

# Tehditlere Karşı Savaş: Bakteriler Kendilerini Nasıl Savunur? Sistemik Derleme

## *Fighting against the Threats: How do Bacteria Defend Themselves? A Systematic Review*

Can Berk Kurt\*, Gönül Aslan\*

\* Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

**Atf/Cite as:** Kurt CB, Aslan G. Tehditlere karşı savaş: Bakteriler kendilerini nasıl savunur? Sistemik derleme. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(1):18-26.

### Öz

Bakteriler, dünya genelinde milyarlarca yıldır var olan geniş yaşam alanına sahip mikroorganizmalardır. Evrimsel süreçte çevresel tehditlere karşı çok sayıda defans mekanizması geliştiren bakteriler var olma ve yayılma yeteneklerini arttırmıştır. Penisilin keşfinden kısa bir süre sonra bakterilerin penisilinleri yok eden enzimler geliştirebildiği gözlemlenmiştir, bilim dünyasını bakterilerin savunma mekanizmalarını araştırmaya yöneltmiştir. Bakterilerin sahip olduğu savunma mekanizmaları arasında hücre membrani, kapsül, eflüks pompa sistemleri, hedef modifikasyonu, hareket yeteneği, biyofilmler, quorum-sensing sinyalleri, sekresyon sistemleri, bakteriyosinler, baz ve nükleotid eksizyon onarım sistemleri, nötralizasyon ve keşi ile rekombinant DNA teknolojisinde gelişmelere sebep olan restriksiyon modifikasyon sistemleri yer alır. Biyotik tehditlerden olabildiğince korunmak için geliştirilmiş olan bu mekanizmaları anlamak yalnızca tıbbi mikrobiyoloji pratiğinde karşılaşılabileceğimiz antimikrobiyal savunma mekanizmaların açığa çıkarılması açısından değil, ayrıca bakteri biyolojisi ve anti-faj mekanizmalarının anlaşılması için de önem taşımaktadır. Bu derlemede, bakterilerin savunma mekanizmalarının güncel bilgiler ışığında incelenmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Bakteriyel Savunma Mekanizmaları, Antibiyotik Direnci, Restriksiyon Modifikasyon Sistemi, Biyofilm, CRISPR-Cas, Bakteriyosinler

### ABSTRACT

Bacteria have been existing around the world for billions of years, with a vast living space. Throughout their evolutionary process, bacteria have been developing numerous defense mechanisms against environmental threats, enhancing their ability to survive and proliferate. Bacteria developed the enzymes that could destroy penicillin shortly after its discovery; this prompted the scientific community to investigate the defense mechanisms present in bacteria. Bacteria have various defense mechanisms, including the cell membranes, capsules, efflux pump systems, target modification, motility, biofilms, quorum-sensing signals, secretion systems, bacteriocins, base and nucleotide excision repair systems, neutralization, and restriction-modification systems that led to advancements in recombinant DNA technology. Understanding the foundation of bacterial defense strategies is crucial not only for uncovering antimicrobial defense mechanisms encountered in medical microbiology practice but also for understanding bacterial biology and anti-phage mechanisms. Bacterial defense mechanisms are examined elaborately in this review article.

**Keywords:** Bacterial Defense Mechanisms, Antibiotic Resistance, Restriction Modification System, Biofilm, CRISPR-Cas, Bacteriocins

**Alındığı tarih / Received:**  
15.08.2024 / 15.August.2024

**Kabul tarihi / Accepted:**  
07.01.2025 / 07.January.2025

**Yayın tarihi / Publication date:**  
24.03.2025 / 24.March.2025

### ORCID Kayıtları

C. B. Kurt 0000-0002-7641-2605  
G. Aslan 0000-0002-1221-7907

✉ canberkkurt.93@gmail.com

## GİRİŞ

Dünya üzerinde derin okyanus tabanlarından kıta yüzeylerine kadar geniş yaşam alanına sahip, 1030'u aşan sayıları<sup>(1)</sup> ile en yaygın hücreler olan ve evrimsel süreçleri boyunca diğer organizmaların tehdidi altında kalan bakteriler, sofistike defans mekanizmaları geliştirmişlerdir. Bakterilerin

fizyolojisi ve savunma mekanizmalarının evrimi; bakteriyofajlar<sup>(2)</sup>, ökaryotik ya da prokaryotik olabilen avcılar<sup>(3)</sup> ve diğer yarışmacı bakterilere karşı geliştirdiği çeşitli stratejiler yardımı<sup>(4)</sup> ile milyarlarca yılda şekillenmiştir. Penisilin keşfinden kısa bir süre sonra, Abraham ve Chain tarafından 1940'ta penisilin büyüme önleyici özelliğini parçalayan bir enzimin varlığı bilim dünyasına duyurulmuştur<sup>(5)</sup>.

