



BİTKİ SEKONDER METABOLİTLERİNİN BİYOSENTEZİNİ VE AKÜMÜLASYONUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

FACTORS AFFECTING THE BIOSYNTHESIS AND ACCUMULATION OF PLANT SECONDARY METABOLITES

Cennet ÖZAY^{1*} , Ecenur PEHLİVAN² 

¹İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Temel Bilimleri Anabilim Dalı, 35620, İzmir, Türkiye

²İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, 35620, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Primer metabolitler, bitkinin temel yaşamsal işlevlerinde doğrudan etkiliyken, sekonder metabolitler ise doğrudan etkili olmayan, bitkinin hayatta kalması ve bulunduğu ortama uyum sağlaması ile ilgili görevleri olan biyoaktif bileşiklerdir. Fonksiyonel gıdalarda, kozmetik ürünlere, tarım ve zirai uygulamalarda, aromaterapide, boyalar ve diğer endüstriyel ürünlere kullanım alanlarının olmasının yanında birçok ilaç ve sağlık ürünü de bitkisel kaynaklı sekonder metabolitlerden elde edilir. Bitkilerin çevresel etkileşimlerine yanıt olarak oluşturdukları bileşikler olan sekonder metabolitler, bitkilerin savunma mekanizmalarında, iletişimde ve çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynarlar. Hem bitkilerin kendileri, hem de insanlar açısından faydalı olan bu bileşiklerin biyosentezlerini ve akümülyasyonlarını etkileyen faktörlerin araştırılması önemlidir.

Sonuç ve Tartışma: Bitki sekonder metabolitlerinin biyosentezi ve akümülyasyonu üzerinde etkili olan çeşitli genetik, ontogenik, morfogenetik ve çevresel faktörler incelenmiştir. Diğer tüm faktörler sabit kalsa da sadece bir faktördeki değişiklik bitkilerde sekonder metabolitlerin içeriğini ve miktarını seçici olarak değiştirebilmektedir. Ayrıca, bitki büyümesini ve verimliliğini, bunun sonucunda da sekonder metabolit üretimini artırmak için, metabolomik, proteomik ve transkriptomik gibi yeni yöntemler kullanılarak çeşitli çevresel etkenlerin sinerjistik etkilerini moleküler seviyede anlamak amacıyla daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Bitki sekonder metabolitleri, biyosentez, biyotik ve abiyotik faktörler

ABSTRACT

Objective: While primary metabolites are directly effective in the basic vital functions of the plant, secondary metabolites are bioactive compounds that are not directly effective and have functions related to the survival and adaptation of the plant to its environment. In addition to their use in functional foods, cosmetic products, agricultural applications, aromatherapy, dyes, and other industrial products, many drugs and health products are also obtained from plant-derived secondary metabolites. Secondary metabolites, which are compounds formed by plants in response to environmental interactions, play a role in plant defense mechanisms, communication, and various biological processes. It is important to investigate the factors affecting the biosynthesis and accumulation of these compounds, which are beneficial for both plants themselves and humans.

Result and Discussion: Various genetic, ontogenic, morphogenetic and environmental factors affecting the biosynthesis and accumulation of plant secondary metabolites have been examined.

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Cennet Özay
e-posta / e-mail: cennet.ozay@ikcu.edu.tr, Tel. / Phone: +902323293535/6163

Gönderilme / Submitted : 22.05.2024

Kabul / Accepted : 08.08.2024

Yayınlanma / Published : 10.09.2024

Although all other factors remain constant, changes in only one factor can selectively alter the content and amount of secondary metabolites in plants. Additionally, further research is needed to understand the synergistic effects of various environmental factors at the molecular level using new methods such as metabolomics, proteomics and transcriptomics to increase plant growth and productivity, and subsequently secondary metabolite production.

Keywords: Biosynthesis, biotic and abiotic factors, plant secondary metabolites

GİRİŞ

Bitki metabolitlerinin kullanımı M.Ö. 2600 yıllarına kadar dayanmakta olup, takip eden 4000 yılda bitkilerden kaynaklanan sekonder metabolitler (SM) gıdanın yanı sıra ilaç ve zehir amaçlı olarak da kullanılmaya başlanmıştır. Morfin, 1806 yılında afyon haşhaşından (*Papaver somniferum*) izole edilen ilk doğal ürün olmuş ve ikincil metabolit araştırmalarında yeni bir dönem açmıştır. Daha sonra bitki ekstraktı aktivitesinin, kendi kimliğine sahip olan ve aynı zamanda saflaştırılabilen tek bir organik bileşiğe atfedildiği tespit edildi. Böylece, bu araştırma sonuçları doğal ürün araştırmalarını başlattı ve bugüne kadar bitki SM'leri, tıbbi ürünlerin %30'undan fazlasının doğrudan veya dolaylı olarak bu ürünlerden türetildiği gerçeğiyle ortaya konan önemli bir rol oynadı [1].

Bitkisel sekonder metabolit (BSM)'ler, çeşitli fizyolojik aktivitelere sahip primer metabolitlerden türetilir. Bitkilerin hayatta kalmaları ve çevreye adaptasyonları için hayati bir role sahiptirler. BSM'lerin bu özelliği onları birincil metabolitler kadar önemli kılar. SM'ler bitkilerin hayatta kalmasında doğrudan bir etkiye sahip olmamakla birlikte uzun vadeli bir etkiye sahiptirler [2]. Bitkiler alemi, belirli taksonomik gruplarla sınırlı olan 100.000'den fazla SM üretmektedir. Yapılan çalışmalarda BSM'lerin organdan organa, bazen de bitki ve türleri arasında farklılık gösterdiği ve bunların bitki sınıflandırmasında taksonomik karakter olarak kullanılabilceği bildirilmiştir. Karbon iskeletlerindeki farklılıklar ve fonksiyonel grupların çeşitliliği onların çok farklı sınıflara ayrılmasını gerekli kılar. BSM'ler terpenler, fenolik bileşikler, azot içeren bileşikler ve kükürt içeren bileşikler olmak üzere dört ana gruba ayrılır [3].

SM'ler, bitkiler tarafından üretilen ve onları kendi ortamlarında rekabetçi kılan maddelerdir. Bu fitokimyasal bileşikler, bitkinin kendisi ve diğer canlı organizmalar üzerinde çok çeşitli etkiler gösterir. Bu derlemede, BSM'lerin verim ve içeriğinin genetik, ontogenik, morfogenetik ve çevresel faktörlerin varlığında nasıl değişebileceği tartışılmıştır.

Sekonder Metabolitler ve Önemi

Canlılık için (büyüme, gelişme, çoğalma, vb.) mutlak gerekli olan karbonhidratlar, yağlar, proteinler, vitaminler, enzimler ve nükleik asitler primer metabolitler olarak adlandırılırken, temel yaşamsal işlevlerle doğrudan ilişkisi olmayan maddeler ise sekonder (ikincil) metabolitler olarak adlandırılmaktadır [4].

BSM'ler, primer metabolitlerden türetilir ve çok sayıda biyolojik özelliğe sahiptir [5]. BSM'ler adaptasyon, hayatta kalma, büyüme ve diğer temel işlevlere katkıda bulunma gibi özelliklerinden dolayı bitkilerdeki hayati bileşenlerdir. Bitkileri, biyotik (örneğin bakteri, mantarlar, nematodlar, böcekler veya otlatma yoluyla hayvanlar) ve abiyotik (daha yüksek sıcaklık ve nem, yaralanma veya ağır metallerin varlığı gibi) streslere karşı korumada önemli rol oynarlar [6]. Bitkiler, tozlaşma ve tohum dağılımı için böcekleri veya diğer hayvanları çekmek amacıyla SM'leri kullanırlar. Bu metabolitler arasında uçucu yağlar, renkli flavonoidler ve tetraterpenler gibi bileşikler bulunur. Bu şekilde, SM'ler bitkiler için sinyal bileşikleri olarak işlev göyerek çevrelerindeki canlıları çekmeye yardımcı olurlar. SM'ler, özellikle ilaç, tat, koku, böcek öldürücü ve boya gibi kimyasal ürünlerde yüksek ekonomik değere sahip oldukları için kullanılmaktadırlar. Biyoaktif özellikli kimyasal bileşikler olan SM'ler tıp ve eczacılık alanlarında sıklıkla kullanılsa da, fonksiyonel gıda bileşeni ve besin takviyesi olarak kullanılabilmeleri dolayısıyla da önemlidir [6].

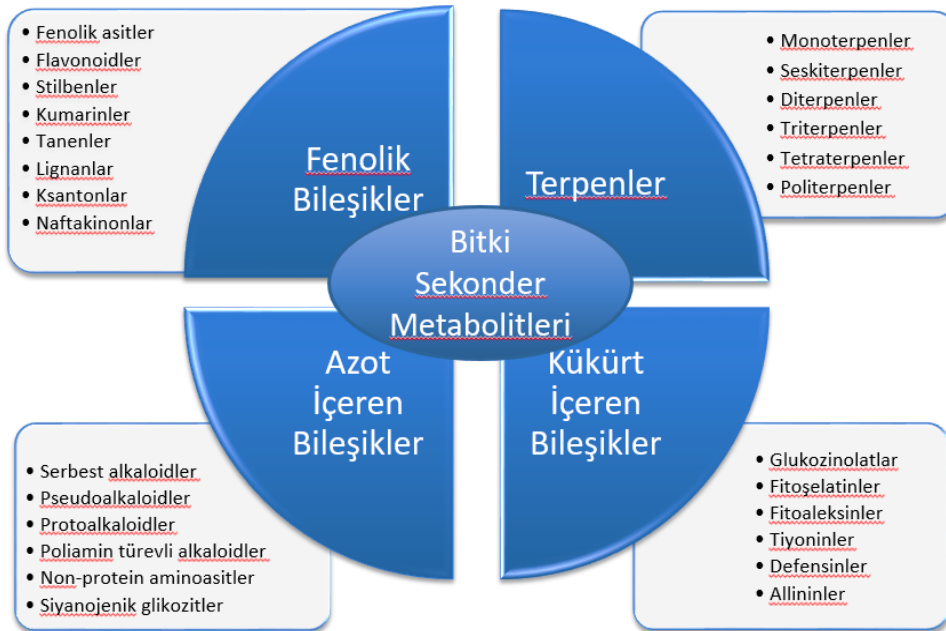
Mevcut bulgular, doğal bileşiklerin insan sağlığını geliştirmek için potansiyel kullanımını kanıtlamaktadır ve geniş SM yelpazesi, onları yenilikçi farmasötikler için değerli bir rezervuar haline getirmektedir [7]. Bu bileşikler, ilgili bitkilerle ilişkili tıbbi özelliklerden sorumludur ve tüm bitki türlerindeki toplam SM sayısı yüz bini aşmaktadır [8]. Ağırlıklı olarak meyve ve sebzelerde bulunan,

fito-bileşikler olarak da isimlendirilen SM'ler; kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuvar ve bağışıklık bozuklukları ve nörodejeneratif bozukluklar gibi farklı durumlarda duyarlılığı azaltmada önemli bir rol oynamaktadır [9]. Bu bileşikler genellikle nöroprotektif, antioksidan, anti-enflamatuvar, anti-diyabetik, anti-kanser ve ilaç geliştirme için başlangıç malzemesi olarak kullanılan diğer özellikler dahil olmak üzere oldukça spesifik biyolojik aktivitelere sahiptir [10].

