yatan mekanizmaların aydınlatılmasına ve stres adaptasyonundaki rollerinin tanımlanmasına yönelik pek çok çalışma gerçekleştirilmiştir. Sergilediği olağanüstü biyoteknolojik potansiyele bağlı olarak araştırmacıların dikkatini çeken ektoin başta kozmetik ve ilaç endüstrileri olmak üzere çeşitli sektörlerde yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Bu durum bir yandan yüksek ektoin üretim potansiyeline sahip yeni türlerin keşfedilmesine yönelik çalışmalara hız kazandırırken bir yandan da mikrobiyal kaynaklardan; uygun maliyetli ve sürdürülebilir yöntemlerle büyük ölçekli ektoin üretim stratejilerinin geliştirilmesini teşvik etmektedir. Bu inceleme, bir yandan ektoinin mevcut uygulama alanlarına kapsamlı bir genel bakış sunarak çeşitli endüstrilerde gelişen rolünü vurgulamakta bir yandan da ektoini geniş kapsamlı etkilere sahip çok yönlü ve etkili bir bileşik olarak konumlandırmaktadır.

Ectoine: From Microbial Survival Secret to Biotechnological Applications

ABSTRACT:

Ectoine, a compatible solute produced by physiologically and taxonomically diverse microorganism species in response to environmental stress factors such as high salinity or extreme temperatures, is a natural compound of great interest, especially in the fields of microbiology, biotechnology and environmental science. Numerous studies have been conducted to elucidate the processes underlying the cellular synthesis of ectoine, and to define its roles in stress adaptation. Ectoine, which attracted the attention of researchers due to its extraordinary biotechnological potential, finds widespread use in various sectors, especially in the cosmetic and pharmaceutical industries. While this situation accelerates studies on the discovery of new species with high ectoine production potential, it also encourages the development of cost-effective and sustainable methods for large-scale ectoine production strategies from microbial sources. This review provides a comprehensive overview of ectoine's current areas of application, highlighting its evolving role in various industries and positioning ectoine as a versatile and effective compound with far-reaching effects.

Highlights:

- Ectoine is a natural compound with exceptional water-holding abilities.
- Ectoine's versatility makes it a valuable asset in pharmaceutical development.
- By enhancing drug stability and efficacy, ectoine plays a crucial role in drug formulations

Keywords:

- Pharmaceuticals
- Cosmetics
- Stress adaptation
- Compatible solutes

¹ Mustafa ÇİÇEK ([Orcid ID: 0000-0002-7109-6500](https://orcid.org/0000-0002-7109-6500)), Aytac KOCABAŞ ([Orcid ID: 0000-0001-7622-1932](https://orcid.org/0000-0001-7622-1932)),

Karamanoglu Mehmetbey Üniversitesi, K.Ö. Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Karaman, Türkiye

² Esra ÇİÇEK ([Orcid ID: 0000-0002-7364-4435](https://orcid.org/0000-0002-7364-4435)), Refgen Biyoteknoloji Ltd.Şti., Ankara Üniversitesi Teknokent, Gölbaşı, Ankara, Türkiye

*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Aytac KOCABAŞ, e-mail: aytackocabas@kmu.edu.tr

GİRİŞ

Mikroorganizmalar bağlı buldukları habitatlar içerisinde çeşitli stres koşulları ile karşı karşıya kalırlar. Dolayısı ile mikroorganizmaların canlılıklarını sürdürebilmeleri ve çoğalabilmeleri bu olumsuz koşullara zamanında yanıt verebilme becerilerine bağlıdır (Csonka 1989, Kempf ve Bremer 1998, Bremer 2000, Roeßler ve Müller 2001, Wood vd. 2001, Czech vd. 2018). Çevresel ozmolaritede meydana gelen değişiklikler mikroorganizmaların yaygın olarak karşılaştığı stres faktörleri arasında yer alır. (Poolman & Glaasker, 1998, Bremer & Krämer, 2019). Hipo-ozmotik koşullarda hücrenin içerisine aşırı miktarda su girmesi turgor basıncını tolere edilemeyecek seviyelere çıkararak hücrenin bütünlüğü tehdit edebilir. Hiper-ozmotik ortamlarda hücrenin aşırı miktarda su kaybetmesi ise sitoplazmanın dehidratasyonu sebebiyle yaşamsal süreçlerin sürekliliğini bozabilmektedir (Czech vd. 2018). Dolayısıyla, mikroorganizmaların bu tür yıkıcı etkilerle baş edebilmesi için değişikliklerin hızlı bir biçimde tespit edilmesi ve ilgili enzimlerin ve/veya transport proteinlerinin aktivitelerinin yeniden düzenlenmesi çok büyük öneme sahiptir.

Mikroorganizmaların çevresel ozmolaritede meydana gelen değişiklikleri dengelemek amacıyla kullanabilecekleri aktif su pompalama sistemleri mevcut değildir. Her ne kadar hücre zarında bulunan akuaporinler su moleküllerinin difüzyon-aracılığı ile hızlı bir biçimde transfer edilmesine imkân sağlasa da yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle mikroorganizmalar sitoplazmanın ozmotik potansiyelini değiştirerek su moleküllerinin akış yönünü ve akış şiddetini dolaylı bir biçimde kontrol etmek zorundadırlar (Roeßler ve Müller 2001, Tanghe vd. 2006, Bremer ve Krämer 2019).

Mikroorganizmaların ozmoadaptasyon için faydalanabilecekleri iki temel mekanizma tanımlanmıştır. Bu yöntemlerden ilki başta potasyum (K^+) ve klorür (Cl^-) iyonları olmak üzere inorganik iyonların sitoplazmada yüksek konsantrasyonlarda biriktirilmesi esasına dayanmaktadır (Roeßler ve Müller 2001). Bu strateji (salt in) sitoplazmanın iyon içeriğini artırarak proteinlerin çözünürlüğünü ve fonksiyonlarını korumak için biyokimyasal özelliklerinin ayarlanmasını gerektirir (Czech vd. 2018). Bu nedenle “salt-in” stratejisini benimseyen mikroorganizmaların proteinleri yüksek miktarda asidik amino asit içerirken, hidrofobik amino asitlerin oranı nispeten daha düşüktür (Lanyi 1974, Oren 1999, 2008a, Czech vd. 2018). Diğer bir açıdan değerlendirildiğinde, bu durum söz konusu proteinlerin 3-boyutlu yapılarının ve aktivitelerinin korunmasını yüksek tuz konsantrasyonlarına bağımlı kılmaktadır. Enerjinin korunumu açısından ele alındığında hücre için oldukça avantajlı görünen “salt-in” stratejisi tuz konsantrasyonunun sürekli bir biçimde yüksek olduğu habitatlarda etkili bir çözüm sunmasına rağmen tuz içeriğinin sıklıkla değişiklik gösterdiği çevrelerde nispeten elverişsiz kalmaktadır (Oren 1999, Czech vd. 2018). Bununla birlikte, 'salt-in' stratejisi doğada yalnızca Halobacteriaceae ailesine ait Halobacterium, Haloarcula, Haloquadratum, Halorhabdus, Natronobacterium ve Natronococcus gibi ekstrem halofilik Archaea türleri; Haloanaerobiales takımına ait halofilik bakteriler ve Salinibacter ruber gibi bazı mikroorganizmalar tarafından kullanılmaktadır (Empadinhas ve Da Costa 2008, Oren 2008b).

“Salt-in” stratejisine alternatif olarak ortaya çıkan ve mikroorganizmalar tarafından çok daha yaygın bir biçimde kullanılan “salt-out” stratejisi ise inorganik iyonlar yerine “uyumlu çözünenler” (compatible solutes) olarak adlandırılan bir grup molekülün hücre içerisinde yüksek konsantrasyonlarda biriktirilmesi esasına dayanmaktadır. Bu organik ozmolitler, mikroorganizmalar tarafından hipertonic çevresel koşullarda suyun hücre dışına akışını engellemek amacıyla sentezlenebilmekte veya çevreden alım yoluyla biriktirebilmektedir (Kempf ve Bremer 1998, Wood vd. 2001, Czech vd. 2018). Salt-out stratejisi enerjinin korunumu açısından bakıldığında mikroorganizmalar için daha külfetli bir mekanizma gibi görünüyorsa da; i) canlıların proteom yapılarında çok büyük ölçekli değişiklikler gerektirmediği ve ii) daha geniş bir tuz konsantrasyonu aralığına uyum sağlamayı mümkün kıldığı için

çevresel osmolaritenin sürekli değişiklik gösterdiği habitatlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Empadinhas ve Da Costa 2008, Czech vd. 2018).

Uyumlu Çözünenler

Hücrelerin hiperozmotik ortamlara maruz kalması turgor basıncının ve sitoplazmik hacmin su kaybına bağlı olarak azalması ile sonuçlanmaktadır. Aktif ozmoadaptasyon stratejilerine sahip olmayan hücrelerde sitoplazmik hacimdeki bu azalma hücre içerisindeki su aktivitesi ile çevresel ortamdaki su aktivitesi eşitleninceye kadar devam etmekte ve sonuç olarak tüm hücre içi metabolitlerin konsantrasyonlarının artmasına neden olmaktadır. Çeşitli enzim inhibitörleri ve/veya iyonlar başta olmak üzere hücre içi moleküllerin konsantrasyonlarında meydana gelecek böylesi bir artışın canlılık üzerinde zararlı etkiler oluşturması oldukça muhtemeldir. Bu nedenle; hücre hacmi üzerinde gerçekleşecek pasif düzenlemelerin çevresel osmolaritede meydana gelebilecek değişikliklere adaptasyon için yeterli olamayacağı aşikardır (Csonka 1989). Nitekim canlılar, pasif bir biçimde hücre hacminin düzenlenmesi yerine belirli bir grup molekülün konsantrasyonunu artırmak/azaltmak suretiyle ozmotik strese yanıt oluşturmaktadırlar.