Antibiyotik direnci ve enfeksiyonlarla mücadelede yeni yolların araştırılması, bakterilerin savunma mekanizmalarının açığa çıkarılmasını zorunlu kılmıştır.

### Bakterilerin Karşılaşabileceği Tehditler

Birçok bakteri yoğun, diğer türleri içeren, limitli kaynakların olduğu ortamda yaşar<sup>(6)</sup>. Bu durumun getirdiği kaçınılmaz bir sonuç olarak rakiplerini inhibe eden ya da öldüren, kimyasal, mekanik ya da biyolojik olabilen silahlar ve stratejiler gelişmiştir. Bu silah sistemleri moleküler toksinler, antimikrobiyal peptitler, rakip hücre membranında hasara neden olan nano çıkıntılar olabilmektedir. Tip IV sekresyon sistemi (T4SS) DNA ve protein translokasyonunun yanı sıra yarışmacı bakterilere toksin enjeksiyonunda rolü vardır. Tip VI sekresyon sistemi (T6SS) ile proteinler enjekte edilerek hedef hücre lizise uğratabilir. Tip VII sekresyon sistemleri (T7SS) gram pozitif bakterilerde temas-bağımlı toksin salınımı ile ilişkilidir<sup>(7)</sup>.

Bakteriyofajlar, biyosferdeki en çok bulunan biyolojik varlıklardır<sup>(8)</sup>. 20. yüzyılın başlarında, birbirinden bağımsız olarak iki farklı mikrobiyolog Frederick Twort ve Felix d'Herelle tarafından keşfedilmişlerdir ve bakteri kaynaklı enfeksiyonlara karşı güçlü bir silah olabilecekleri hemen anlaşılmıştır<sup>(9)</sup>. Görece küçük genoma sahip olan bakteriyofaj popülasyonu yüksek derecede genetik çeşitliliğe sahiptir. Genetik materyallerini hücreye enjekte ederek kopyalanmaya ve transkripsiyona anında başlayan litik fajlar konağın zayıf düşmesi ve parçalanması ile litik yaşam döngüsünü sonlandırır<sup>(10)</sup>. Litik fajların yanı sıra konaklarını öldürmeyen ancak hücre kaynaklarını faj için kullanan kronik bir replikasyon döngüsüne sahip filamentöz fajlar<sup>(11)</sup> ya da hem litik hem lizojenik özellikler gösterebilen  $\lambda$ -kolifajlar gibi çeşitli bakteriyofajlar bulunmaktadır<sup>(12)</sup>. Öte yandan bakteriyofajların biyoteknolojik anlamda önemli uygulama alanları bulunmaktadır. Hedef bakteriye yüksek spesifiteye sahip bakteriyofajlar, çoklu ilaç direncine sahip bakterilerin tedavisinde etkili bir mücadele sunabilir. Ayrıca, litik bakteriyofajların bakteri sitoplazmasının içeriğini açığa çıkarması, hücre içi bileşenlerin biyobelirteç olarak kullanılmasına imkan verir. Yani bakteriyofajlar, tanısal anlamda da

kullanılabilir<sup>(13)</sup>. Bakteriyofajlar gen tedavisi için de önemli bir vektör adayıdır. Ancak, bakteriyofajların retikuloendotel sistem tarafından hızlıca yıkıma uğratılmaları, klinik gen tedavisi uygulamaları için önemli bir engeldir<sup>(14)</sup>.