Esasen bitkinin kimyasal savunma mekanizmalarından organik savunma alt başlığına dahil olan SM'ler, bitkiyi herbivor, bakteriyel ve fungal patojen saldırılarına karşı korumakla birlikte aynı ortamdaki diğer bitkilerle rekabet güçlerini de artırır [11]. SM'ler düşük molekül ağırlıklı bileşiklerdir ve genellikle belirli organ, doku ve hücrelere özgü olarak oluşurlar. Bu bileşikler, aynı bitki popülasyonu içinde bile miktar ve tür bakımından farklılık gösterebilirler. Aynı türdeki spesifik bileşikler kemotaksonomide belirteç olarak kullanılmaktadırlar [6].

Sekonder Metabolit Çeşitleri ve Biyosentezleri

İskelet çeşitliliği ve ilaç adayı olma potansiyeli nedeniyle literatürde ilgi çekici bulunan BSM'ler, dört ana sınıfa (Şekil 1) ayrılmaktadır: i) Fenolik bileşikler, ii) Terpenler, iii) Azot içeren bileşikler, iv) Kükürt içeren bileşikler [2].

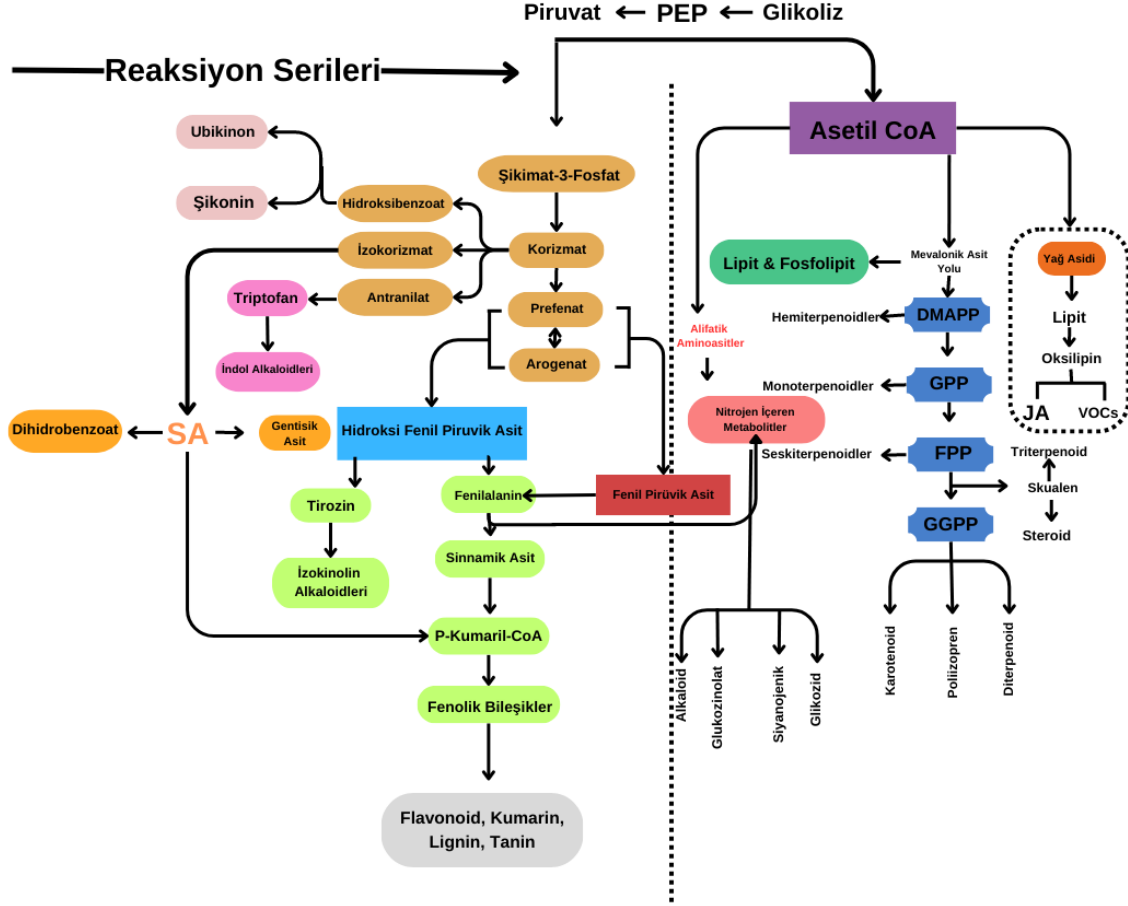


Şekil 1. Bitki sekonder metabolitlerinin genel sınıflandırılması

Bu metabolitlerin neredeyse tamamı bitkinin stresle karşılaşma durumunda kendini savunması bakımından önemli ölçüde katkıda bulunurlar. Bitkilerde SM'lerin biyosentezi, hem birincil hem de ikincil metabolizmayı birbirine bağlayan karmaşık yolları içermektedir (Şekil 2). Bu bileşikler strese adaptasyonda ve çeşitli fizyolojik işlevlerde önemli roller oynamakta, bu da onları bitkinin hayatta kalması ve savunması için gerekli kılmaktadır [12].

SM'lerin kritik öncülleri primer metabolitlerdir. SM'lerin sentezi türler arasında bile çeşitlilik gösterebilirken, primer metabolitlerin sentezi canlılar arasında hemen hemen aynıdır. Biyosentez yollarına dayanarak, SM'ler üç ana gruba ayrılabilir: şikimat yolunda sentezlenen fenolik bileşikler, mevalonik yolda sentezlenen terpenler ve trikarboksilik asit döngüsü yolunda sentezlenen azot içeren bileşikler [13]. Şikimat yolunun öncüsü olan şikimik asit, fosfoenolpiruvat (glikolitik yoldan) ve eritroz 4-fosfatın (pentoz fosfat yolundan) bir kombinasyonundan üretilir. Protein sentezinin yapı taşları olan fenilalanin, tirozin ve triptofan, fenolikler ve azot içeren bileşikler gibi bitki SM'leri için ortak öncüllerdir ve şikimat yolunda üretilirler [14]. Fenilalanin; flavonoidlerin, lignanların, ligninlerin,

kondanse tanenlerin ve fenilpropanoid/benzenoid tipindeki uçucu maddelerin ortak öncüsüdür. Tirozin; izokinolin alkaloidleri, pigment betalainleri ve kinonları (örn. plastokinon) üretirken triptofan ise alkaloidlerin, fitoaleksinlerin, indol glukozinolatların ve bitki hormonu oksinin öncüsüdür [15].



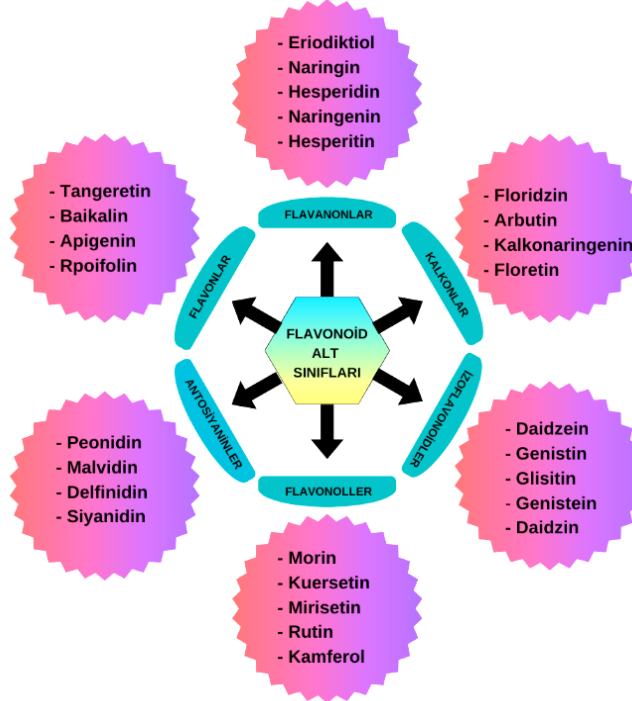
Şekil 2. Bitki sekonder metabolitlerinin biyosentez yolları [12]

Fenolik Bileşikler

Sekonder metabolitlerin önemli bir grubu olan fenolik bileşikler, bitkilerde ve bitki kaynaklı gıdalarda bulunmakla birlikte parazit ve zararlılara karşı bitki savunmasında gereklidir [16]. En az bir fenol halkası içeren yapıları ile karakterize edilirler. Yapısal olarak oldukça çeşitli olan fenolik bileşikler, basit moleküller (örneğin, vanilin, gallik asit ve kafeik asit) ve polifenoller (örneğin, stilbenler, flavonoidler ve polimerler) içerirler. Fenolik bileşikler bitkilerde çözünür veya bağlı formlarda bulunurlar. Çözünür fenolik bileşikler genellikle endoplazmik retikulumda sentezlenip vakuollerde depolanırken, bağlı fenolik bileşikler ise hücre duvarındaki selüloz, pektin, protein gibi yapılara glikosidik ve ester bağlarıyla kovalent olarak bağlanırlar [17].

Kimyasal yapılarına göre; fenolik asitler (hidroksibenzoik ve hidroksisınnamik asitler), kumarinler, flavonoidler, stilbenler, lignanlar ve tanenler olmak üzere alt gruplara ayrılmaktadırlar. Düşük moleküler ağırlıklı fenolik bileşiklerin çeşitlilik gösteren farklı gruplarından oluşan flavonoidler, insan beslenmesinde bitkisel besinler formunda bulunur ve bitkiler aleminde oldukça yaygındırlar (bugüne kadar ~ 8000 flavonoid molekülü rapor edilmiştir). Yüksek yapıli bitkilerdeki SM'lerin en karakteristik sınıflarından birini oluştururlar. Flavonoidlerin kimyasal yapısı genellikle fenil halkası ve heterosiklik halka içeren 15 karbonlu bir iskeletten oluşur. Bitki savunması ve pigmentasyon sistemlerinde hayati fonksiyonlara sahip olan flavonoidler, sağlığı geliştirici çeşitli özelliklere sahiptirler

ve farmasötik, tıbbi ve kozmetik ürünlerin de önemli bir bileşenidirler. Örneğin, antiinflamatuar, antioksidatif, antikarsinojenik ve antimutajenik özelliklerinden dolayı önemli hücresel enzimatik fonksiyonları değiştirebilirler ve çok sayıda enzimin etkili inhibitörleridirler [18]. Bitki yaşamı için çok önemli olan flavonoidler Şekil 3'te sınıflandırılmıştır.