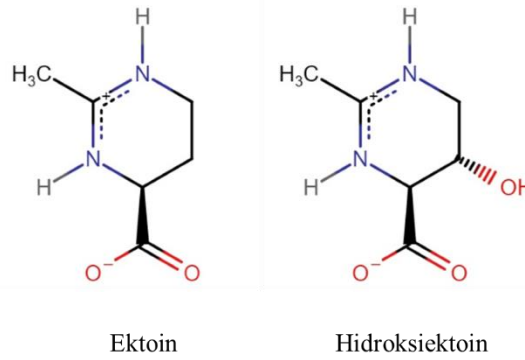
Yaşamsal fonksiyonlara zarar vermeden hücre tarafından çok yüksek miktarlarda biriktirilebilen organik ozmolitler olarak tanımlanan uyumlu çözünenlerin (Brown 1976) en temel fizyolojik özelliği yüksek çevresel osmolaritenin hücresel hidrasyon ve hacim üzerindeki etkilerinin giderilmesinde rol oynamalarıdır (Yancey vd. 1982, Le Rudulier vd. 1984, Kempf ve Bremer 1998, Roeßler ve Müller 2001, Burg ve Ferraris 2008, Gunde-Cimerman vd. 2018). Bununla birlikte hücrelerin yüksek ve düşük sıcaklıklar, hidrostatik basınç, donma ve kuruma gibi etkilere karşı korunması ve makromoleküllerin üre ya da iyonların etkisi sonucunda denatürasyonunun engellenmesi gibi çeşitli sitoprotektif özelliklere de sahiptirler (Czech vd. 2018).

Ozmolaritenin yüksek olduğu ortamlara yanıt olarak uyumlu çözünenlerin biriktirilmesi evrimsel olarak korunmuş bir strateji ve söz konusu stratejinin temel prensipleri hem bakteriler hem de arkeler açısından oldukça benzerdir. Öte yandan bu iki mikroorganizma grubunun biriktirdikleri uyumlu çözünen moleküllerin karşılaştırılması önemli bir farklılığı gözler önüne sermektedir: Bakteriler tarafından biriktirilen uyumlu çözünenlere kıyasla arkelerin uyumlu çözünenleri genellikle yapıya eklenen bir sülfat, fosfat ya da karboksilat grubu sebebiyle negatif yüklüdürler (Martin vd. 1999). Bunun sebebi; arkelerde, genellikle hücre içinde yüksek konsantrasyonda bulunan inorganik katyonların dengelenmesi için anyonik yapıda çözünenlere ihtiyaç duyulmasıdır (Roeßler ve Müller 2001).

Hücre koruyucu özelliklerinin keşfedilmesiyle birlikte biyoteknoloji çalışmaları açısından ilgi odağı haline gelen uyumlu çözünenler başta; şekerler (trehaloz, sükroz), polioller (gliserol, sorbitol, manitol, vb.), betainler (glisin betain vb.), N-asetillenmiş diamino asitler (N-asetil glutaminil glutamin amid ve N-asetil ornitin), V) amino asitler ve türevleri (L-proline, L-glutamat, L-alanin, ektoin, hidroksiektoin vb.) olmak üzere çeşitli yapısal gruplar altında değerlendirilebilmektedir (Pastor vd. 2010). Bu çeşitliliğe ek olarak hücre içerisinde uyumlu çözünenlerden hangilerinin ne kadar biriktirileceği; maruz kalınan ozmotik stresin süresi, çevresel tuzluluk oranının seviyesi, ortamda ozmolitlerin ve substratların varlığı/yokluğu ya da mevcut karbon kaynağının çeşidi gibi parametrelere bağlı olarak değişmektedir (Roberts 2005, Pastor vd. 2010). Örneğin; halotolerant *Brevibacterium* sp.'de hücresel ektoin miktarının yalnızca çevresel tuz konsantrasyonuna değil, ortamdaki karbon kaynağının türüne ve havalandırma seviyesine de bağlı olduğu gösterilmiştir (Onraedt vd. 2003). Hücre içerisinde biriktirilen ektoin miktarı mikroorganizmaların çoğalma aşamasına bağlı olarak da değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin; *Chromohalobacter israelensis* 'te ektoin birikimi hücreler 0,6 M'dan daha

yüksek tuz varlığında büyütüldüğünde ve yalnızca logaritmik (eksponansiyel) büyüme fazında olduklarında gerçekleşmektedir (Regev vd. 1990, Roberts 2005).

Heterosiklik bir amino asit ya da kısmen hidrojenlenmiş bir pirimidin türevi olarak sınıflandırılan ektoin (1,4,5,6-tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidinecarboxylic acid) (Şekil 1) ilk olarak aşırı halofilik, fototrofik bir bakteri olan *Halorhodospira halochloris*'te tanımlanmış ve C13-NMR spektroskopisi, kütle spektrometrisi ve kızılötesi spektroskopisi yöntemleri ile karakterize edilmiştir (Galinski vd. 1985). Bu keşiften kısa bir süre sonra ektoinin bir türevi olan hidroksi ektoin (Şekil 1) ise ilk olarak *Streptomyces parvulus*'ta tespit edilmiş ve benzer yöntemler kullanılarak karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir (Inbar ve Lapidot 1988). Nötral pH'a sahip çözeltilerde zwitter iyon yapısında olan bu moleküllerin su içerisindeki çözünürlük değerleri de oldukça yüksektir (~4 M) (Zaccai vd. 2016, Czech vd. 2018, Hermann vd. 2020).

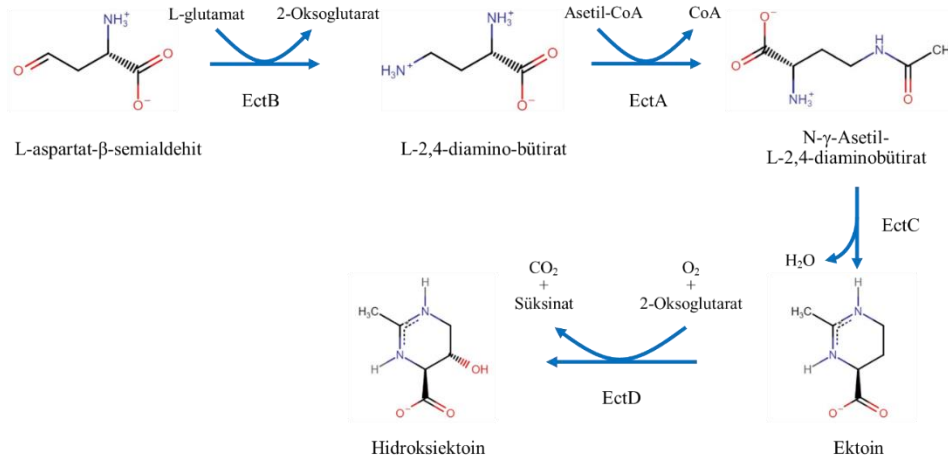


Şekil 1: Ektoin ve Hidroksi ektoin'in yapısal formülleri

Ektoin Biyosentezi

Ektoin biyosentez yolağı ilk olarak Peters vd. (Peters vd. 1990) tarafından *E. halochloris* ve *H. elongata*'nın hücre dışı (cell-free) özütleri (ekstraktları) ile gerçekleştirilen enzim aktivitesi çalışmaları ile ortaya koyulmuştur. Günümüzde ektoin sentez süreci ve bu süreçte görev alan enzimlerin biyokimyasal özellikleri tanımlanmıştır (Ono vd. 1999, Reshetnikov vd. 2011, Hermann vd. 2020).

Ektoin biyosentezi, pek çok amino asidin, antibiyotiklerin ve peptidoglikan tabakasının temel bileşenlerinin öncülü olan L-aspartat-beta-semialdehit ile başlar (Lo vd. 2009) ve 3 enzimatik basamakta gerçekleşir (Şekil 2): i) L-aspartat-beta-semialdehit'in L-diaminobütirik asit transaminaz (EctB ya da ThpB) enzimi aracılığı ile L-diaminobütirik asite dönüşümü ii) L-diaminobütirik asit'in L-diaminobütirik asit asetil transferaz (EctA ya da ThpA) aracılığı ile asetillenerek N- γ -asetildiaminobütirik asit'e (NADA) dönüştürülmesi ve iii) NADA'nın ektoin sentaz (EctC ya da ThpC) enzimi tarafından kullanılması neticesinde ektoin sentezlenmesi. Ek olarak; bazı mikroorganizmalar, ectD geni tarafından kodlanan ve görevi ektoinin hidroksillenmesi yolu ile 5-hidroksi ektoin üretmek olan ektoin hidroksilaz enzimine de sahiptirler (Şekil 2). Hem ektoin hem de hidroksi ektoin üretme becerisine sahip olan mikroorganizmalarda genellikle bu çözünenlerin ikisi birden biriktirmektedir. Bu bileşiklerin hücre içerisindeki oranları ise türden türe değişiklik göstermektedir (Peters vd. 1990, Ono vd. 1999, Pastor vd. 2010, Hermann vd. 2020).