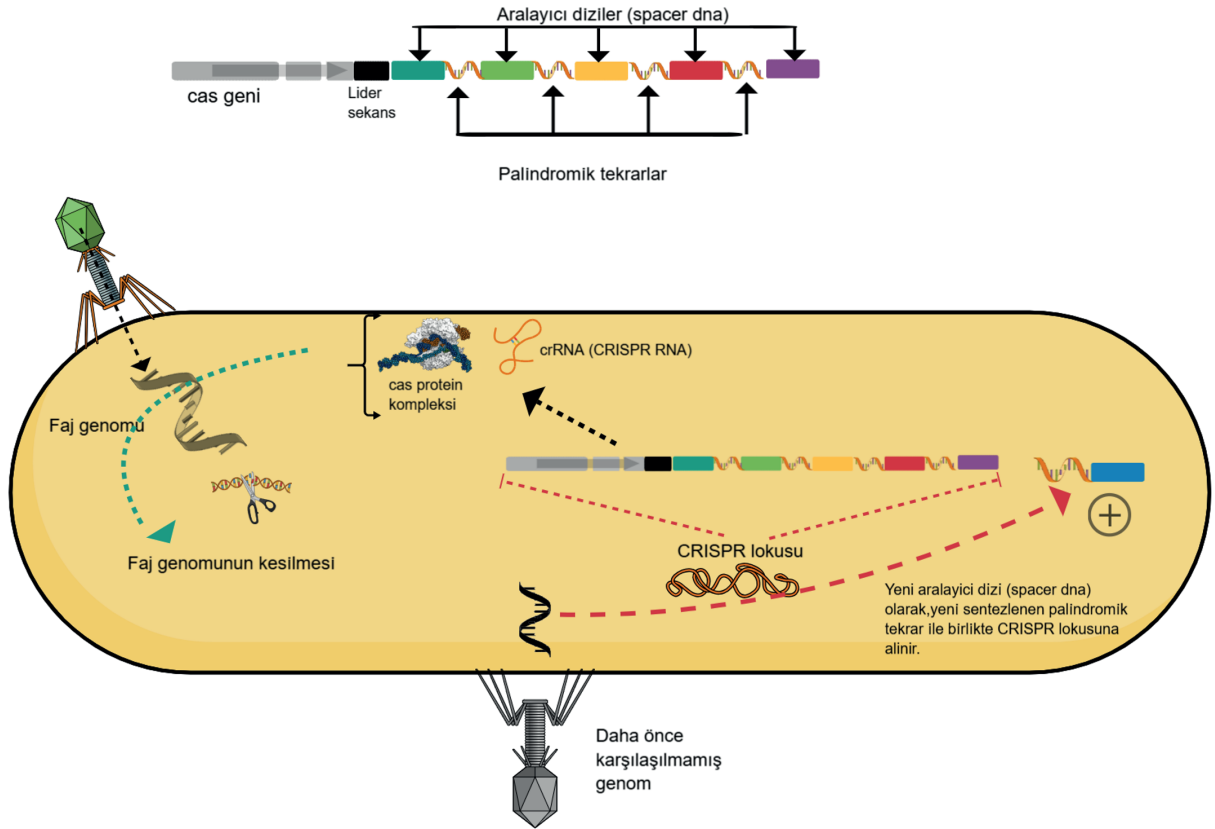
Viral enfeksiyonlara ek olarak, bakteriler fagositoz ile beslenen serbest yaşayan amipler için avdır<sup>(15)</sup>. *Myxococcus xanthus* gibi bazı bakteriler de hidrolitik enzimleri ile karşılaştıkları bakterileri sindirirler<sup>(16)</sup>. *Bdellovibrio bacteriovorus* gibi avcı bakteriler Gram-negatif bakterilerin içine girebilirler, periplazmaya yerleştikten sonra ise bakterinin sitoplazmik içeriğini hidrolitik sindirime uğratabilirler. Konak hücrenin kaynakları ile bölünerek yeni hücreler oluşturabilir<sup>(17)</sup>. *Bdellovibrio* spp. gibi avcı bakterilerin çoklu ilaç dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarında potansiyel terapötik ajanlar olabileceğine dair bulgular mevcuttur<sup>(18)</sup>.

### Bakteri Savunma Mekanizmalarına Bakış

Bahsedilen tehditler karşısında, bakteriler moleküler ve hücrel savunma mekanizmalarına sahiptir. Öte yandan bazı savunma sistemleri ise birçok bakterinin bir araya gelerek grup şeklinde davranmasını gerektirir (Şekil 1). Bakteri için hayati öneme sahip moleküller ya da biyokimyasal yollar, saldırıda ana hedeftir. Dolayısıyla bu maddeler ile etkileşime girecek maddeler üretilmektedir. Hedeflerin modifikasyonu, saldırıda kullanılan moleküllerin zararlı etkilerini ortadan kaldırmakta veya azaltmaktadır. Beta laktam grubu antibiyotikler, hücre duvarı sentezini, penisilin bağlayıcı proteine bağlanarak inaktive eder<sup>(19)</sup>. *Staphylococcus aureus mecA* geni tarafından üretilen düşük afiniteli penisilin bağlayıcı proteinler (PBP2a ya da PBP2') ise hücre duvarını modifiye ederek beta laktam antibiyotiklere duyarsız hale getirir<sup>(20)</sup>. Bu mekanizma, hedef modifikasyonunun en bilinen örneklerinden bir tanesidir.