Şekil 3. Bitki flavonoidlerinin sınıflandırılması [12]

Klasik olarak diyet antioksidanları olarak tanımlanan büyük bir difenolik bileşik grubu olan izoflavonoidler; izoflavonları, izoflavanları ve pterokarpanları içerir. Bir heterosiklik C-halkası ile birleştirilmiş bir fenil halkasından ve C3 pozisyonunda kaynaşmış başka bir B-halkasından oluşurlar [19]. İzoflavonoidler sınırlı bir bitki grubunda dağılım gösterirler ve çoğunlukla baklagil türlerinde bulunurlar. Bunlar azot bağlayıcı nodül oluşumu ve dolayısıyla simbiyotik *Rhizobium* bakterilerinin teşviği için önemli olan bileşiklerdir [20].

Terpenler

Bitkilerdeki SM'lerin ana sınıfı olan terpenler veya terpenoidler, glikolitik veya asetil CoA ara ürünlerinin türevlerinden oluşurlar. Lipitte çözünürler ve geniş bir yapısal çeşitliliğe sahiptirler (50.000'den fazla farklı yapı). Terpenler, çeşitli kompleks fitohormonların, sterollerin ve pigmentlerin temel yapı taşlarıdır ve onların aroma özellikleri ile fizyolojik etkilerinden birincil olarak sorumludurlar. Bazı terpenler hoş bir aromaya sahip olmaları ve tozlaşmayı sağlayıcı cezbediciler olarak işlev görmelerine rağmen, çoğu savunma toksinleri ve herbivorları caydırıcı olarak işlev görürler [21].

Terpenler, içerdikleri izopren birimlerinin sayısına göre; monoterpenler, seskiterpenler, diterpenler, triterpenler, tetraterpenler ve politerpenler olarak altı gruba ayrılmaktadır. Uçucu yağların ana bileşenleri olmalarının ve bitkilerde temel roller oynamalarının yanı sıra, birçok terpen aromalardan kokulara ve ilaçlara kadar farmasötik ve endüstriyel uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Birçok çalışma, kanser kemopreventif etkileri, antimikrobiyal, antiviral, analjezik, anti-inflamatuar, antifungal, antiparazitik ve diğer aktiviteler de dahil olmak üzere terpenlerin biyolojik özelliklerinin çeşitliliğini göstermiştir [22].

Bitkilerin antagonistik ve mutualistik etkileşimler için kullandıkları bilgilendirici ve savunma araçları olarak işlev gören terpenler, biyotik (patojenik mikroplar, herbivor zararlılar ve yabancı otlar) ve

abiyotik (su, sıcaklık, ışık ve tuz) streslere karşı koymak için bitkiler tarafından üretilirler. Fitoantisipinler, patojen efektörlerin yokluğunda yapısal olarak salgılanırken, fitoaleksinler ise indüklenabilir patojenik mikroplara veya bitkiyle beslenen otçullara karşı yanıt olarak üretilirler. Sentetik pestisitlerin insanlar ve çevre üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı, doğal pestisit geliştirmede aktif bir bileşen olarak terpen araştırmaları, düşük riskleri nedeniyle ilgi duyulan araştırmalar arasındadır [23].

Azot İçeren Bileşikler

Azot, canlı hücrelerin büyüme ve gelişiminde yer alan metabolik süreçler için önemli bileşenlerden biridir. Bitkiler, azot bağlayıcı bakterilerin yardımıyla köklerinden azot elde ederler. Bitki büyümesi için ikincil azot kullanımı ve talebi konakçı bitkilerde çok yaygındır. Azotun hidrojen ve oksijen gibi diğer gazlarla kimyasal olarak bağlanmasıyla çeşitli azotlu bileşikler oluşur. İlaç olarak kullanılan hemen hemen her ilacın ana bileşenlerinden biri azottur [24].

Büyük miktarlarda azot içeren bitkiler, azotlu ikincil metabolitler de üretirler. Azot içeren SM'ler, başlıca üç ana kategoriye ayrılır: alkaloitler, siyanojenik glikozitler ve protein olmayan amino asitler. Yapısal olarak çok çeşitli formlara sahip olabilen alkaloitlerin kesin bir tanımı yoktur ve alkaloitleri temel bileşen olarak azot içeren diğer doğal metabolitlerden ayırmak zordur [24]. Kimyasal yapılarına ve doğal kaynaklarına göre sınıflandırılan alkaloitler genellikle C-N iskeletlerinin dağılımına göre diterpenoid, steroidal, kinazolin, indol, izokinolin, kinolin, piridin, pirolidin ve diğer alkaloitler gibi büyük gruplara ayrılırlar. Alkaloitler, azot içeren heterosiklik halkalara sahip organik bazlar olup non-nükleozid ve non-peptidik bileşikler olarak da tanımlanırlar. Düşük molekül ağırlıklı bileşikler olup alkaloit içeren familyalarda 12.000'den fazla azot içeren içeren bileşik tanımlanmıştır [25]. Alkaloitlerin çoğu toksiktir ve tadları acıdır, bu da onları bitkilerin omurgasız haşere saldırılarına, mikrobiyal patojenlere ve otçullara karşı savunma ajanları olarak kullanılmasını mümkün kılar. Sitotoksik, karsinojenik veya mutajenik aktivite, antifungal, antiviral ve antibakteriyel aktivitelere sahip olduğu bilinen alkaloitler, terapötik potansiyele sahiptirler [26].

Siyanojenik glikozitler, alfa-hidroksinitril (syanohidrin) tipi bir aglikon ve bir şeker molekülünden (çoğunlukla D-glukoz) oluşur. Bitkiler aleminde siyanojenik glikozitler içeren taksonların sayısı en az 2500'dür ve bu taksonların çoğu Fabaceae, Rosaceae, Linaceae, Compositae ve diğer familyalara aittir. Siyanojenik glikozitler bitki savunma mekanizmalarında önemli bir rol oynamaktadır [27]. Bitkilerde, temel 20 amino asit dışında, proteince asimile edilmeyen 200'den fazla serbest bitki hücresi amino asidi vardır. Bu serbest amino asitlere protein olmayan amino asitler denir. Bitkilerdeki başlıca işlevleri çeşitli çevresel streslere yanıt vermektir [28].

Kükürt İçeren Bileşikler

Kükürt içeren ikincil metabolitler, nispeten küçük bir bitki SM grubudur. Bu grup; glukozinolatlar, fitoaleksinler, allininler, tiyoninler ve defensinleri içerir [29]. Glukozinolatlar lahana, brokoli, turp gibi sebzelerde koku ve tattan sorumludur ve esas olarak Brassicaceae familyasına ve diğer ilgili familyalarda bulunurlar. Keskin kokulu uçucu bileşenlerin (tiyosiyanatlar, izotiyosiyanatlar, nitriller gibi) bitkilerden salınması, glukozinolatların mirosinaz adı verilen hidrolitik enzimler ile parçalanıp, glukozun yapıdan uzaklaştırılmasıyla sağlanır. Parçalanma ürünleri, herbivorlara karşı toksin ya da onları uzaklaştırıcı olarak savunmada görev alırlar. Hardal yağı glikozitleri olarak bilinen glukozinolatlar ve parçalanma ürünlerinin bazı kanser türleri (akciğer, mide, kolon, prostat vb.) ve kalp-damar hastalıklarının önlenmesinde önemli rollere sahip olduğu bilinmektedir [30].

Kükürt içeren SM'ler bitki sağlığı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir, çünkü bitkiler yeterli kükürde sahip olmadan azotu düzgün bir şekilde kullanamazlar. Kükürt ve azotun ideal miktarları bitkinin çeşitli çevresel streslerle başa çıkma yeteneğini arttırmaktadır. Fitoaleksinler, enfeksiyon bölgesi çevresinde birikerek istilacı patojenlerin yayılmasını sınırlamaya yardımcı olan bakteriyel veya fungal enfeksiyona ve diğer stres formlarına yanıt olarak sentezlenmektedir. Defensinler, tiyoninler ve lektinler ise mikrobiyal saldırı ve benzeri durumlardan sonra sentezlenen ve kükürt metabolitleri bakımından zengin, depolanmayan bitki proteinleridir [31].

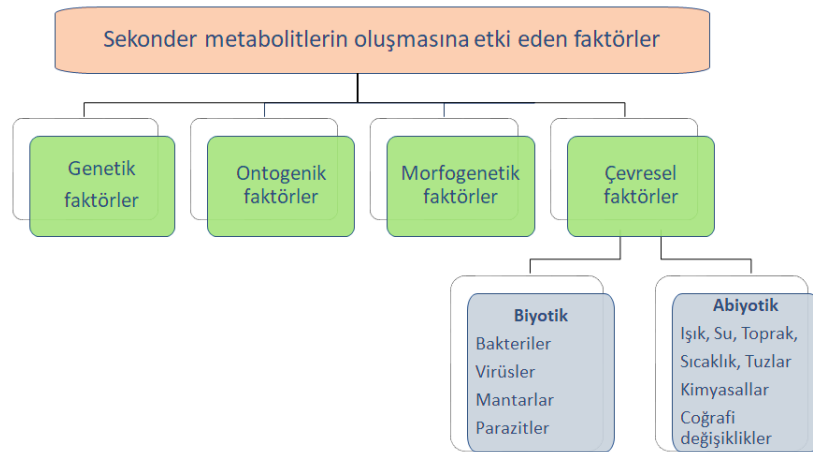
Sekonder Metabolitlerin Rollerini

BSM'ler, bitkilere koku, tat ve renk katan, onları olumsuz koşullarda patojenlerden, herbivorlardan ve çevresel streslerden bir savunma mekanizması olarak koruyan anahtar bileşiklerdir. BSM'lerin ilaç, beslenme, kozmetik endüstrisi gibi pek çok sektöre önemli katkıları vardır [32]. Bitkiler tarafından üretilen SM'ler, birçok hastalığın tedavisinde ilaç etken maddesi olarak kullanıldığı için oldukça değerlidir. Bununla birlikte, bitkiler ve insanlar için bu kadar önemli bir yere sahip olan BSM'lerin üretimi, iklimsel ve diğer faktörler nedeniyle sonraki nesillerde dalgalanmalar göstermektedir. Çeşitli BSM'lerin içeriği türden türe ve hatta aynı türe ait bitkilerde bile değişiklik gösterir [33].