Şekil 2. Ektoin ve hidroksiektoin biyosentezi

Ektoin Kullanım Alanları

Keşfedildiğinden beri birçok fonksiyonu ve koruyucu özelliği bulunan ektoinin kullanım alanları da oldukça çeşitlidir. Bu nedenle yaygın kullanım alanlarını alt başlıklar altında incelemek faydalı olacaktır:

Cildin Korunması

Cilt dış dünya ile doğrudan etkileşim halinde olan ve çevresel faktörlerden en çok etkilenen organımızdır. Radyasyon, ekstrem sıcaklıklar, rüzgâr, kuru hava, deterjan ve sabun maruziyeti gibi dış faktörlerin kümülatif etkisi cildin hızla yaşlanmasına neden olmaktadır (Ma vd. 2022). Bu nedenle, kozmetik araştırmaların temel hedeflerinden biri, cildin kuruluğa ve dehidrasyona neden olan stres faktörlerinden korunması ve yaşlanmanın geciktirilmesidir (Graf vd. 2008, Juncan vd. 2023). Bu konuda gerçekleştirilen araştırmalar ektoinin uzun süreli etkinliğe sahip üstün bir nemlendirici olduğunu ortaya koymuştur. Graf vd. (2008) tarafından gerçekleştirilen transepidermal su kaybı ölçümlerine göre ektoin içeren su-yağ emülsiyonunun topikal olarak uygulanması cildin bariyer fonksiyonunu güçlendirmiş ve hücrel membranı yüzey aktif maddelerin neden olduğu hasardan korumuştur (Graf vd. 2008). Epidermisteki seviyesi ilerleyen yaşla birlikte azalma eğilimi gösterdiği için yaşlanmayı geciktiren cilt bakım ürünlerinde hyaluronik asit kullanımını oldukça büyük öneme sahiptir. Son yıllarda, hyaluronik asidi diğer aktif bileşenlerle birleştiren yeni ve etkili formülasyonların geliştirilmesi büyük ilgi çekmektedir. Juncan ve arkadaşları (2023) tarafından diğer aktif bileşenlere ek olarak ektoin içeren bir yaşlanma karşıtı krem formülasyonunun 28 günlük uygulamasından sonra periorbital cilt bölgesindeki kırışıklıkların derinliğinde ve uzunluğunda önemli bir azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (Juncan vd. 2023). Başka bir çalışmada, anyonik yüzey aktif madde çözeltilerine eklenen ektoin sayesinde, solüsyonun tahriş edici etkisi yaklaşık %20 azalmış, sürfaktanların model sebum üzerindeki çözücü etkisi ise %10-20 arasında düşüş göstermiştir (Bujak vd. 2020). Bu sonuçlar ektoinin kozmetik cilt temizleme ürünlerinin güvenliğini artırmak üzere kullanılabilir bir bileşen olduğunu önermektedir.

Ektoinin kozmetik sektörü açısından ilgi odağı haline gelmesini sağlayan bir diğer özelliği ise melanin sentezi üzerindeki inhibe edici etkisidir. Bilindiği üzere; cilt yaralanmaları, doğum lekeleri ve melasma gibi cildin aşırı pigmentasyonu ile ilişkili problemler etkili cilt beyazlatıcı ajanlara duyulan ihtiyacı artırmaktadır. B16-F0 ve A2058 melanom hücre hatları ile gerçekleştirilen çalışmalar ektoinin hücrel tirozinaz enziminin aktivitesini belirgin şekilde engellediğini ve melanin sentezini azalttığını ortaya koymuştur (Yao vd. 2013). Ayrıca; ektoin muamelesinin melanogenez-ilişkili TYR, TRP1 ve TRP2 genlerinin ifadesini B16-F0 hücrelerinde, MITF geninin ifadesini ise A2058 hücrelerinde istatistiksel olarak ($p < 0,05$) anlamlı bir biçimde azalttığı gösterilmiştir (Yao vd. 2013). Çalışmadan elde

edilen sonuçlara dayanılarak ektoinin güvenli ve etkili bir cilt beyazlatıcı ajan olarak kullanılabileceği ifade edilmiş ve kozmetik ve klinik uygulamalarda test edilebileceği önerilmiştir (Yao vd. 2013).

Ayrıca, ektoinin, cilt bariyer fonksiyonunda hafif ila orta dereceli atopik dermatit kaynaklı bozulmalar üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (Marini vd. 2014, Alexopoulos vd. 2023). 65 hastayı kapsayan bir çalışmada, 28 gün boyunca günde iki kez uygulanan ektoin içeren bir krem (EHK02-01) etkileri, cilt bariyer fonksiyonunu iyileştirdiği bilinen nonsteroidal bir anti-enflamatuvar krem ile karşılaştırılmıştır. Araştırma bulguları, EHK02-01'in cilt tarafından iyi tolere edildiğini ve referans ürünle karşılaştırılabilir etkinlik sergilediğini doğrulamaktadır. Bu durum, EHK02-01'nin topikal uygulanmasının atopik dermatit tedavisi için umut verici bir seçenek olduğunu göstermiştir (Marini vd. 2014). Gerçekleştirilen benzer bir çalışmada, hafif ve orta derecede atopik dermatiti olan çocuk hastalarda %1 ektoin ve %0,1 hyaluronik asit (EHA) içeren bir krem etkinliği ve tolere edilebilirliği test edilmiş ve 28 günlük uygulama süresinin sonunda EHA kreminin taşıyıcı kontrol grubuna uygulanan kreme kıyasla üstün klinik sonuçlar gösterdiği ortaya koyulmuştur (Alexopoulos vd. 2023).

Literatürde ektoinin cildi ultraviyole (UV) ışınların etkilerine karşı koruyabileceğini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (Bünger vd. 2001, Buenger ve Driller 2004, Grether-Beck vd. 2005, Botta vd. 2008, Fontbonne vd. 2024). Örneğin; HaCaT hücre hattı ile gerçekleştirilen çalışmalarda ektoninin insan keratinosit hücrelerini UV-A'nın (315-400 nm) ve görünür ışığın (400-800 nm) genotoksik etkilerine karşı koruduğu ortaya koyulmuştur (Botta vd. 2008). Keratinositlerin UV-A etkisine maruz bırakılması seramid seviyesini artırmakta ve artan seramid seviyeleri de hücrel sinyal yollarını aktive ederek proinflamatuvar hücre içi adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ifadesini uyarmaktadır. Ektoin ise singlet oksijen sönmüleyici etkileri sayesinde UV-A'nın söz konusu olumsuz etkilerini engelleyerek cildin korunmasına katkı sağlayabilmektedir (Buenger ve Driller 2004, Grether-Beck vd. 2005). Öte yandan, cildin kendisine ait bağışıklık sisteminin korunması da en az cilt yapısındaki temel bileşen olan keratinositlerin zarar görmesinin engellenmesi kadar önemlidir. Bu nedenle epidermis yapısının yaklaşık %3'lük bir kısmını oluşturan ve antijen sunan hücre olarak rol oynayan Langerhans hücrelerinin korunması büyük öneme sahiptir (Jaitley ve Saraswathi 2012). Bünger vd. (2001) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ektoin muamelesinin Langerhans hücrelerinin sayısında UV maruziyeti sonrası meydana gelen düşüşü engellediği açık bir biçimde ortaya koyulmuş ve ektoinin cilt hücrelerinin biyomoleküllerini stabilize etmek ve cildi UV kaynaklı hasara karşı korumak açısından önemli bir potansiyele sahip olduğu ifade edilmiştir (Bünger vd. 2001).

Yaşlanmaya bağlı olarak da ortaya çıktığı ifade edilen hücrel olaylardan bir tanesi de DNA hipermetilasyonudur (Skvortsova vd. 2019). DNA metiltransferazları hedef alarak DNA'yı hipometile etmeyi amaçlayan ve tümör hücrelerini yeniden programlamayı mümkün kılan yeni yaklaşımlar geliştirilmektedir. Ektoin'in DNA metilasyonu üzerindeki etkilerini test etmek amacıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, ektoin tedavisinin cilt hücrelerinde DNA hipometilasyonunu uyardığı ve hücrelerdeki 5-metil sitozin yüzdesinde önemli bir düşüşe yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca söz konusu çalışma, ektoin tedavisinin DNA metilasyonunda rol oynadığı bilinen Dnmt1, Dnmt3a ve Dnmt3l gibi genlerin ekspresyonunu azalttığını da ortaya koymuştur (Qaria vd. 2023).

Meme kanseri radyoterapisinin yaygın bir yan etkisi olan radyodermatit için henüz standart bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Meme kanseri radyoterapisi sonrası gelişen akut radyodermatitin tedavisinde topikal ektoin uygulamasının etkilerini deksantenol uygulaması ile karşılaştırmak amacıyla gerçekleştirilen çalışmada, ektoin uygulanan hasta grubunun deksantenol uygulanan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük radyasyona bağlı ağrı ve kaşıntı yaşadığı tespit

edilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, ektoinin dekspantenolden klinik olarak daha faydalı olabileceğini düşündürmektedir (Abd Elazim vd. 2023).

Protein Yapısının ve Enzim Aktivitesinin Korunması

Ektoinin temel işlevi, halofilik ve halotolerant bakterilerin yüksek tuz konsantrasyonu, ozmotik şok ve şiddetli sıcaklık değişiklikleri gibi çevresel stres faktörlerine adapte olabilmelerini sağlamaktır. Bunu, hücredeki proteinlerin stabilizasyonunu artırarak gerçekleştirir (Arakawa ve Timasheff 1985, Galinski vd. 1997, da Costa vd. 1998). Ektoin, bu aktivitesini proteinlerle doğrudan etkileşime girerek değil, su moleküllerinin makromoleküllere yakın bir şekilde düzenlendiği bir ağ oluşturarak gerçekleştirir (Plaza del Pino ve Sanchez-Ruiz 1995, Foord ve Leatherbarrow 1998, Bownik ve Stępniewska 2016, Zaccai vd. 2016). Roychoudhury vd. (2013) tarafından transmembran bir protein olan Bakteriyorodopsin ile gerçekleştirilen kuvvet spektroskopisi çalışmaları ektoin varlığında protein denatürasyonu için daha fazla kuvvet uygulanması gerektiğini göstermiştir (Roychoudhury vd. 2013).

Ektoin, sıcaklık değişimlerinin enzimler üzerindeki denatüre edici etkilerini de azaltabilmektedir. Örneğin; ektoinin çözelti içerisindeki interferon Alfa2b'nin stabilitesi üzerindeki etkilerini incelemeye yönelik olarak gerçekleştirilen bir çalışmada interferon Alfa2b'nin termal strese bağlı olarak çökmesinin ektoin varlığında azaldığı gösterilmiştir (Salmannejad ve Nafissi-Varcheh 2017). Ayrıca, laktat dehidrojenaz (LDH) ve fosfofruktokinaz gibi dondur-çöz döngülerine, sıcaklık etkisine ya da dondurularak kurutulmaya (freeze-dry) duyarlı olduğu bilinen enzimlerin aktivitesi ektoin varlığında daha uzun süre korunabilmiştir (Lippert ve Galinski 1992). Dondur-çöz döngülerinin ve üre muamelesinin LDH'nin yapısı üzerindeki etkilerinin test edildiği bir başka çalışmadan elde edilen sonuçlar, ektoin varlığının stabilize edici özelliklerini destekler niteliktedir (Göller ve A. Galinski 1999). Ektoin varlığında sıcaklık etkisinden korunduğu gösterilen bir diğer enzim ise yem endüstrisi içerisinde oldukça önemli bir yere sahip olan fitaz enzimidir. Fitazın inositol ve inorganik fosfatlara hidrolizasyonunu gerçekleştiren fitaz enzimi monogastrik hayvanların sindirim sistemlerinde yeteri kadar üretilemez ve sonuç olarak söz konusu canlılar yemlerde bulunan fosforun %50-80'lik kısmını oluşturan fitattan yeteri kadar faydalanamazlar (Harland ve Morris 1995, Singh vd. 2018). Yemlerde bulunan fitat fosforunun biyoyararlanımını artırmak ve gübrelerdeki fosfat miktarını azaltarak çevre kirliliğini engellemek amacıyla fitaz kullanımı yaygın bir uygulama haline gelmiştir (Rizwanuddin vd. 2023). Ancak; yem peletleme sırasında ulaşılan yüksek sıcaklıklar (85-90 °C) fitaz aktivitesinin önemli ölçüde azalmasına neden olmaktadır (Ullah 1988). Fitazın termostabilitesinin artırılması amacıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, ortamda ektoin varlığının enzimin katalitik kapasitesinin korunmasına büyük katkı sağladığı gösterilmiştir (Zhang vd. 2006).

Ektoin; makromoleküllerin, proteolitik ajanların etkilerine karşı korunmasında da etkilidir. Örneğin; ektoin varlığının kimotripsinojen ve tripsinojen gibi zimojenlerin aktivasyonu üzerindeki etkilerinin test edildiği bir çalışmada söz konusu zimojenlerin ektoin varlığında proteolize karşı daha dirençli hale geldiği, tripsin ve kimotripsin oluşumunun kontrol grubuna kıyasla sırasıyla %4 ve %23 seviyesine düştüğü gösterilmiştir (Kolp vd. 2006). Söz konusu çalışmadan elde edilen bir diğer çarpıcı sonuç ise ektoin varlığının tripsin ve kimotripsinin proteolitik aktivitelerinin korunmasına da katkı sağladığıdır (Kolp vd. 2006). Bir başka çalışma ise ektoin ile muamele edilen antikörlerin pepsin degradasyonuna daha az duyarlı hale geldiğini göstermiştir (Bownik ve Stępniewska 2016).

Ektoinin en önemli kullanım alanlarından birisi sayılabilecek özelliği ise gen terapilerinde vektör stabilizasyonunu artırmasıdır. HIV replikasyonunu inhibe edebildiği ortaya koyulmuş olan ektoinin (Lapidot vd. 1995) gen terapi çalışmalarında kullanılan retroviral vektörlerin stabilizasyonunu artırdığı da ortaya koyulmuştur (Cruz vd. 2006). Söz konusu vektörlerin özellikle uzun-sürelili muhafaza

durumunda etkinliklerini kaybedebildikleri dikkate alındığında ektoinin bu fonksiyonunun ne kadar önemli olduğu anlaşılmaktadır (Cruz vd. 2006).

Hücrelerin Korunması

Seçici geçirgen yapıdaki hücre zarı, ortamda bulunan maddelerin hücreye kontrolsüz bir biçimde girmesini engelleyen bir bariyer sağlamakta ve bu durum, hücre içerisinde gerçekleşen biyokimyasal reaksiyonların düzenli bir biçimde ilerlemesini mümkün hale getirmektedir. Ancak; yüksek sıcaklık ve toksik kimyasallar gibi çevresel stres faktörleri hücre zarını destabilize ederek hücre dehidrasyonu ve denatürasyonuna neden olabilmektedir. Harishchandra vd. (2010) ektoinin, yüzey hidrasyonunu artırarak membran yapısındaki lipit baş gruplarının hareketliliğini artırdığı ve lipit tabakasını akışkanlaştırdığı bir etki yarattığını ortaya koymuştur. Araştırmacılar, artan akışkanlığın hücre zarlarının sıcaklık veya ozmotik basınç gibi aşırı koşullara dayanması açısından avantaj sağlayabileceğini ve hücre onarım süreçlerini hızlandırabileceğini önermişlerdir (Harishchandra vd. 2010). Benzer sonuçlar Dwivedi vd. (2014) tarafından gerçekleştirilen çalışmada da elde edilmiş ve ektoin varlığının hücre yüzeyinin hidrasyonunu iyileştirdiği, moleküller arası boşluğu artırdığı ve hücre membranında bulunan lipit baş gruplarının hareket kabiliyetini desteklediği ortaya koyulmuştur (Dwivedi vd. 2014).

Ayrıca, literatürde, ektoinin bazı toksik bileşiklerin zararlı etkilerine karşı umut verici hücre zarı-koruyucu özellikler sergilediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Graf vd. (2008) tarafından kırmızı kan hücreleri kullanılarak gerçekleştirilen bir çalışmanın sonuçlarına göre kırmızı kan hücrelerinin ektoin ile ön-muamelesi sodyum dodesil sülfatın (SDS) hücre zarı üzerindeki tahribatını doz ve uygulama süresi ile doğru orantılı bir biçimde azaltmıştır (Graf vd. 2008). Bir diğer çalışmada ise ektoin ile muamele edilen sığır eritrositlerinin stafilokokkal alfa-hemolizine daha az duyarlı olduğu ortaya koyulmuş ve bu nedenle ektoinin hücre zarında porlar oluşturan toksinleri bloke etme potansiyeline sahip olduğu önerilmiştir (Bownik ve Stępniewska 2015).

Ektoinin kriyoprezervasyon açısından da etkili bir ajan olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Örneğin; Sun vd. (2012) ektoinin insan pulmoner mikrovasküler endotel hücre hattı HPMEC-ST1.6R hücrelerini donma hasarına karşı koruyucu özelliklerini test etmiş ve bu uyumlu çözünenin hücrelerin daha düşük dimetil sülfoksit (DMSO) konsantrasyonlarında dondurulabilmesi için ek kriyoprotektif ajan olarak kullanılabilirliğini öne sürmüştür. Ek olarak, insan mezenkimal kök hücreleri ile gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise ektoinin serum-içermeyen kriyobesiyeri içerisinde kriyoprotektan olarak dimetilsülfoksitin yerini alma potansiyeline sahip olduğu ifade edilmiştir (Grein vd. 2010). Bissoyi ve Pramanik (2013) tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise ektoinin insan göbek kordonu kanından izole edilen mononükleer hücrelerin kriyoprezervasyonu için etkili bir katkı maddesi olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak; ektoinin hücre zarı üzerindeki etkilerinin, hücrelerin ve hücre sistemlerinin farklı stres faktörlerine karşı stabilizasyonunda önemli roller oynayabileceğini destekleyen sonuçlar çeşitli araştırmalar ile desteklenmektedir (Freimark vd. 2011, Herzog vd. 2019).

Hastalıklardan Korunma

Ektoinin fonksiyonel koruyucu özellikleri, biyoteknoloji ve tıp alanlarında da geniş çaplı kullanım potansiyeli sunmaktadır. Ektoinin bu çerçevede en dikkat çekici etkisi nörodejeneratif hastalıklar ile ilgili çalışmalarla ortaya çıkartılmıştır. Amiloid oluşumu ve agregasyonu gibi patolojik süreçlerin nörodejeneratif hastalıklara yol açtığı bilinmektedir, bu nedenle amiloid oluşumunu engelleyebilecek ilaç adaylarının tespiti amacıyla pek çok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmalardan bir tanesinde ektoinin Abeta-42 amiloid oluşumunu önlediği gösterilmiş ve Alzheimer hastalığının tedavisi için anti-amiloid terapötik ajan olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğu önerilmiştir (Kanapathipillai vd. 2005). Bir

başka çalışmada ise bu uyumlu çözünenin insülin amiloid oluşumunu engellediği ortaya koyulmuştur (Arora vd. 2004).

Nanopartiküllerin solunması, akciğer iltihabına yol açarak birçok sistemik hastalığa zemin hazırlayabilir ve bu, sanayileşmiş toplumlar için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Bu nedenle inflamasyon reaksiyonlarını hafifletme potansiyeline sahip yeni ajanların tespit edilmesi büyük öneme sahiptir. Sydlik vd. (2009) tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda ektoin mualemesinin sıçanlarda karbon nanopartiküller aracılığı ile indüklenen proinflamatuvar sinyal iletimini inhibe ettiği ve sonuç olarak akciğer inflamasyonunu hafiflettiği gösterilmiştir. Peuschel vd. tarafından gerçekleştirilen çalışmalar da (2012) benzer sonuçlar ortaya koymuş ve karbon nanopartiküllere inhalasyon yoluyla maruz bırakılan farelerde görülen seramid-aracılıklı EGFR-fosforilasyonunun ektoin varlığı ile inhibe edildiği ve sonuç olarak hayvanların daha hafif alerjik reaksiyonlar sergilediği gösterilmiştir (Peuschel vd. 2012). Bir başka çalışmada ise, ektoinin, nötrofil kaynaklı akciğer iltihabının süresi ve yoğunluğu üzerinde belirleyici bir etkiye sahip olan nötrofilik granülositlerdeki anti-apoptotik reaksiyonları nasıl etkilediği incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, ektoin uygulamasının nötrofil apoptozunu restore ettiğini ve sonuç olarak akciğer iltihabının çözümü açısından tekrarlanabilir bir etki ortaya koyduğunu göstermiştir (Sydlik vd. 2013). Bir başka çalışmada ise ektoin varlığında 2,4,6-Trinitrobenzen sulfonik asit aracılığı ile oluşturulan kolit ile ortaya çıkan inflamatuvar değişikliklerin hafiflediği ortaya koyulmuştur (Abdel-Aziz vd. 2013). Çalışma, ektoin varlığında TNF- α , IL-1, ICAM-1, PGE2 ve LTB4 gibi pro-inflamatuvar moleküllerin seviyelerinin azaldığını göstermiş ve araştırmacılar ektoin gibi bağırsak bariyeri stabilizatörlerinin inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılabileceğini önermiştir (Abdel-Aziz vd. 2013).