Biyosentetik bir yolla üretilen BSM'lerin nihai bölgeye taşınması ve depolanması, biyokimyasal ve hücrel faktörlerden etkilenir. BSM'lerin sentezi ve birikimi için spesifik hücrel yapıların oluşması ve farklılaşması da gelişimsel faktörlerden etkilenir. BSM'lerin konsantrasyonları sıcaklık, kuraklık, tuzluluk, mevsimsellik, sirkadiyen ritim, rakım, ışık, UV radyasyonu, metal iyonları, yaralanma ve besin eksiklikleri gibi diğer birçok abiyotik faktörden etkilenir [34]. Bunların yanı sıra, yetiştirme koşulları ve ilgili BSM'lerin metabolik yolları da konsantrasyonlarını etkilemektedir [32]. BSM'lerin biyosentezinin ve yüksek konsantrasyonlarının indüklenmesi, konukçu bitkilerin savunmaya karşı koymasını sağlamak için patojen saldırısına (biyotik faktörler) verilen yanıtta da bağlıdır. Farklı faktörlerden etkilenen BSM'lerin biyosentezi ve konsantrasyonu, çeşitli çalışmalara dayanarak birçok araştırmacı tarafından tanımlanmıştır. Fenolik bileşikler gibi SM'ler, besin mevcudiyeti ve ışık yoğunluğu gibi çevresel faktörlere yanıt olarak farklı genetik, fizyolojik ve gelişimsel seviyelerde değişiklik gösterirler [35]. BSM'lerin konsantrasyonu ve birikimi genetik düzeyde de etkilenmektedir. Biyosentetik yolda yer alan genler genellikle çeşitli transkripsiyon faktörleri tarafından transkripsiyon düzeyinde kontrol edilir ve bu faktörler farklı BSM'lerin konsantrasyonu, birikimi ve biyosentezinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar [36]. Farklı BSM'lerin üretimindeki artış, konsantrasyonlarının değiştirilebileceğini açıkça gösteren elisitörler ve bitki büyüme düzenleyicileri kullanılarak *in vitro* doku kültürü yoluyla elde edilebilir.

Sekonder Metabolitlerdeki Değişiklikleri Etkileyen Faktörler

Yapılan çalışmalarda genel olarak, SM'lerin diğer kalitatif ve kantitatif özellikler gibi stabil kalmadığı gözlenmiştir. Dolayısıyla, BSM'lerdeki dalgalanmadan sorumlu olan faktörler dört ana gruba ayrılabilir: (i) genetik, (ii) ontogenik (iii) morfogenetik ve (iv) çevresel faktörler (Şekil 4). Bu dört temel faktörün tümü BSM'lerin üretiminde veya akümülyasyonunda önemlidir [8].



Şekil 4. Bitki sekonder metabolitlerinin oluşmasına etki eden faktörler

Genetik Faktörler

BSM'lerin biyosentetik yolları hakkında çok az bilgi mevcut olduğu için bu konu hala araştırma konusudur; ancak bazı genetik çalışmalar bitkilerde SM üretiminin genetik kontrol altında

gerçekleştiğini göstermiştir. Bitki genomlarında bulunan birkaç bin genin sadece %15-25'inin BSM'lerin sentezine yol açan ikincil metabolizmaya katkıda bulunduğu varsayılmaktadır. Bu genler, yolak genlerinin gen ifadesini etkileyerek metabolik akışı etkileyen farklı transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenir [36]. Belirli bir bitki türünün, bitkiler aleminin tüm ikincil metabolitlerini sentezlemek için gerekli olan yalnızca birkaç enzimi kodladığı anlaşılmıştır [37].

Sekonder metabolizmada, sınırlı sayıda enzim tarafından çeşitli substratlardan birçok ürün oluşturulur; bu da tek bir enzimin farklı substratlardan birden fazla ürünün sentezini katalize ettiği anlamına gelir. Bununla birlikte, evrim yoluyla enzimatik reaksiyonlar mevcut substrata göre değişmiş, bu da değişmiş enzimlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Değişmiş enzimler, belirli bir bitki türünün ilgili genlerinin ifadesini değiştiren birkaç amino asitte değişiklik yapmaktadır. Bununla birlikte, bitkilerin ikincil metabolizmasında enzimlerin substrata özgü olduğu ve bir substrattan tek bir ürün ürettiği araştırılmıştır. Bir enzim, eski substrata benzeyen yeni bir substratın ortaya çıkmasıyla birkaç amino asidin yer değiştirmesiyle kendini değiştirebilir. Eğer değiştirilmiş enzim bitki için faydalı bir ürün üretirse, bu genetik değişiklikler benimsenir ve sentezini artırarak sorumlu genin ifadesinde değişikliklere yol açar [37]. Çeşitli çalışmalar, bazı spesifik BSM'lerin yalnızca bir bitki türüyle sınırlı olduğunu göstermiştir. Bu durum, sadece belirli türlerin bu BSM'leri sentezleme yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir. Bu durum, bir türe özgü yeni ikincil metabolizma enzimlerinin ortaya çıkmasına neden olan değişim sürecinde meydana gelmiştir. Beş farklı genin ifadesi, abiyotik stres ve savunma sinyalleri altında *Cistus creticus*'ta terpenoid biyosentetik yolağında yer almaktadır. Bu genler arasında *CcHMGR* (mevalonat yolu ile ilgili), *CcDXS* ve *CcDXR* (metilentritol 4-fosfat yolu ile ilişkili) ve her iki biyosentetik yola katılan enzimleri kodlayan ancak bitkinin farklı dokularında ifade edilen iki geranilgeranil difosfat sentaz enzimi (*CcGGDPS1* ve *CcGGDPS2*) bulunmaktadır. Tüm genler farklı dokularda farklı ifade profilleri izler. Bu genlerin artan seviyesi, *C. creticus*'ta izoprenoid birikiminin artmasına katkıda bulunur [38]. Çalışma, genlerin ve enzimlerin, BSM'lerin biyosentetik yollarına aktif olarak katıldığını açıkça göstermektedir. Bununla birlikte, çeşitli transkripsiyon faktörleri de bitkilerde savunma mekanizmasının düzenlenmesinde rol oynar ve farklı ailelerde (*ERF*, *bZIP*, *MYB*, *bHLH* ve *WRKY*) gruplanırlar. Bunların arasında *MYC2* transkripsiyon faktörü *bHLH* (temel Helix-Loop-Helix) ailesine aittir. *MYC2*, savunma mekanizmasının jasmonik asit-bağımlı yolunun düzenlenmesinde rol oynar. *MYC2* ayrıca bitkilerde kuraklık toleransı, ışık sinyali, kök büyümesi ve sirkadiyen saat gibi diğer süreçlerde de yer alır. Transkripsiyon faktörü *NaMYC2*, *Nicotiana attenuata*'nın savunma yanıtındaki biyosentetik yolların düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır [39].

Herbivor saldırısına yanıt olarak bitkiler, bitki savunmasında yer alan çeşitli transkripsiyon faktörlerinin indüklendiği bir düzenleyici mekanizma geliştirir, aynı şekilde *MYC2* transkripsiyon faktörü de indüklenir. Bu çalışmalar, BSM'lerin biyosentezinin şüphesiz farklı düzenleyici genler, enzimler, transkripsiyon faktörleri tarafından etkilendiğini ve patojenlerin neden olduğu streslerin farklı BSM'lerin birikiminin veya üretimini yetersizliğine yol açtığını kanıtlamıştır. Bu BSM'lerin düzeyi, bitkilerin olumsuz koşullarda hayatta kalabilmesi için savunma molekülü olarak ihtiyaçları doğrultusunda değişir [8].

Ontogenik Faktörler

Ontogeni, bir organizmanın gelişiminde yer alan tüm olaylar dizisidir. Tohumdan başlar ve fide aşaması, vejetatif aşama, olgunlaşma aşaması gibi farklı gelişim evrelerinden geçerek yaşlanma aşamasıyla son bulur. Her bir aşama ile ilişkili bazı spesifik karakterler vardır; örneğin fide aşaması depolanmış tohum rezervlerine bağlıdır, tohum rezervleri gençlik aşamasında tükenirken olgunlaşma aşaması (çiçeklenme ve meyve verme) üreme altında gerçekleşir. Farklı ontogenik aşamalar, savunmaya yanıt olarak alkaloidler, fenolikler, terpenoidler, siyanojenik glikozitler, savunma proteinleri ve enzimler gibi çeşitli birincil ve ikincil bitki ürünlerinin konsantrasyonunu etkileyebilir [40]. *Papaver somniferum*'da farklı gelişim aşamalarında farklı konsantrasyonlarda morfin (alkaloit) içeriği tespit edilmiştir [41]. Benzer şekilde, *Astragalus compactus*'un farklı ontogenik aşamalarda içerdiği BSM'lerin (uçucu yağ, fenoller ve saponinler) konsantrasyonu ve antioksidan aktivite değişkenlik göstermektedir. Çiçeklenme aşamasında bitkinin içerdiği SM'lerin değiştiği rapor edilmiştir. Bu aşamada fitol ana bileşen iken, dokosanol, hidrokarbonlar ve steroller ise düşük miktarlarda bulunmuştur. Farklı

hidrokarbonlar ve sterollerin yüksek konsantrasyonu fruktifikasyon aşamasında mevcut olmaya devam ederken, fitol ve alkollerin bu aşamada görülmediği, ancak toplam fenolik madde (TFM) miktarının fruktifikasyon aşamasında en yüksek bulunduğu belirtilmiştir. Antioksidan aktivite için IC₅₀ değeri, çiçeklenme ve vejetatif aşamalarda düşük kalırken, fruktifikasyon aşamasında ise en yüksek olarak gözlenmiştir. TFM ve antioksidan aktivite arasında fruktifikasyon aşamasında pozitif korelasyon rapor edilmiştir [42]. BSM'lerin üretimi veya birikimine yönelik farklı ontogenik çalışmalara dayanarak, bitki yaşam döngüsü sırasındaki farklı gelişim aşamalarının ikincil bitki metabolitlerinin içeriğini etkilediği sonucuna varılabilir. İkincil bitki metabolitleri tüm bitki yaşamı boyunca sabit bir konsantrasyona sahip değildir, bunun yerine ihtiyaca göre farklı çevresel koşullarda değişirler [8].