Bunlara ek olarak; ektoinin, alerjik rinit, rinokonjunktivit ve kuru göz sendromunun tedavisi amacıyla burun sprelerinde ve göz damlalarında kullanımı söz konusu rahatsızlıkların tedavisi için yeni bir yaklaşım ortaya koymaktadır. Öyle ki; ektoin içeren ürünlerin, yan etkisi olmaksızın oküler ve nazal semptomları azalttığı için diğer ürünlere daha iyi bir alternatif olabileceği önerilmektedir (Eichel vd. 2014, Sonnemann vd. 2014, Werkhäuser vd. 2014). Ektoin içeren nazal sprelerin ve göz damlalarının mevsimsel alerjik rinokonjunktivit semptomları üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmada ektoinin hafif ila orta dereceli rinokonjunktivit semptomlarını klinik olarak anlamlı bir şekilde azalttığı ortaya koyulmuştur (Salapatek vd. 2021). Bir başka çalışmada, ektoin ya da ektoin+dekspanenol kombinasyonu içeren burun spreyi ile tedavi edilen "rinitis sicca anterior" hastalarında nazal hava yolu tıkanıklığının ve kabuk oluşumunun azaldığı rapor edilmiştir (Sonnemann vd. 2014). Ek olarak, ektoin içeren boğaz sprelerinin akut farenjit ve larenjit tedavisinde de çok etkili olabileceği gösterilmiştir (Müller vd. 2016, Roventa vd. 2023).

Hatta başka bir çalışmada, topikal ektoin uygulamasının farelerde deneysel kuru göz modeli ile oluşturulan kornea hasarını etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Kuru göz patolojisiyle ilişkili proinflamatuvar sitokinleri ve kemokinleri etkili bir biçimde baskıladığı ortaya koyulan ektoinin insan kuru göz hastalığı için güçlü bir terapötik aday olabileceği öne sürülmüştür (Chen vd. 2024). Benzer bir çalışmada, Li ve arkadaşları (2024) ektoin varlığının kornea epitel hücrelerinin hiperozmotik stres koşullarına toleransını önemli ölçüde artırdığını göstermiştir. Çalışmadan elde edilen bulgular, ektoinin, hücrelerde anti-enflamatuvar sitokin IL-37'nin ekspresyonunu teşvik ettiğini ve TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin yanı sıra katepsin S'nin ekspresyonunu etkili bir şekilde bastırdığını göstermiştir. Bu sonuçlar, ektoinin hiperozmotik strese karşı epitelyal bariyer bütünlüğünü ve hücre canlılığı koruyabildiğini ve kuru göz hastalığı için potansiyel terapötik uygulamalara sahip olduğunu ortaya koymuştur (Li vd. 2024).

Ayrıca, ektoinin osteoartrit tedavisindeki potansiyel uygulamaları üzerine Li vd. (2024) tarafından gerçekleştirilen araştırmada, ektoin varlığının kondrositlerin tripsin sindirimine toleransını önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur. Bu bulgular, ektoinin osteoartrit için değerli bir tedavi seçeneği olma potansiyeline dair güçlü kanıtlar sağlamaktadır. Ayrıca çalışma, ektoinin yüksek sıcaklıklarda hücre canlılığı artırdığını ve oksidatif stresi azalttığını göstermiştir. Ek olarak; osteoartrit sıçan modelinde, ektoin uygulaması kıkırdak dejenerasyonunu önemli ölçüde azaltmıştır (Li, Huang, vd. 2024). Bu bulgular, ektoinin osteoartrit tedavisi için umut verici bir terapötik ajan olabileceğini göstermektedir.

Ticari Ürün Olarak Ektoin

Ektoinin biyoteknolojik önemi, yalnızca geniş uygulama alanlarından değil, aynı zamanda sürdürülebilir üretim süreçlerinin iyileştirilmesi potansiyelinden de kaynaklanmaktadır. Bir uyumlu çözücü olarak ektoin, hücrelerin yüksek tuzluluk, aşırı sıcaklıklar ve UV ışınları gibi stres faktörlerine karşı korunmasında kritik bir rol oynar; bunu, proteinleri ve hücre zarları stabilize ederek gerçekleştirir (Lentzen ve Schwarz, 2006; Graf vd., 2008; Pastor vd., 2010; Kunte vd., 2014; Bownik ve Stępniewska, 2016; Jorge vd., 2016). Bu benzersiz koruyucu özellik, ektoini tarım, kozmetik ve ilaç gibi çeşitli endüstrilerde değerli bir bileşik haline getirmiştir. Biyoteknolojik açıdan, *Halomonas elongata* gibi mikroorganizmalar tarafından üretilen ektoin, yüksek değerli bileşiklerin sürdürülebilir üretimi için bir model teşkil etmektedir. Bu mikroorganizmalar, aşırı koşullarda hayatta kalabilme yetenekleri sayesinde endüstriyel ölçekli ektoin üretimi için ideal adaylar olarak öne çıkmaktadır (Lentzen ve Schwarz, 2006; Pastor vd., 2010; Kunte vd., 2014; Ng vd., 2023).

Böyle mikroorganizmaların büyük ölçekli üretim için kullanılması, geleneksel kimyasal sentez yöntemlerine kıyasla çevresel etkilerin daha düşük olması ve daha yüksek verimlilik gibi birçok avantaj sunmaktadır. Ayrıca, genetik mühendislik tekniklerinin kullanımı, araştırmacıların mikroorganizma suşlarını optimize ederek ektoin üretimini artırmalarına ve üretim maliyetlerini düşürmelerine olanak sağlamaktadır (Ng vd., 2023; Pastor vd., 2010). Bunun yanı sıra, ektoinin ilaç sanayisindeki talebinin artması beklenmektedir çünkü özellikle iltihaplı hastalıklar ve cilt rahatsızlıklarının tedavisinde anti-inflamatuar ve nemlendirici etkileri yüksek bir değere sahiptir (Agrawal vd., 2024; Bethlehem vd., 2020).

Günümüzde, dünya çapında yıllık yaklaşık 15.000 ton ektoin üretilmekte ve bu ürünün kilogram başına satış değeri ortalama 1000 ABD Doları civarındadır (Strong vd., 2016; Cantera vd., 2018). Ancak, bazı çalışmalar bu fiyatın daha yüksek olduğunu, ektoinin kilogram başına yaklaşık 14.000-18.000 Avro arasında bir değere sahip olduğunu göstermektedir (Vyrides ve Stuckey, 2017). Örneğin, laboratuvar kimyasalları tedarik eden firmaların katalogları incelendiğinde, 100 gram ektoinin fiyatlarının 900 ABD Doları ile 1600 Avro arasında değiştiği görülmektedir (Acadchem, Hong Kong, Çin; Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Almanya). Bu fiyat aralıkları, ektoinin değerli ve yüksek maliyetli bir doğal ürün olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Ektoin global pazarındaki genişleme, üretim yöntemlerinin iyileştirilmesi, ürün kalitesinin artırılması ve tıp, tarım ve çevre biyoteknolojisi gibi alanlardaki yenilikçi uygulamaların keşfedilmesi için daha fazla araştırma gerekliliğini vurgulamaktadır. Bu nedenle, ektoinin biyoteknolojik önemi, mevcut kullanım alanlarının ötesine geçerek, sürdürülebilir ve yenilikçi teknolojilerin geliştirilmesinde önemli bir bileşik olarak konumlanmasını sağlamaktadır (Hu vd., 2024; Pérez vd., 2021).

Özetle, ektoinin endüstriyel üretimi ve ticari değeri, hem biyoteknoloji hem de çeşitli sağlık ve kozmetik uygulamaları açısından büyük bir potansiyel taşımaktadır. Bu durum, ektoin üretim teknolojilerinin daha da iyileştirilmesine ve kullanım alanlarının genişletilmesine yönelik yeni fırsatlar yaratmaktadır.

SONUÇ

Ekstremofilik mikroorganizmalardan elde edilen doğal bir bileşik olan ektoin, çok yönlü özellikleri ve çeşitli alanlardaki potansiyel uygulamaları nedeniyle büyük ilgi görmektedir. Öncelikle koruyucu ve nemlendirici etkileriyle tanınan ektoin, UV radyasyonu ve kirlilik gibi çevresel stres faktörleriyle mücadele için tasarlanmış cilt bakım ürünlerinde önemli bir bileşen olarak kullanılmaktadır. Anti-inflamatuar özellikleri, tahriş olmuş cildi yatıştırma ve yara iyileşmesini destekleme potansiyeli sunmaktadır. Cilt bakımının ötesinde, ektoinin rinit ve dermatit gibi alerjik durumların semptomlarını hafifletme konusundaki potansiyeli, çeşitli çalışmalarla öne sürülmektedir. Ayrıca, ektoinin tıbbi uygulamalardaki potansiyeli, özellikle antiinflamatuar özelliklerinin astım gibi solunum rahatsızlıklarındaki faydalarını göstermektedir. Bunun yanı sıra, ektoin göz bakımı ürünlerinde, diş bakımında ve hatta yiyecek ve içeceklerde doğal bir koruyucu olarak kullanılabilir.