Morfogenetik Faktörler

Bitkiler, salgılama, depolama, mekanik destek vb. gibi özel işlevleri yerine getiren bazı dokulara sahiptir. Doğal kimyasalların çoğu damarlı bitkilerin salgı dokuları tarafından üretilir. Salgı dokuları yapı, konum ve salgılanan materyal bakımından çeşitlilik göstermektedir ve bu dokular, ürettikleri materyale göre şu şekilde sınıflandırılırlar: latisiferler, nektarlar, kanallar (sakız ve reçineler), tuz bezleri, hidatodlar, müsilaj salgılayan hücreler, enzim salgılayan hücreler, yağ hücreleri, yağ salgılayan trikromlar, flavonoid salgılayan dokular. Bu farklılaşmış dokular aynı zamanda metabolik yollarında da farklılıklar içerir [43]. Bir grup gen, hücre bölünmesi, farklılaşması vb. gibi farklı işlevleri yerine getirmek için birbirleriyle koordine olur ve bu genlerin ifadesi hücre tipine, bölgeye ve organa özgüdür. Bazı bitki türleri, alkaloidler, terpenler ve glikozitler gibi ikincil ürünlerin sentezi için gerekli biyosentetik gen kümelerine sahiptir [44]. BSM'lerin biyosentezi genellikle belirli bir doku ile sınırlıdır [37]. Latisiferlerde afyon haşhaş lateksinin sentezi ve birikimi bu varsayımına iyi bir örnektir. Morfin, kodein, tebain ve narkotin alkaloidleri büyük ölçüde tam gelişmiş kapsüllerde birikir ve kapsüllerin tüm boyutlarında maksimum düzeyde bulunur. Başlangıçta köklerde bu alkaloidler çok az miktarda bulunur, bu da kapsüllerin çeperinde maksimum latisiferöz hücre ağının bulunması nedeniyle kapsüllerin diğer bitki kısımlarına göre maksimum miktarda alkaloid biriktirdiğini gösterir. Üreme organları, bitkinin vejetatif kısımlarına göre alkaloidlerin çoğunu biriktirir. Afyon haşhaşında tüm bitki hücreleri morfin sentezi genlerini barındırmasına rağmen, bu enzimler sadece birkaç hücre tarafından ifade edilir [45].

Çevresel Faktörler

Bitkiler hayatta kalmak için çevreyle etkileşime girer ve bu nedenle BSM'lerin biyosentezini düzenleyen hem biyotik hem de abiyotik uyarıcılar dahil olmak üzere çeşitli çevresel faktörlerden etkilenir. Farklı ortamlarda yetişen aynı türe ait bitkiler, belirli bir ikincil metabolitin konsantrasyonunda farklılıklara sahip olabilir. [46]. Abiyotik ve biyotik faktörler, bu faktörlerden kaynaklanan olumsuz koşulların bir sonucu olarak bitkilerde abiyotik ve biyotik streslere neden olur. Bitkiler bu streslere karşı koymak için spesifik ikincil metabolitler üretirler. Dolayısıyla, çevresel faktörler, BSM'lerin biyosentezinde belirleyici faktörlerdir. Bitkilerdeki biyotik stres; bakteri, virüs, mantar, parazit gibi diğer canlı organizmaların bitkilere verdiği zararın bir sonucu olarak ortaya çıkarken, abiyotik stresler ise; bitkilerin kalitesini ve verimliliğini etkileyen ışık yoğunluğu, su mevcudiyeti, sıcaklık (sıcak ve soğuk), toprak türü ve bileşimi vb. nedenlerden kaynaklanır [46]. Radyasyon (ışık, UV) ve pestisitler, metaller (Ni, Cd, Co, Cr, Fe, Zn, Mn, vb.), mineraller, oksijen ve ozon gibi gaz halindeki toksinler, kirleticiler, bitki büyüme düzenleyicileri (2,4-D, IAA ve NAA) ve tuzlar gibi kimyasalların neden olduğu stresler de bitkilerde abiyotik strese yol açar [32].

Biyotik Faktörler

Bitkiler, mantarlar, virüsler, bakteriler ve nematodlar gibi çeşitli biyolojik ajanların fiziksel saldırılarına maruz kalır ve bu da biyotik stres olarak bilinen strese neden olur. Bitkiler sesil doğaları nedeniyle kendilerini korumak ve savunmak için hareket edemezler. Ayrıca hayvanlarda olduğu gibi bir bağışıklık sistemine de sahip olmadıkları için, ancak ikincil metabolitler aracılığıyla patojenlere karşı direnç gösterirler. Bazı BSM'ler (fitoaleksinler), bitkilerin patojenlere karşı savunma sistemi olarak işlev gören antimikrobiyal aktivitelere sahiptir [47]. Patojenlere karşı savunma sırasında, bitkilerin yüksek konsantrasyonlarda BSM'lere ihtiyaç duyması, bunların biyosentezini hızlı bir biçimde uyarır. Acı baklada (*Lupinus angustifolius*) *Colletotrichum lupine* tarafından oluşturulan fungal enfeksiyona karşı

fenolikler gibi sekonder metabolitlerin miktarında değişiklikler gözlenir [48]. Bitkiler patojen saldırısına yanıt olarak doğuştan gelen bir bağışıklık sistemi geliştirir ve bu sistem bazal bağışıklık ve efektör tetiklemeli bağışıklık olmak üzere iki mekanizma ile tetiklenir. Bazal bağışıklık sisteminde, mikropla ilişkili moleküler kalıplar, hücre yüzeyindeki bu kalıpları tanıma reseptörleri tarafından algılanırken, efektör tetiklemeli bağışıklıkta ise, mikrobiyal protein veya peptitler, fitotoksinler ve düşük moleküler ağırlıklı doğal ürünlerde olduğu gibi etkilere neden olur. Bu efektörler bitkiler tarafından bir enfeksiyon sinyali olarak ayırt edilir ve bitkinin bu efektörlere karşı tepkisi çeşitli metabolik yolları aktive ederek farklı ikincil metabolitlerin sentezlenmesine ve bitkiyi korumak için patojen saldırısına yanıt olarak yükselen ve daha sonra azalan BSM konsantrasyonuna neden olur [49].

Abiyotik Faktörler

Ontogenez sırasında bitkiler çevreleriyle etkileşime girer ve su, ışık, sıcaklık, toprak ve kimyasallar (mineraller, gübreler) gibi farklı abiyotik bileşenlerle temas ederler. Bitkiler, gelişimsel büyümeleri ve hayatta kalmaları için bu bileşenlere uygun miktarlarda ihtiyaç duyarlar. Bununla birlikte, bu abiyotik bileşenlerin az ya da çok olması bitkilerde strese neden olur ve sonuçta BSM'lerin üretiminde ya da akümüasyonunda değişikliklere yol açar [8].

Kuraklık Stresi

Su, metabolitlerin ve besin maddelerinin bitkinin tüm kısımlarına taşınması için bir ortam olarak işlev gördüğünden, bitkinin fizyolojik faaliyetlerinde anahtar bir moleküldür. Su kaynağı sınırlayıcı hale geldiğinde veya bitkilerde terleme oranı arttığında kuraklık stresine ve tuzluluk stresine neden olur. Kuraklık; bitkilerin su potansiyelini ve turgorunu, normal fizyolojik faaliyetleri etkileyecek derecede düşüren, bitkilere yeterli miktarda su sağlanamamasından kaynaklanır [50]. Kuraklık bitki büyümesini ve fotosentezi etkileyerek bitkinin biyokimyasal özelliklerini değiştirir [51]. Stoma kapanması, membran hasarı ve diğer bozulan enzim aktiviteleri (ATP sentezi), fotosentez oranında düşüşe neden olur. Kuraklıktan kaynaklanan ozmotik stres aynı zamanda tahıl ürünlerinin verimliliğini de etkiler [52]. Çeşitli BSM'ler, bitkilerin bu koşullar altında hayatta kalmalarına yardımcı olur. Kuraklık stresi nedeniyle *Artemisia annua*, *Hypericum perforatum* ve *Catharanthus roseus* gibi birçok tıbbi bitkide stress nedeniyle BSM üretiminde artış tespit edilmiştir [53].

İki *Adonis* türünün kuraklık stresine tepki mekanizması incelendiğinde hem *A. amurensis* hem de *A. pseudoamurensis*'in kuraklık stresine karşı adaptif değişiklikler gösterdiği bulunmuştur. Fizyolojik düzeyde, su stresi bitki yapraklarının su içeriğini azaltmış ve *Adonis* türleri kuraklık stresine toplam biyokütleyi azaltarak, ozmotik düzenleyicilerin seviyelerini ve antioksidan enzim aktivitelerini artırarak yanıt vermiştir. İkincil metabolitlerden flavonoidler ve toplam fenolik madde miktarı da kuraklığa tepki olarak önemli bir artış göstermiştir [54]. Papatya bitkisinde (*Matricaria chamomilla*) tuzluluk ve kuraklık streslerinin her ikisinin de bitkide uçucu yağ içeriğini, bitki başına düşen dal ve çiçek sayısını azalttığı tespit edilmiştir [55]. Su kıtlığı *Artemisia*'da artemisinin, *Hypericum brasiliense*'de ise betulinik asit, kuersetin ve rutin gibi ikincil metabolitlerin miktarını artırmaktadır. Su stresi, yaprakların fotosentetik oranını ve hiperisin ve psödohiperisin gibi sekonder metabolitlerin konsantrasyonunu düşürürken, ana sekonder metabolit hiperforinin konsantrasyonunu ise arttırmıştır [56]. Su stresi ayrıca tatlı fesleğen (*Ocimum basilicum*) ve Amerikan fesleğeni (*Ocimum americanum*) gibi bitkilerde vejetatif büyümeyi, toplam karbonhidratları, uçucu yağı, prolin, azot (N), fosfor (P), potasyum (K) ve protein içeriğini de etkilemektedir. Su stresi uçucu yağ yüzdesini artırırken N, P, K ve protein içeriğini azaltmaktadır. Her iki tür için de maksimum bitki verimi ve uçucu yağ verimi için tarla kapasitesinin %75'inin suyla muamelesi gereklidir [57]. Bu çalışmalar, suyun bitkilerin fizyolojik faaliyetlerinde önemli bir role sahip olduğunu ve BSM'lerin konsantrasyonunu ve biyosentezini değiştirebileceğini doğrulamıştır.

Tuzluluk Stresi

Toprakta bulunan Na⁺ gibi tuz iyonlarının yüksek konsantrasyonu, tuzluluk stresine neden olur ve bu durum bitki dokularında SM birikimini önemli ölçüde etkiler. Topraktaki artan tuz seviyeleri beslenme dengesizliklerine ve hiper-ozmotik strese neden olurken bunun sonucunda bitkilerde fotosentez, büyüme ve besin alımı azalır. Tuz stresinin oluşturduğu hem iyonik hem de ozmotik stres,

bitki SM içeriğini artırabilir veya azaltabilir [58]. *Rauwolfia tetraphylla* ve *C. roseus*'ta sırasıyla reserpin ve vinkristin alkaloidlerinin konsantrasyonu tuz stresi altında artmaktadır. *Ricinus communis* bitkisinde risin alkaloid seviyesinin sürgünlerde arttığı, köklerde ise azaldığı gözlemlenmiştir [59]. *M. chamomilla*'da tuzluluk artışıyla birlikte farklı fenolik asitlerin (protokateşuik, klorojenik ve kafeik asitler) biriktiği görülmüştür. *Nigella sativa* ve *Mentha pulegium*'da fenollerin artışı tuz stresi koşullarında fark edilmiştir. Sonuç olarak bitkiler tarafından farklı iyonların biriktirilmesi, SM'lerin konsantrasyonunu değiştirebilmektedir. Bu çalışmalar, tuzluluğun BSM'lerin birikimini desteklediğini de açıkça göstermektedir.

Sıcak ve Soğuk Stresi

Bitkilerin büyümesi uygun sıcaklığa bağlıdır. Yüksek ve düşük sıcaklıklar, bitkiler üzerinde sıcak ve soğuk stresi oluşturan olumsuz bir etkiye sahiptir [60]. Yüksek sıcaklık bitkilerde stoma iletkenliğini azaltır ve sonuç olarak fotosentez ve büyümenin azalmasına neden olur. BSM'lerin üretimi de yüksek sıcaklıktan etkilenir. Yüksek sıcaklıkta fotosistem II, fotokimyasal etkinlikte azalma göstererek bitkilerde stresin artmasına neden olur. Bazı çalışmalar, yüksek sıcaklığa yanıt olarak BSM'lerin biyosentezinde artış gösterirken, bazı çalışmalar ikincil metabolitlerde azalma olduğunu göstermiştir [61].

Soğuk stresi, bitkilerin büyümesi ve gelişmesini olumsuz yönde etkileyen ve verimliliği önemli ölçüde kısıtlayan düşük sıcaklığı (< 20°C) ifade eder. Doğrudan metabolik reaksiyonları ve dolaylı olarak da su alımını ve hücrel dehidrasyonu engelleyen, bitkilerin tam genetik potansiyelinin ortaya çıkmasını önler. Düşük sıcaklık aynı zamanda bitkilerde farklı fizyolojik, biyokimyasal ve moleküler değişikliklere neden olur ve bu da onları soğuğa alışma (düşük sıcaklık stresinde hayatta kalma ve yaralanmaya direnme yeteneği) olarak bilinen soğuk stresinde hayatta kalma konusunda daha dirençli hale getirir [62].

Ağır Metal Stresi

Ağır metaller, agroteknoloji ve endüstrinin gelişmesiyle birlikte yüksek biyoakümülyasyon ve toksisitesinin de etkisiyle bitkiler için ana abiyotik stres ajanlarından biri haline gelmiştir [63]. Ağır metallerin bitki büyümesi ve fizyolojisi üzerindeki etkileri hakkında önemli veriler mevcut iken SM üretimi üzerindeki etkileri hakkında daha az veri mevcuttur. Bitkilerin metabolik aktivitesindeki ağır metal kaynaklı değişiklikler şeker, fotosentetik pigment ve protein üretimini etkileyebilir. Bu etkiler, bu doğal ürünlerin üretiminde yer alan enzimlerin inhibisyonu nedeniyle ortaya çıkar [64]. Ağır metaller, ikincil metabolizmanın belirli yönlerini değiştirerek biyoaktif bileşiklerin sentezini de değiştirebilir. Örneğin, Fe, Ag, Ni ve Co gibi metallerin çeşitli bitkilerde SM sentezini tetiklediği bildirilmiştir. Benzer şekilde, *Brassica juncea* üzerinde yapılan bir çalışmada, metallerin (örneğin Fe, Cr, Zn ve Mn) etkili bir şekilde biriktirilmesi, bitkinin yağ içeriğini %35'e kadar önemli ölçüde artırmıştır [65].

Radyasyon Stresi

Işık, bitkiler tarafından fotosentez ve büyüme için gerekli olan ve BSM'lerin birikimini ve kalitesini etkileyen temel bir abiyotik bileşendir. Güneş ışığı *Mikania glomerata*'da kumarin birikimini kolaylaştırmaktadır. Işık periyodunun kısa olması bitkilerin yaprak ve gövdelerindeki kumarin seviyesini azaltırken, uzun ışık periyodu ise kumarin seviyesini önemli ölçüde artırmıştır. Kumarin içeriği yaprak ve gövdelerde fotoperiyottan önemli ölçüde etkilenmiştir [66]. Dolayısıyla, ışık yoğunluğu ve fotoperiyodun BSM'lerin birikimi üzerinde önemli etkileri vardır.

Kimyasal Stres

Bitkiler, BSM'lerin biyosentezi de dahil olmak üzere düzgün büyümeleri için besin maddeleri, gübreler, elisitörler, büyüme düzenleyicileri gibi farklı kimyasallara ihtiyaç duyarlar. Ancak bu kimyasallar uygun konsantrasyonda bulunmadığında kimyasal stres olarak bilinen strese yol açarlar. Kimyasal strese mineraller, ağır metaller, gübreler, kirleticiler, pestisitler, büyüme düzenleyicileri ve elisitörler gibi farklı kimyasallar neden olabilir. Mikrobelerin uygulanması, *Cassia angustifolia*'da ikincil metabolitleri artırabilecek birincil metabolitlerde artışa neden olmuş, klorofil, protein ve fenol içerikleri FeSO₄, ZnSO₄ ve CuSO₄ ilavesinden etkilenmiştir [67].

Azot ve fosfor bitki büyümesi ve gelişiminde önemli rol oynayan temel besin faktörleri olmalarının yanı sıra, bunların miktarları bazı BSM'leri de etkilemektedir. Ayrıca gübre formundaki azot da *Arabidopsis* ve diğer bitki türlerinde olduğu gibi bazı genlerin gen ekspresyonlarının kontrol edilmesinde bitkiler için sinyal görevi görmektedir [68]. Bitkiler, çevredeki farklı konsantrasyonlarda azotun varlığına tepki vermek için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir. Genomik ve biyoinformatik gibi farklı yaklaşımlar, farklı azot konsantrasyonlarına karşı bitki tepkisini içeren düzenleyici yolu ortaya çıkarmak için kullanılır. Azotun mevcudiyetine yanıt olarak bitki adaptasyonları, gen ifadesinde değişikliklere neden olur ve metabolik, fizyolojik ve gelişimsel adaptasyonlar olarak kendini gösterir [68]. Bitkilerde büyümeyi ve SM'leri etkileyen fosfor, *Salvia officinalis*'te yaprak biyokütlesini, toplam fenolik ve rosmarinik asit konsantrasyonlarını artırırken, uçucu yağ kalitesi ve miktarı üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamıştır. Bu nedenle fosfor, bitkilerde büyüme ve SM biyosentezinde önemli bir role sahiptir [69]. SM'ler üzerindeki çeşitli kimyasal etkilere ilişkin bu tür çalışmalar, bitkilerin büyümesi ve gelişmesi için ihtiyaç duyduğu kimyasalların aynı zamanda BSM'lerin biyosentezini de etkilediğini, dolayısıyla BSM'lerin konsantrasyonunun bu kimyasallara tepki olarak değişebileceğini açıkça göstermektedir.

Mevsimsel Varyasyonlar

Bitkilerdeki sekonder metabolitlerin içeriği, genetik kontrolün, gen ifadesinin, genotiplerin [70], biyolojik ve çevresel faktörlerin yanı sıra biyokimyasal, fizyolojik, ekolojik ve evrimsel süreçlerin varlığına rağmen mevsimsel ve günlük varyasyonların yanı sıra tür içi ve türler arası özelliklere bağlı olarak değişebilmektedir. Afyon haşhaşı (*P. somniferum*), morfin, kodein, tebain, narkotin ve papaverin başta olmak üzere 80'den fazla alkaloid açısından zengin bir kaynaktır ve ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu alkaloidler, farklı gelişim aşamalarında içeriklerinde mevsimsel farklılıklar göstermektedir. Alkaloidin optimum hasat zamanı ve günlük değişim eş zamanlı olarak dikkate alınmalıdır, aksi takdirde ana bileşik dönüşür veya bozulur, geri dönüşü olmayan bir yol izleyen alkaloid biyosentetik yolundaki enzim aktivitesindeki artış veya azalmaya bağlı olabilir, bu nedenle bir kez başka bir bileşiğe dönüştürüldüğünde, önceki bileşik lateksten yok olur [34].

Bölge/Lokasyon Etkileri

Bitkilerdeki SM'lerin biyosentezi çeşitli biyotik ve abiyotik faktörlerden etkilenirken, bunların konsantrasyonları da diğer faktörlerden etkilenir. Konum/bölge, bitki türlerindeki ikincil metabolitlerin içeriğini değiştirebilir ve böylece bitkilerin varsayılan faaliyetlerini kesintiye uğratabilir [71]. Konum ve iklim koşulları *Nothapodytes nimmoniana*'daki kamptotesin (bir monotermen indol alkaloid) içeriğini etkiler [72]. Farklı bölgelerden elde edilen *Mentha spicata*'da lokasyonların antibakteriyel aktivite üzerindeki etkisi verim farklılıklarına yol açmaktadır. Yüksek rakımlı bölgelerden toplanan bitkilerin antibakteriyel aktiviteleri, antibakteriyel aktivitelerden sorumlu ikincil metabolitlerin daha fazla üretimi nedeniyle daha çok etkilenmektedir. Farklı enlem, boylam, ortalama sıcaklık ve iklim koşullarına sahip farklı ekolojik bölgeler, *C. roseus*'taki antioksidan aktivite ve toplam fenolik bileşikler üzerinde etkilidir [73]. Bu çalışmalar, konumların ve çevresel koşulların BSM'lerin biyosentezi üzerinde kesinlikle etkisi olduğunu açıkça kanıtlamaktadır. Bazı yer/bölge veya iklim koşullarında, bitkiler kendilerini diğer koşullara göre daha iyi adapte etmektedir. Verimli iklim koşulları bitkilerin büyümesini ve gelişmesini desteklemekte, bu da SM'lerin konsantrasyonunun belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, aynı bitkinin farklı bölgelerdeki SM konsantrasyonları, bitkiler için elverişli veya elverişsiz iklim koşullarının mevcudiyetine bağlı olarak değişebilir. BSM'lerin birikimi veya üretimi, uygun veya uygun olmayan iklim koşullarına göre bitkilerin fizyolojik ihtiyaçlarına da bağlıdır.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Bazı bitkiler, nutrasötik, koku, boya, kozmetik ve farmasötik alanlarda hammadde olarak kullanılan kimyasal olarak aktif bileşenlerin zengin kaynaklarıdır. Yaygın olarak SM'ler olarak bilinen bileşenler, çeşitli stres koşullarında bitki tarafından adaptasyon için kullanılır. Biyotik ve abiyotik stresler bitkiyi sadece yapısal ve anatomik olarak değiştirmekle kalmaz, aynı zamanda kimyasal bileşenlerin miktarlarında da dalgalanmalara neden olur. Farklı sekonder metabolitlerin içeriği nesilden

nesile sabit kalmayıp değişiklik gösterir. Bunun birinci sebebi; çeşitli biyotik ve abiyotik faktörlerin sekonder metabolit sentezinde ve düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığıdır, ikinci olarak ise sekonder metabolitlerin, birincil metabolitler gibi bitkinin hayati fonksiyonları için mutlak gerekli olmadığıdır.