Sonuç olarak, ektoinin hücre zarı üzerindeki etkilerinin, hücrelerin ve hücre sistemlerinin farklı stres faktörlerine karşı stabilizasyonunda önemli bir rol oynayabileceği, çeşitli araştırmalarla desteklenmektedir. Bu nedenle ektoinin, hem temel bilim hem de uygulamalı yaklaşımlar açısından önümüzdeki yıllarda büyüleyici bir araştırma konusu olmaya devam edeceği düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması

Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Yazar Katkısı

Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Abd Elazim, N. E., Awad, S. M., El-Naggar, M. S., & Mohamed, R. H. (2023). Topical Ectoin Versus Topical Dexpanthenol for Managing Acute Radiodermatitis Associated With Breast Cancer Radiotherapy: A Randomized Double-Blind Study. *Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug*, 34(6), 516-524. <https://doi.org/10.1089/DERM.2023.0055>
- Abdel-Aziz, H., Wadie, W., Abdallah, D. M., Lentzen, G., & Khayyal, M. T. (2013). Novel effects of ectoine, a bacteria-derived natural tetrahydropyrimidine, in experimental colitis. *Phytomedicine*, 20(7), 585-591. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.01.009>
- Agrawal, R., Jurel, P., Deshmukh, R., Harwansh, R. K., Garg, A., Kumar, A., ... Kumarasamy, V. (2024). Emerging Trends in the Treatment of Skin Disorders by Herbal Drugs: Traditional and Nanotechnological Approach. *Pharmaceutics*, 16(7), 869. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16070869>
- Alexopoulos, A., Dakoutrou, M., Nasi, L., Thanopoulou, I., Kakourou, T., Kontara, L., ... Chrousos, G. P. (2023). A randomized, observer-blind, vehicle-control, multi-center clinical investigation for assessing the efficacy and tolerability of a 1% ectoine and hyaluronic acid 0.1%-containing medical device in pediatric patients with mild-to-moderate atopic dermatitis. *Pediatric dermatology*, 40(1), 78-83. <https://doi.org/10.1111/PDE.15117>
- Arakawa, T., & Timasheff, S. N. (1985). The stabilization of proteins by osmolytes. *Biophysical Journal*, 47(3), 411. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(85\)83932-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(85)83932-1)
- Arora, A., Ha, C., & Park, C. B. (2004). Inhibition of insulin amyloid formation by small stress molecules. *FEBS Letters*, 564(1-2), 121-125. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(04\)00326-6](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(04)00326-6)
- Bethlehem, L., & van Echten-Deckert, G. (2021). Ectoines as novel anti-inflammatory and tissue protective lead compounds with special focus on inflammatory bowel disease and lung

- inflammation. *Pharmacological Research*, 164, 105389. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105389>
- Bissoyi, A., & Pramanik, K. (2013). Effects Of Non-Toxic Cryoprotective Agents on the Viability of Cord Blood Derived MNCs. *CryoLetters (C)*, 34).
- Botta, C., Di Giorgio, C., Sabatier, A. S., & De Méo, M. (2008). Genotoxicity of visible light (400-800 nm) and photoprotection assessment of ectoin, l-ergothioneine and mannitol and four sunscreens. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 91(1), 24-34. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2008.01.008>
- Bownik, A., & Stępniewska, Z. (2015). Protective effects of bacterial osmoprotectant ectoine on bovine erythrocytes subjected to staphylococcal alpha-haemolysin. *Toxicon*, 99, 130-135. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.03.022>
- Bownik, A., & Stępniewska, Z. (2016, Aralık 1). Ectoine as a promising protective agent in humans and animals. *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju*, C. 67, ss. 260-265. Institute for Medical Research and Occupational Health. <https://doi.org/10.1515/aiht-2016-67-2837>
- Bremer, E. (2000). Coping with osmotic challenges: osmoregulation through accumulation and release of compatible solutes in *B. subtilis*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 126, 17. [https://doi.org/10.1016/S1095-6433\(00\)80031-8](https://doi.org/10.1016/S1095-6433(00)80031-8)
- Bremer, Erhard, & Krämer, R. (2019). Responses of Microorganisms to Osmotic Stress. *Annual review of microbiology*, 73, 313-334. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-MICRO-020518-115504>
- Brown, A. D. (1976). Microbial water stress. *Bacteriological Reviews*, 40(4), 803. <https://doi.org/10.1128/BR.40.4.803-846.1976>
- Buenger, J., & Driller, H. (2004). Ectoin: An effective natural substance to prevent UVA-induced premature photoaging. *Skin Pharmacology and Physiology*, 17(5), 232-237. <https://doi.org/10.1159/000080216>
- Bujak, T., Zagórska-Dziok, M., Nizioł-Łukaszewska, Z., Majtan, J., Bucekova, M., & Jesenak, M. (2020). Complexes of Ectoine with the Anionic Surfactants as Active Ingredients of Cleansing Cosmetics with Reduced Irritating Potential. *Molecules* 2020, Vol. 25, Page 1433, 25(6), 1433. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25061433>
- Burg, M. B., & Ferraris, J. D. (2008, Mart 21). Intracellular organic osmolytes: Function and regulation. *Journal of Biological Chemistry*, C. 283, ss. 7309-7313. American Society for Biochemistry and Molecular Biology. <https://doi.org/10.1074/jbc.R700042200>
- Bünger, J., Degwert, J., Mag, H. (2001). The protective function of compatible solute ectoin on the skin, skin cells and its biomolecules with respect to UV radiation, immunosuppression and membrane. *IFSCC Mag*, 4(2).
- Cantera, S., Muñoz, R., Lebrero, R., López, J. C., Rodríguez, Y., & García-Encina, P. A. (2018). Technologies for the bioconversion of methane into more valuable products. *Current Opinion in Biotechnology*, C. 50, ss. 128-135. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2017.12.021>
- Chen, X., Lin, N., Li, J.-M., Liu, H., Abu-Romman, A., Yaman, E., ... Li, D.-Q. (2024). Ectoine, from a Natural Bacteria Protectant to a New Treatment of Dry Eye Disease. *Pharmaceutics*, 16(2), 236. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS16020236>
- Cruz, P. E., Silva, A. C., Roldão, A., Carmo, M., Carrondo, M. J. T., & Alves, P. M. (2006). Screening of novel excipients for improving the stability of retroviral and adenoviral vectors. *Biotechnology Progress*, 22(2), 568-576. <https://doi.org/10.1021/bp050294y>
- Csonka, L. N. (1989). Physiological and genetic responses of bacteria to osmotic stress. *Microbiological reviews*, 53(1), 121-147. <https://doi.org/10.1128/MR.53.1.121-147.1989>

- Czech, L., Hermann, L., Stöveken, N., Richter, A. A., Höppner, A., Smits, S. H. J., ... Bremer, E. (2018). Role of the Extremolytes Ectoine and Hydroxyectoine as Stress Protectants and Nutrients: Genetics, Phylogenomics, Biochemistry, and Structural Analysis. *Genes*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/GENES9040177>
- da Costa, M. S., Santos, H., & Galinski, E. A. (1998). An overview of the role and diversity of compatible solutes in Bacteria and Archaea. *Advances in biochemical engineering/biotechnology*, 61, 117-153. <https://doi.org/10.1007/BFB0102291>
- Dwivedi, M., Brinkkötter, M., Harishchandra, R. K., & Galla, H. J. (2014). Biophysical investigations of the structure and function of the tear fluid lipid layers and the effect of ectoine. Part B: Artificial lipid films. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, 1838(10), 2716-2727. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.05.007>
- Eichel, A., Bilstein, A., Werkhäuser, N., & Mösges, R. (2014). Meta-Analysis of the Efficacy of Ectoine Nasal Spray in Patients with Allergic Rhinoconjunctivitis. *Journal of Allergy*, 2014, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2014/292545>
- Empadinhas, N., & Da Costa, M. S. (2008). Osmoadaptation mechanisms in prokaryotes: distribution of compatible solutes. *International Microbiology: the Official Journal of the Spanish Society for Microbiology*, 11(3), 151-161. <https://doi.org/10.2436/20.1501.01.55>
- Fontbonne, A., Teme, B., Abric, E., Lecerf, G., Callejon, S., Moga, A., ... Trompezinski, S. (2024). Positive and ecobiological contribution in skin photoprotection of ectoine and mannitol combined in vivo with UV filters. *Journal of cosmetic dermatology*, 23(1), 308-315. <https://doi.org/10.1111/JOCD.15893>
- Foord, R. L., & Leatherbarrow, R. J. (1998). Effect of osmolytes on the exchange rates of backbone amide protons in proteins. *Biochemistry*, 37(9), 2969-2978. <https://doi.org/10.1021/bi9712798>
- Freimark, D., Sehl, C., Weber, C., Hudel, K., Czermak, P., Hofmann, N., ... Glasmacher, B. (2011). Systematic parameter optimization of a Me(2)SO- and serum-free cryopreservation protocol for human mesenchymal stem cells. *Cryobiology*, 63(2), 67-75. <https://doi.org/10.1016/J.CRYOBIOL.2011.05.002>
- Galinski, E. A., Pfeiffer, H. -P, & Trüper, H. G. (1985). 1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidinecarboxylic acid: A novel cyclic amino acid from halophilic phototrophic bacteria of the genus *Ectothiorhodospira*. *European Journal of Biochemistry*, 149(1), 135-139. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1985.tb08903.x>
- Galinski, E. A., Stein, M., Amendt, B., & Kinder, M. (1997). The Kosmotropic (Structure-Forming) Effect of Compensatory Solutes. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology*, 117(3), 357-365. [https://doi.org/10.1016/S0300-9629\(96\)00275-7](https://doi.org/10.1016/S0300-9629(96)00275-7)
- Göller, K., & A. Galinski, E. (1999). Protection of a model enzyme (lactate dehydrogenase) against heat, urea and freeze-thaw treatment by compatible solute additives. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 7(1-4), 37-45. [https://doi.org/10.1016/S1381-1177\(99\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S1381-1177(99)00043-0)
- Graf, R., Anzali, S., Buenger, J., Pfluecker, F., & Driller, H. (2008). The multifunctional role of ectoine as a natural cell protectant. *Clinics in Dermatology*, 26(4), 326-333. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2008.01.002>
- Grein, T. A., Freimark, D., Weber, C., Hudel, K., Wallrapp, C., & Czermak, P. (2010). Alternatives to dimethylsulfoxide for serum-free cryopreservation of human mesenchymal stem cells. *International Journal of Artificial Organs*, 33(6), 370-380. <https://doi.org/10.1177/039139881003300605>

- Grether-Beck, S., Timmer, A., Felsner, I., Brenden, H., Brammertz, D., & Krutmann, J. (2005). Ultraviolet A-induced signaling involves a ceramide-mediated autocrine loop leading to ceramide de novo synthesis. *Journal of Investigative Dermatology*, 125(3), 545-553. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23782.x>
- Gunde-Cimerman, N., Plemenitaš, A., & Oren, A. (2018, Mayıs 1). Strategies of adaptation of microorganisms of the three domains of life to high salt concentrations. *FEMS Microbiology Reviews*, C. 42, ss. 353-375. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuy009>
- Harishchandra, R. K., Wulff, S., Lentzen, G., Neuhaus, T., & Galla, H. J. (2010). The effect of compatible solute ectoines on the structural organization of lipid monolayer and bilayer membranes. *Biophysical Chemistry*, 150(1-3), 37-46. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2010.02.007>
- Harland, B. F., & Morris, E. R. (1995). Phytate: A good or a bad food component? *Nutrition Research*, 15(5), 733-754. [https://doi.org/10.1016/0271-5317\(95\)00040-P](https://doi.org/10.1016/0271-5317(95)00040-P)
- Hermann, L., Mais, C. N., Czech, L., Smits, S. H. J., Bange, G., & Bremer, E. (2020, Kasım 1). The ups and downs of ectoine: Structural enzymology of a major microbial stress protectant and versatile nutrient. *Biological Chemistry*, C. 401, ss. 1443-1468. De Gruyter Open Ltd. <https://doi.org/10.1515/hsz-2020-0223>
- Herzog, M., Dwivedi, M., Kumar Harishchandra, R., Bilstein, A., Galla, H. J., & Winter, R. (2019). Effect of ectoine, hydroxyectoine and β -hydroxybutyrate on the temperature and pressure stability of phospholipid bilayer membranes of different complexity. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, 178, 404-411. <https://doi.org/10.1016/J.COLSURFB.2019.03.026>
- Hu, Q., Sun, S., Zhang, Z., Liu, W., Yi, X., He, H., ... Chen, G.-Q. (2024). Ectoine hyperproduction by engineered *Halomonas bluephagenesis*. *Metabolic Engineering*, 82, 238–249. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2024.02.010>
- Inbar, L., & Lapidot, A. (1988). The structure and biosynthesis of new tetrahydropyrimidine derivatives in actinomycin D producer *Streptomyces parvulus*. Use of ^{13}C - and ^{15}N -labeled L-glutamate and ^{13}C and ^{15}N NMR spectroscopy. *Journal of Biological Chemistry*, 263(31), 16014-16022. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)37550-1](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)37550-1)
- Jaitley, S., & Saraswathi, T. R. (2012). Pathophysiology of Langerhans cells. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology : JOMFP*, 16(2), 239. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.99077>
- Jorge, C. D., Borges, N., Bagyan, I., Bilstein, A., & Santos, H. (2016, Mayıs 1). Potential applications of stress solutes from extremophiles in protein folding diseases and healthcare. *Extremophiles*, C. 20, ss. 251-259. Springer Tokyo. <https://doi.org/10.1007/s00792-016-0828-8>
- Juncan, A. M., Morgovan, C., Rus, L. L., & Loghin, F. (2023). Development and Evaluation of a Novel Anti-Ageing Cream Based on Hyaluronic Acid and Other Innovative Cosmetic Actives. *Polymers*, 15(20). <https://doi.org/10.3390/POLYM15204134>
- Kanapathipillai, M., Lentzen, G., Sierks, M., & Park, C. B. (2005). Ectoine and hydroxyectoine inhibit aggregation and neurotoxicity of Alzheimer's β -amyloid. *FEBS Letters*, 579(21), 4775-4780. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.07.057>
- Kempf, B., & Bremer, E. (1998). Uptake and synthesis of compatible solutes as microbial stress responses to high-osmolality environments. *Archives of Microbiology*, C. 170, ss. 319-330. *Arch Microbiol.* <https://doi.org/10.1007/s002030050649>
- Kolp, S., Pietsch, M., Galinski, E. A., & Gütschow, M. (2006). Compatible solutes as protectants for zymogens against proteolysis. *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics*, 1764(7), 1234-1242. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2006.04.015>

- Kunte, H., Lentzen, G., & Galinski, E. (2014). Industrial Production of the Cell Protectant Ectoine: Protection Mechanisms, Processes, and Products. *Current Biotechnology*, 3(1), 10-25. <https://doi.org/10.2174/22115501113026660037>
- Lanyi, J. K. (1974). Salt-dependent properties of proteins from extremely halophilic bacteria. *Bacteriological reviews*, 38(3), 272-290. <https://doi.org/10.1128/BR.38.3.272-290.1974>
- Lapidot, A., Ben-Asher, E., & Eisenstein, M. (1995). Tetrahydropyrimidine derivatives inhibit binding of a Tat-like, arginine-containing peptide, to HIV TAR RNA in vitro. *FEBS Letters*, 367(1), 33-38. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(95\)00514-A](https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)00514-A)
- Le Rudulier, D., Strom, A. R., Dandekar, A. M., Smith, L. T., & Valentine, R. C. (1984). Molecular biology of osmoregulation. *Science*, 224(4653), 1064-1068. <https://doi.org/10.1126/science.224.4653.1064>
- Lentzen, G., & Schwarz, T. (2006, Ekim 7). Extremolytes: Natural compounds from extremophiles for versatile applications. *Applied Microbiology and Biotechnology*, C. 72, ss. 623-634. Springer. <https://doi.org/10.1007/s00253-006-0553-9>
- Li, J.-M., Lin, N., Zhang, Y., Chen, X., Liu, Z., Lu, R., ... Li, D.-Q. (2024). Ectoine protects corneal epithelial survival and barrier from hyperosmotic stress by promoting anti-inflammatory cytokine IL-37. *The ocular surface*. <https://doi.org/10.1016/J.JTOS.2024.03.002>
- Li, P., Huang, Y., Miao, L., Zhu, Z., & Shi, Z. (2024). Protective effects of ectoine on articular chondrocytes and cartilage in rats for treating osteoarthritis. *PLOS ONE*, 19(2), e0299351. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0299351>
- Lippert, K., & Galinski, E. A. (1992). Enzyme stabilization by ectoine-type compatible solutes: protection against heating, freezing and drying. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 37(1), 61-65. <https://doi.org/10.1007/BF00174204>
- Lo, C.-C., Bonner, C. A., Xie, G., D'Souza, M., & Jensen, R. A. (2009). Cohesion Group Approach for Evolutionary Analysis of Aspartokinase, an Enzyme That Feeds a Branched Network of Many Biochemical Pathways. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 73(4), 594-651. <https://doi.org/10.1128/membr.00024-09>
- Ma, Z., Wu, C., Zhu, L., Chang, R., Ma, W., Deng, Y., & Chen, X. (2022). Bioactivity profiling of the extremolyte ectoine as a promising protectant and its heterologous production. *3 Biotech*, 12(12). <https://doi.org/10.1007/S13205-022-03370-5>
- Marini, A., Reinelt, K., Krutmann, J., & Bilstein, A. (2014). Ectoine-containing cream in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis: A randomised, comparator-controlled, intra-individual double-blind, multi-center trial. *Skin Pharmacology and Physiology*, 27(2), 57-65. <https://doi.org/10.1159/000351381>
- Martin, D. D., Ciulla, R. A., & Roberts, M. F. (1999). Osmoadaptation in Archaea. *Applied and Environmental Microbiology*, 65(5), 1815. <https://doi.org/10.1128/AEM.65.5.1815-1825.1999>
- Müller, D., Lindemann, T., Shah-Hosseini, K., Scherner, O., Knop, M., Bilstein, A., & Mösges, R. (2016). Efficacy and tolerability of an ectoine mouth and throat spray compared with those of saline lozenges in the treatment of acute pharyngitis and/or laryngitis: a prospective, controlled, observational clinical trial. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 273(9), 2591-2597. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4060-z>
- Ng, H. S., Wan, P.-K., Kondo, A., Chang, J.-S., & Lan, J. C.-W. (2023). Production and Recovery of Ectoine: A Review of Current State and Future Prospects. *Processes*, 11(2), 339. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/pr11020339>