Bu derlemede, çeşitli genetik, ontogenik, morfogenetik ve çevresel faktörlerin bitki sekonder metabolitlerinin biyosentezi üzerindeki etkileri ve bunların içeriğindeki dalgalanmalar tartışılmıştır. BSM'lerin biyosentezi çeşitli biyotik ve abiyotik faktörlere bağlıdır ve diğer faktörler sabit kalsa da sadece bir faktördeki değişiklik BSM'lerin içeriğini değiştirebilir. Bununla birlikte, farklı stres durumları bitkilerdeki çeşitli SM'lerin içeriğini de seçici olarak değiştirebilir. Birçok farmakolojik özellik (antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, antimikrobiyal, antidiyabetik, nöroprotektif, antihipertansif vs.) ilişkili olan bitki SM'leri, ilaç keşfi için zengin bir kaynak durumundadır. Doğada yetişen bitkilerin çok fazla sayıda değişkenle baş ederek hayatta kalma yarışında, ürettikleri SM'leri elde etmek masraflı ve zaman alıcı bir işlem olmasının yanında bitki kaynaklarının geleceğini de tehlikeye sokmaktadır. Stres koşulları altında yetişen bitkilerde SM üretiminin artması ve bunların terapötik ilaçların biyolojik keşfindeki potansiyelleri göz önüne alındığında, bitki doku kültürü yöntemleriyle kontrollü şartlarda istenilen SM'lerin biyotik ve abiyotik elisitörler yardımıyla doğaya zarar vermeden büyük miktarlarda üretilmesi önem kazanmaktadır. Sonuç olarak bitkilerde SM sentezinin farklı stresler tarafından değiştirilebileceği örneklerle gösterilmiştir. Bununla birlikte, bitkilerin büyüme ve verimliliğinin iyileştirilmesi için metabolomik, proteomik ve transkriptomik gibi yeni teknikler kullanılarak çoklu çevresel faktörlerin sinerjistik etkisini anlamak için moleküler düzeyde daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

YAZAR KATKILARI

Kavram: C.Ö.; Tasarım: C.Ö.; Denetim: C.Ö.; Toplama ve/veya İşleme: C.Ö., E.P.; Analiz ve/veya Yorumlama: C.Ö., E.P.; Literatür Taraması: C.Ö., E.P.; Makalenin Yazılması: C.Ö., E.P.; Kritik İnceleme: C.Ö., E.P.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Elshafie, H.S., Camele, I., Mohamed, A.A. (2023). A comprehensive review on the biological, agricultural and pharmaceutical properties of secondary metabolites based-plant origin. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3266. [\[CrossRef\]](#)
2. Twaij, B.M., Hasan, M.N. (2022). Bioactive secondary metabolites from plant sources: Types, synthesis, and their therapeutic uses. *International Journal of Plant Biology*, 13(1), 4-14. [\[CrossRef\]](#)
3. Adhikary, S., Dasgupta, N. (2023). Role of secondary metabolites in plant homeostasis during biotic stress. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 50, 102712. [\[CrossRef\]](#)
4. Croteau, R., Kutchan, T.M., Lewis, N.G. (2000). Natural products (secondary metabolites). In: Buchanan, B., Gruissem, W., Jones, R. (Eds.), *Biochemistry and Molecular Biology of Plants*, (pp. 1250-1319). American Society of Plant Physiologists, Rockville, Maryland, USA.
5. Ozay, C., Kılıncarslan, O., Mammadov, R. (2016). Interactions between heavy metals and glucosinolates as defense mechanisms in Brassicaceae. *Turkish Journal of Scientific Reviews*, 9(1), 12-22.
6. Pagare, S., Bhatia, M., Tripathi, N., Pagare, S., Bansal, Y.K. (2015). Secondary metabolites of plants and their role: Overview. *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*, 9(3), 293-304.
7. Salehi, B., Krochmal-Marczak, B., Skiba, D., Patra, J.K., Das, S.K., Das, G., Popovic-Djordjevic, J.B., Kostic, A.Z., Anil Kumar, N.V., Tripathi, A. (2020). Convolvulus plant-A comprehensive review from phytochemical composition to pharmacy. *Phytotherapy Research*, 34, 315-328. [\[CrossRef\]](#)
8. Verma, N., Shukla, S. (2015). Impact of various factors responsible for fluctuation in plant secondary metabolites. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 2(4), 105-113. [\[CrossRef\]](#)
9. Howes, M.J.R., Simmonds, M.S.J. (2014). The role of phytochemicals as micronutrients in health and disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 17(6), 558-566. [\[CrossRef\]](#)
10. Ozay, C., Mammadov, R. (2017). Screening of some biological activities of *Alyssum fulvescens* var.

- fulvescens* known as ege madwort. *Acta Biologica Hungarica*, 68(3), 310-320. [\[CrossRef\]](#)
11. Adedeji, A.A., Babalola, O.O. (2020). Secondary metabolites as plant defensive strategy: A large role for small molecules in the near root region. *Planta*, 252(4), 61. [\[CrossRef\]](#)
 12. Jan, R., Asaf, S., Numan, M., Lubna., Kim, K.M. (2021). Plant secondary metabolite biosynthesis and transcriptional regulation in response to biotic and abiotic stress conditions. *Agronomy*, 11(5), 968. [\[CrossRef\]](#)
 13. Jamwal, K., Bhattacharya, S., Puri, S. (2018). Plant growth regulator mediated consequences of secondary metabolites in medicinal plants. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 9, 26-38. [\[CrossRef\]](#)
 14. Ahuja, I., Kissen, R., Bones, A.M. (2012). Phytoalexins in defense against pathogens. *Trends in Plant Science*, 17(2), 73-90. [\[CrossRef\]](#)
 15. Maeda, H., Dudareva, N. (2012). The shikimate pathway and aromatic amino acid biosynthesis in plants. *Annual Review of Plant Biology*, 63, 73-105. [\[CrossRef\]](#)
 16. Wuyts, N., De Waele, D., Swennen, R. (2006). Extraction and partial characterization of polyphenol oxidase from banana (*Musa acuminata* Grande naine) roots. *Plant Physiology and Biochemistry*, 44(5-6), 308-314. [\[CrossRef\]](#)
 17. Gan, R.Y., Chan, C.L., Yang, Q.Q., Li, H.B., Zhang, D., Ge, Y.Y., Gunaratne, A., Ge, J., Corke, H. (2019). Bioactive compounds and beneficial functions of sprouted grains. In: Feng, H., Nemzer, B., DeVries, J.W. (Eds.), *Sprouted Grains*, (pp. 191-246). AACC International Press: St. Paul, MN, USA. [\[CrossRef\]](#)
 18. Walker, E.H., Pacold, M.E., Perisic, O., Stephens, L., Hawkins, P.T., Wymann, M.P., Williams, R.L. (2000). Structural determinants of phosphoinositide 3-kinase inhibition by wortmannin, LY294002, quercetin, myricetin, and staurosporine. *Molecular Cell*, 6(4), 909-919. [\[CrossRef\]](#)
 19. Han, R.M., Tian, Y.X., Liu, Y., Chen, C.H., Ai, X.C., Zhang, J.P., Skibsted, L.H. (2009). Comparison of flavonoids and isoflavonoids as antioxidants. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 57(9), 3780-3785. [\[CrossRef\]](#)
 20. Sreevidya, V.S., Srinivasa Rao, C., Sullia, S.B., Ladha, J.K., Reddy, P.M. (2006). Metabolic engineering of rice with soybean isoflavone synthase for promoting nodulation gene expression in rhizobia. *Journal of Experimental Botany*, 57(9), 1957-1969. [\[CrossRef\]](#)
 21. Vranová, E., Coman, D., Gruissem, W. (2012). Structure and dynamics of the isoprenoid pathway network. *Molecular Plant*, 5(2), 318-333. [\[CrossRef\]](#)
 22. Boncan, D.A.T., Tsang, S.S.K., Li, C., Lee, I.H.T., Lam, H.M., Chan, T.F., Hui, J.H.L. (2020). Terpenes and terpenoids in plants: Interactions with environment and insects. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), 7382. [\[CrossRef\]](#)
 23. Silpa, P., Roopa, K., Thomas, T.D. (2018). Production of plant secondary metabolites: Current status and future prospects. In: Kumar, N. (Ed.), *Biotechnological approaches for medicinal and aromatic plants*, (pp. 3-25). Springer Science and Business Media LLC: Cham, Switzerland. [\[CrossRef\]](#)
 24. Puri, S.K., Habbu, P.V., Kulkarni, P.V., Kulkarni, V.H., Shah, P., Bhalodia, D. (2018). Nitrogen containing secondary metabolites from endophytes of medicinal plants and their biological/pharmacological activities- a review. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 9(1), 22-30. [\[CrossRef\]](#)
 25. Facchini, P.J. (2001). Alkaloid biosynthesis in plants: Biochemistry, cell biology, molecular regulation and metabolic engineering applications. *Annual Review of Plant Biology*, 52(1), 29-66. [\[CrossRef\]](#)
 26. Hafiz, I., Bhatti, H.N., Hanif, M.A., Shahid, M. (2018). *In-vitro* antibacterial and antioxidant potential of winged prickly ash, green tea and thyme. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 32(1), 101-106.
 27. Vetter, J. (2000). Plant cyanogenic glycosides. *Toxicon*, 38(1), 11-36. [\[CrossRef\]](#)
 28. Divekar, P.A., Narayana, S., Divekar, B.A., Kumar, R., Gadratagi, B.G., Ray, A., Singh, A.K., Rani, V., Singh, V., Singh, A.K., Kumar, A., Singh, R.P., Meena, R.S., Behera, T.K. (2022). Plant secondary metabolites as defense tools against herbivores for sustainable crop protection. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2690. [\[CrossRef\]](#)
 29. Sharma, A., Sharma, S., Kumar, A., Kumar, V., Sharma, A.K. (2022). Plant secondary metabolites: An introduction of their chemistry and biological significance with physicochemical aspect. In: Sharma, A.K., Sharma, A. (Eds), *Plant secondary metabolites*, (pp. 1-45). Springer, Singapore. [\[CrossRef\]](#)
 30. Venditti, A., Bianco, A. (2020). Sulfur-containing secondary metabolites as neuroprotective agents. *Current Medicinal Chemistry*, 27(26), 4421-4436. [\[CrossRef\]](#)
 31. Mazid, M., Khan, T., Mohammad, F. (2011). Role of secondary metabolites in defense mechanisms of plants. *Biology and Medicine*, 3(2), 232-249.
 32. Akula, R., Ravishankar, G.A. (2011). Influence of abiotic stress signals on secondary metabolites in plants. *Plant Signaling and Behavior*, 6(11), 1720-1731. [\[CrossRef\]](#)