- Ono, H., Sawada, K., Khunajakr, N., Tao, T., Yamamoto, M., Hiramoto, M., ... Murooka, Y. (1999). Characterization of biosynthetic enzymes for ectoine as a compatible solute in a moderately halophilic eubacterium, *Halomonas elongata*. *Journal of Bacteriology*, 181(1), 91-99. <https://doi.org/10.1128/jb.181.1.91-99.1999>
- Onraedt, A., Walcarius, B., Soetaert, W., & Vandamme, E. J. (2003). Dynamics and optimal conditions of intracellular ectoine accumulation in *Brevibacterium* sp. *Communications in Agricultural and Applied Biological Sciences*, 68(2 Pt A), 241-246. Geliş tarihi gönderen <https://europepmc.org/article/med/15296171>
- Oren, A. (1999). Bioenergetic Aspects of Halophilism. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 63(2), 334. <https://doi.org/10.1128/MMBR.63.2.334-348.1999>
- Oren, A. (2008). Microbial life at high salt concentrations: Phylogenetic and metabolic diversity. *Saline Systems*, 4(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/1746-1448-4-2/TABLES/1>
- Pastor, J. M., Salvador, M., Argandoña, M., Bernal, V., Reina-Bueno, M., Csonka, L. N., ... Cánovas, M. (2010, Kasım 1). Ectoines in cell stress protection: Uses and biotechnological production. *Biotechnology Advances*, C. 28, ss. 782-801. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.06.005>
- Pérez, V., Moltó, J. L., Lebrero, R., & Muñoz, R. (2021). Ectoine Production from Biogas in Waste Treatment Facilities: A Techno-Economic and Sensitivity Analysis. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 9(51), 17371–17380. Retrieved from <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.1c06772>
- Peters, P., Galinski, E. A., & Trüper, H. G. (1990). The biosynthesis of ectoine. *FEMS Microbiology Letters*, 71(1-2), 157-162. [https://doi.org/10.1016/0378-1097\(90\)90049-V](https://doi.org/10.1016/0378-1097(90)90049-V)
- Peuschel, H., Sydlik, U., Grether-Beck, S., Felsner, I., Stöckmann, D., Jakob, S., ... Unfried, K. (2012). Carbon nanoparticles induce ceramide- and lipid raft-dependent signalling in lung epithelial cells: A target for a preventive strategy against environmentally-induced lung inflammation. *Particle and Fibre Toxicology*, 9, 48. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-9-48>
- Plaza del Pino, I. M., & Sanchez-Ruiz, J. M. (1995). An Osmolyte Effect on the Heat Capacity Change for Protein Folding. *Biochemistry*, 34(27), 8621-8630. <https://doi.org/10.1021/bi00027a011>
- Poolman, B., & Glaesker, E. (1998). Regulation of compatible solute accumulation in bacteria. *Molecular microbiology*, 29(2), 397-407. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2958.1998.00875.X>
- Qaria, M. A., Xu, C., Hu, R., Alsubki, R. A., Ali, M. Y., Sivasamy, S., ... Zhu, D. (2023). Ectoine Globally Hypomethylates DNA in Skin Cells and Suppresses Cancer Proliferation. *Marine Drugs*, 21(12). <https://doi.org/10.3390/MD21120621/S1>
- Regev, R., Peri, I., Gilboa, H., & Avi-Dor, Y. (1990). ¹³C NMR study of the interrelation between synthesis and uptake of compatible solutes in two moderately halophilic eubacteria: *Bacterium* Ba1 and *Vibrio costicola*. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 278(1), 106-112. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(90\)90237-S](https://doi.org/10.1016/0003-9861(90)90237-S)
- Reshetnikov, A. S., Khmelenina, V. N., Mustakhimov, I. I., & Trotsenko, Y. A. (2011). Genes and enzymes of Ectoine biosynthesis in halotolerant methanotrophs. *Methods in Enzymology* (C. 495, ss. 15-30). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386905-0.00002-4>
- Rizwanuddin, S., Kumar, V., Naik, B., Singh, P., Mishra, S., Rustagi, S., & Kumar, V. (2023). Microbial phytase: Their sources, production, and role in the enhancement of nutritional aspects of food and feed additives. *Journal of Agriculture and Food Research*, 12, 100559. <https://doi.org/10.1016/J.JAFR.2023.100559>

- Roberts, M. (2005). Organic compatible solutes of halotolerant and halophilic microorganisms. *Saline Systems*, 1(1), 1-30. <https://doi.org/10.1186/1746-1448-1-5>
- Roeßler, M., & Müller, V. (2001). Osmoadaptation in bacteria and archaea: common principles and differences. *Environmental microbiology*, 3(12), 743-754. <https://doi.org/10.1046/J.1462-2920.2001.00252.X>
- Roventa, D. L. C., Pieper-Fürst, U., Acikel, C., Santos, D., Sent, U., & Mösges, R. (2023). Effectiveness and Tolerability of Ectoin® Mouth and Throat Spray Althaea Honey (ERS09) for Sore Throat due to Acute Pharyngitis and Dry Cough: A Multicentre, Actively Controlled, Open Label Study in Germany. *Journal of clinical medicine*, 12(18). <https://doi.org/10.3390/JCM12185813>
- Roychoudhury, A., Bieker, A., Häussinger, D., & Oesterhelt, F. (2013). Membrane protein stability depends on the concentration of compatible solutes - A single molecule force spectroscopic study. *Biological Chemistry*, 394(11), 1465-1474. <https://doi.org/10.1515/hsz-2013-0173>
- Salapatek, A. M., Werkhäuser, N., Ismail, B., Mösges, R., Raskopf, E., & Bilstein, A. (2021). Effects of ectoine containing nasal spray and eye drops on symptoms of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clinical and Translational Allergy*, 11(1). <https://doi.org/10.1002/CLT2.12006>
- Salmannejad, F., & Nafissi-Varcheh, N. (2017). Ectoine and hydroxyectoine inhibit thermal-induced aggregation and increase thermostability of recombinant human interferon Alfa2b. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97, 200-207. <https://doi.org/10.1016/J.EJPS.2016.11.014>
- Singh, N., Kuhar, S., Priya, K., Jaryal, R., & Yadav, R. (2018). Phytase: The Feed Enzyme, an Overview. *Advances in Animal Biotechnology and its Applications*, 260-327. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4702-2_17/COVER
- Skvortsova, K., Stirzaker, C., & Taberlay, P. (2019). The DNA methylation landscape in cancer. *Essays in biochemistry*, 63(6), 797-811. <https://doi.org/10.1042/EBC20190037>
- Sonnemann, U., Scherner, O., & Werkhäuser, N. (2014). Treatment of Rhinitis Sicca Anterior with Ectoine Containing Nasal Spray. *Journal of Allergy*, 2014, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2014/273219>
- Strong, P. J., Kalyuzhnaya, M., Silverman, J., & Clarke, W. P. (2016, Eylül 1). A methanotroph-based biorefinery: Potential scenarios for generating multiple products from a single fermentation. *Bioresource Technology*, C. 215, ss. 314-323. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2016.04.099>
- Sun, H., Glasmacher, B., & Hofmann, N. (2012). Compatible solutes improve cryopreservation of human endothelial cells. *undefined*.
- Sydlik, U., Gallitz, I., Albrecht, C., Abel, J., Krutmann, J., & Unfried, K. (2009). The compatible solute ectoine protects against nanoparticle-induced neutrophilic lung inflammation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 180(1), 29-35. <https://doi.org/10.1164/rccm.200812-1911OC>
- Sydlik, U., Peuschel, H., Paunel-Gorgulu, A., Keymel, S., Kramer, U., Weissenberg, A., ... Unfried, K. (2013). Recovery of neutrophil apoptosis by ectoine: a new strategy against lung inflammation. *The European respiratory journal*, 41(2), 433-442. <https://doi.org/10.1183/09031936.00132211>
- Tanghe, A., Van Dijck, P., & Thevelein, J. M. (2006). Why do microorganisms have aquaporins? *Trends in Microbiology*, 14(2), 78-85. <https://doi.org/10.1016/J.TIM.2005.12.001>
- Ullah, A. H. J. (1988). Production, rapid purification and catalytic characterization of extracellular phytase from *Aspergillus ficuum*. *Preparative biochemistry*, 18(4), 443-458. <https://doi.org/10.1080/00327488808062543>

- Vyrides, I., & Stuckey, D. C. (2017). Compatible solute addition to biological systems treating waste/wastewater to counteract osmotic and other environmental stresses: a review. *Critical Reviews in Biotechnology*, 37(7), 865-879. <https://doi.org/10.1080/07388551.2016.1266460>
- Werkhäuser, N., Bilstein, A., & Sonnemann, U. (2014). Treatment of Allergic Rhinitis with Ectoine Containing Nasal Spray and Eye Drops in Comparison with Azelastine Containing Nasal Spray and Eye Drops or with Cromoglycic Acid Containing Nasal Spray. <https://doi.org/10.1155/2014/176597>
- Wood, J. M., Bremer, E., Csonka, L. N., Kraemer, R., Poolman, B., Van der Heide, T., & Smith, L. T. (2001). Osmosensing and osmoregulatory compatible solute accumulation by bacteria. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 130(3), 437-460. [https://doi.org/10.1016/S1095-6433\(01\)00442-1](https://doi.org/10.1016/S1095-6433(01)00442-1)
- Yancey, P. H., Clark, M. E., Hand, S. C., Bowlus, R. D., & Somero, G. N. (1982). Living with water stress: Evolution of osmolyte systems. *Science*, 217(4566), 1214-1222. <https://doi.org/10.1126/science.7112124>
- Yao, C. L., Lin, Y. M., Mohamed, M. S., & Chen, J. H. (2013). Inhibitory effect of ectoine on melanogenesis in B16-F0 and A2058 melanoma cell lines. *Biochemical Engineering Journal*, 78, 163-169. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2013.01.005>
- Zaccai, G., Bagyan, I., Combet, J., Cuello, G. J., Demé, B., Fichou, Y., ... Oesterhelt, D. (2016). Neutrons describe ectoine effects on water H-bonding and hydration around a soluble protein and a cell membrane. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/SREP31434>
- Zhang, L., Wang, Y., Zhang, C., Wang, Y., Zhu, D., Wang, C., & Nagata, S. (2006). Supplementation effect of ectoine on thermostability of phytase. *Journal of bioscience and bioengineering*, 102(6), 560-563. <https://doi.org/10.1263/JBB.102.560>