33. Barton, K.E., Koricheva, J. (2010). The ontogeny of plant defense and herbivory: Characterizing general pattern using meta-analysis. *The American Naturalist*, 175(4), 481-493. [\[CrossRef\]](#)
34. Gouvea, D.R., Gobbo-Neto, L., Sakamoto, H.T., Lopes, N.P., Lopes, J.L.C., Meloni, F., Amaral, J.G. (2012). Seasonal variation of the major secondary metabolites present in the extract of *Eremanthus mattogrossensis* Less (Asteraceae: Vernoniaeae) leaves. *Quimica Nova*, 35(11), 2139-2145. [\[CrossRef\]](#)
35. Naghiloo, S., Movafeghi, A., Delazar, A., Nazemiyeh, H., Asnaashari, S., Dadpour, M.R. (2012). Ontogenetic variation of total phenolics and antioxidant activity in roots: Leaves and flowers of *Astragalus compactus* Lam. (Fabaceae). *BioImpacts*, 2(2), 105-109.
36. Broun, P., Liu, Y., Queen, E., Schwarz, Y., Abenes, M.L., Leibman, M. (2006). Importance of transcription factors in the regulation of plant secondary metabolism and their relevance to the control of terpenoid accumulation. *Phytochemistry Reviews*, 5, 27-38. [\[CrossRef\]](#)
37. Pichersky, E., Gang, D.R. (2000). Genetics and biochemistry of secondary metabolites in plants: An evolutionary perspective. *Trends in Plant Science*, 5(10), 439-445. [\[CrossRef\]](#)
38. Pateraki, I., Kanellis, A.K. (2010). Stress and developmental response of terpenoid biosynthetic genes in *Cistus creticus* subsp. *creticus*. *Plant Cell Reports*, 29, 629-641. [\[CrossRef\]](#)
39. Woldemariam, M.G., Dinh, S.T., Oh, Y., Gaquerel, E., Baldwin, I.T., Galis, I. (2013). NaMYC2 transcription factor regulates a subset of plant defense responses in *Nicotiana attenuata*. *BMC Plant Biology*, 13, 73. [\[CrossRef\]](#)
40. Doan, A.T., Ervin, G., Felton, G. (2004). Temporal effects on jasmonate induction of anti-herbivore defense in *Physalis angulata*: Seasonal and ontogenetic gradients. *Biochemical Systematics and Ecology*, 32(2), 117-126. [\[CrossRef\]](#)
41. Morariu, A., Caulet, P.R. (2011). Morphine content variation in *Papaver somniferum* L. during phenological development. *Seria Agronomie*, 54(1), 40-43.
42. Naghiloo, S., Movafeghi, A., Delazar, A., Nazemiyeh, H., Asnaashari, S., Dadpour, M.R. (2012). Ontogenic variation of volatiles and antioxidant activity in leaves of *Astragalus compactus* Lam. (Fabaceae). *EXCLI Journal*, 11, 436-443. [\[CrossRef\]](#)
43. Goldberg, R.B., Barker, S., Perez-Grau, L. (1989). Regulation of gene expression during plant embryogenesis. *Cell*, 56(2), 149-160. [\[CrossRef\]](#)
44. Nutzmann, H.W., Osbourn, A. (2014). Gene clustering in plant specialized metabolism. *Current Opinion in Biotechnology*, 26, 91-99. [\[CrossRef\]](#)
45. Bird, D.A., Franceschi, V.R., Facchini, P.J. (2003). A tale of three cell types: Alkaloid biosynthesis is localized to sieve elements in Opium poppy. *The Plant Cell*, 15(11), 2626-2635. [\[CrossRef\]](#)
46. Radusiene, J., Karpaviciene, B., Stanius, Z. (2012). Effect of external and internal factors on secondary metabolites accumulation in St. John's wort. *Botanica Lithuanica*, 18(2), 101-108. [\[CrossRef\]](#)
47. Taiz, L., Zeiger, E. (2006). Secondary Metabolites and Plant Defense. In: Taiz, L., Zeiger, E. (Eds), *Plant Physiology*, (pp. 315-344). Fourth ed. Sinauer Associates, Sunderland, MA, USA.
48. Wojakowska, A., Muth, D., Narozna, D., Madrzak, C., Stobiecki, M., Kachlicki, P. (2013). Changes of phenolic secondary metabolite profile in the reaction of narrow leaf lupin (*Lupinus angustifolius*) plants to infections with *Colletotrichum lupini* fungus or treatment with its toxin. *Metabolomics*, 9, 575-589. [\[CrossRef\]](#)
49. Hönig, M., Roeber, V.M., Schmülling, T., Cortleven, A. (2023). Chemical priming of plant defense responses to pathogen attacks. *Frontiers in Plant Science*, 14, 1146577. [\[CrossRef\]](#)
50. Lisar, S.Y.S., Motafakkerazad, R., Hossain, M.M., Rahman, I.M.M. (2012). Water Stress in Plants: Causes, Effects and Responses. In: Rahman, I.M.M. (Ed.), *Water Stress*, (pp. 1-14). InTech Publishers, Croatia. [\[CrossRef\]](#)
51. Aimar, D., Calafat, M., Andrade, A.M., Carassay, L., Abdala, G.I., Molas, M.L. (2011). Drought Tolerance and Stress Hormones: From Model Organisms to Forage Crops. In: Hemanth, K.N., Kambiranda, D. (Eds.), *Plants and Environment*, (pp. 137-164). InTechPublishers, Croatia. [\[CrossRef\]](#)
52. Valentovic, P., Luxova, M., Kolarovic, L., Gasparikova, O. (2006). Effect of osmotic stress on compatible solutes content, membrane stability and water relations in two maize cultivars. *Plant, Soil and Environment*, 52(4), 186-191. [\[CrossRef\]](#)
53. Katz, L., Baltz, R.H. (2016). Natural product discovery: Past, present, and future. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 43(2-3), 155-176 [\[CrossRef\]](#)
54. Gao, S., Wang, Y., Yu, S., Huang, Y., Liu, H., Chen, W., He, X. (2020). Effects of drought stress on growth, physiology and secondary metabolites of Two *Adonis* species in Northeast China. *Scientia Horticulturae*, 259, 108795. [\[CrossRef\]](#)
55. Razmjoo, K., Heydarizadeh, P., Sabzalian, M.R. (2008). Effect of salinity and drought stresses on growth parameters and essential oil content of *Matricaria chamomilla*. *International Journal of Agriculture and*

- Biology, 10(4), 451-454.
56. Zobayed, S.M.A., Afreen, F., Kozai, T. (2007). Phytochemical and physiological changes in the leaves of St. John's wort plants under a water stress condition. *Environmental and Experimental Botany*, 59(2), 109-116. [\[CrossRef\]](#)
 57. Khalid, K.A. (2006). Influence of water stress on growth essential oil, and chemical composition of herbs (*Ocimum* sp.). *International Agrophysics*, 20(4), 289-296.
 58. Hossain, M.S., Persicke, M., ElSayed, A.I., Kalinowski, J., Dietz, K.J. (2017). Metabolite profiling at the cellular and subcellular level reveals metabolites associated with salinity tolerance in sugar beet. *Journal of Experimental Botany*, 68(21-22), 5961-5976. [\[CrossRef\]](#)
 59. Said-Al Ahl, H.A.H., Omer, E.A. (2011). Medicinal and aromatic plants production under salt stress. A review. *Herba Polonica*, 57(2), 72-87.
 60. Yadav, S.K. (2010). Cold stress tolerance mechanism in plants: A review. *Agronomy for Sustainable Development*, 30, 515-527. [\[CrossRef\]](#)
 61. Jochum, G.M., Mudge, K.W., Thomas, R.B. (2007). Elevated temperatures increase leaf senescence and root secondary metabolite concentrations in the understory herb *Panax quinquefolius* (Araliaceae). *American Journal of Botany*, 94(5), 819-826. [\[CrossRef\]](#)
 62. Chinnusamy, V., Zhu, J., Zhu, J.K. (2007). Cold stress regulation of gene expression in plants. *Trends in Plant Science*, 12(10), 444-451. [\[CrossRef\]](#)
 63. Cai, Z., Kastell, A., Speiser, C., Smetanska, I. (2013). Enhanced resveratrol production in *Vitis vinifera* cell suspension cultures by heavy metals without loss of cell viability. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 171, 330-340. [\[CrossRef\]](#)
 64. Nasim, S.A., Dhir, B. (2010). Heavy Metals Alter the Potency of Medicinal Plants. In: Whitacre, D. (Ed), *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, (pp. 139-149). Springer: New York, NY, USA. [\[CrossRef\]](#)
 65. Singh, S., Sinha, S. (2005). Accumulation of metals and its effects in *Brassica juncea* (L.) Czern. (cv. Rohini) grown on various amendments of tannery waste. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 62(1), 118-127. [\[CrossRef\]](#)
 66. Castro, E.M., Pinto, J.E.B.P., Bertolucci, S.K.V., Malta, M.R., Cardoso, M.D.G., Silva, F.A.M. (2006). Coumarin contents in young *Mikania glomerata* plants (Guaco) under different radiation levels and photoperiod. *Acta Farmaceutica Bonaerense*, 25(3), 387-392.
 67. Shitole, S.M., Dhumal, K.N. (2012). Influence of foliar applications of micronutrients on photosynthetic pigments and organic constituents of medicinal plant *Cassia angustifolia* Vahl. *Annals of Biological Research*, 3(1), 520-526, from <https://www.sid.ir/paper/676587/en>. Erişim tarihi: 24.07.2024.
 68. Vidal, E.A., Gutierrez, R.A. (2008). A systems view of nitrogen nutrient and metabolite responses in Arabidopsis. *Current Opinion in Plant Biology*, 11(5), 521-529. [\[CrossRef\]](#)
 69. Nell, M., Votsch, M., Vierheilig, H., Steinkellner, S., Zitterl-Eglseer, K., Franz, C., Novak, J. (2009). Effect of phosphorous uptake on growth and secondary metabolites of garden sage (*Salvia officinalis* L.). *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 89(6), 1090-1096. [\[CrossRef\]](#)
 70. Gobbo-Neto, L., Lopes, N.P. (2007). Medicinal plants: Factors influence on the content of secondary metabolites. *Quimica Nova*, 30(2), 374-381. [\[CrossRef\]](#)
 71. Gupta, S., Bhaskar, G., Andola, C.H. (2011). Altitudinal variation in essential oil content in leaves of *Zanthoxylum alatum* Roxb. A high value aromatic tree from Utrtrakhand. *Research Journal of Medicinal Plants*, 5(3), 348-351. [\[CrossRef\]](#)
 72. Namdeo, A.G., Sharma, A., Fulzele, D.P., Mahadik, K.R. (2010). Influence of geographical and climatic conditions on camptothecin content of *Nothapodytes nimmoniana*. *Records of National Products*, 4(1), 64-71.
 73. Kumar, A., Singhal, K.C., Sharma, R.A., Vyas G.K., Kumar. V. (2013). Total phenolic and antioxidant activity of *Catharanthus roseus* in different geographical locations of Rajasthan. *Asian Journal of Experimental Biological Sciences*, 4(1), 155-158.