Bakteri hücreleri, antibiyotikler ve toksinler gibi eksojen ya da ya hücrel metabolizmanın son ürünlerinin sebep olduğu endojen oksidatif DNA hasarını, baz ve nükleotid eksizyon onarım sistemleri ile kompanse edebilirler<sup>(21)</sup>. Bazı durumlarda, tamir etmeye ek olarak, kaybedilen hedefi yerine koymak





Şekil 2. Bakterilerde CRISPR sistemine bakış

Palindromic Repeats) temel olarak birbirinin aynı olan ancak aralıklı olarak yerleşmiş kısa palindromik tekrarlardan ve bu palindromik tekrarların arasında bulunan farklı DNA sekanslarından (spacer DNA) oluşur. CRISPR lokusu CRISPR-ilişkili *cas* genleri ile çevrilidir. CRISPR, bakterilerin adaptif bağışıklık sistemi olarak, faj genomuna karşı spesifik ve uzun süreli bir bağışıklık sağlayabilir<sup>(28)</sup> (Şekil 2).

Birçok zararlı ajan etkisini göstermeden önce hücre içine girmelidir, bu durumu önlemede bakteri membranları rol alır. Özellikle gram-negatif bakterilerin lipit ve protein çift katlı dış membranı, fosfolipit, protein, lipopolisakarite sahip olup peri plazmayı dış ortamdan ayırır. Porinler ve demir gibi elementler için taşıyıcı moleküllere sahiptir. Bariyer rolünün ötesinde membranlar ekstraselüler veziküller oluşturarak da savunma mekanizmalarına katkıda bulunabilir. Örneğin, *Pseudomonas aeruginosa* içerisinde beta laktamaz bulunan membran veziküllerini enfeksiyon bölgesinde ortama

bırakarak lokal ortamda beta laktam antibiyotiklerinin hidrolizini sağlar<sup>(29)</sup>. Membran oluşturan elemanlar da bariyer fonksiyonu açısından önemlidir. *Vibrio cholerae* tarafından üretilen ekzopolisakaritlere sahip kapsüller ise çeşitli bakteri türlerinin sahip olduğu T6SS'e karşı kalkan görevi görür<sup>(30)</sup>.

Bütün hücreyi çevreleyen kapsül önemli bir savunma mekanizmasıdır. Kapsülü oluşturan monosakaritlerin sayısı, dizilimi, glikozidik bağların yeri ve kimyasal modifikasyonların derecesine bağlı olarak farklı kapsül tipleri vardır. Aynı bakteri türündeki farklı kapsül çeşitleri farklı türde virülansa sahip bakterilerin ortaya çıkmasına sebep olur. Kapsül, bir yüzeye tutunmayı hızlandırarak biyofilm formasyonunda artışa sebep olur. Ayrıca, konak hücrenin patojenlere cevabı olan C3b aracılı nötrofil fagositozu ve kompleman gibi konak savunma mekanizmalarına karşı bakteriyeye direnç kazandırır<sup>(31)</sup> (Şekil 3).



etmesinin önüne geçtiği bilinmektedir. Bir enfeksiyon sürecinin henüz başında, fagositler planktonik tek bir bakteriyi rahatça fagosite edilebilecekken biyofilm ile bunun önüne geçilir<sup>(38)</sup>. Biyofilmleri; içerisindeki bütün bakterilerin birbirinin klonal kopyası olduğu çok hücreli bir dayanışma olarak düşünmek yanlış olur çünkü biyofilm içerisindeki bakteri popülasyonu fizyolojik durumları açısından geniş bir aralık gösterir. Biyofilm içindeki aynı tür bakterilerin biyolojik aktivitelerinin, metabolik yollarının ve stress cevaplarının gen ifadesi birbirlerinden farklıdır. Yani biyofilm her ne kadar klonal bir yapı gibi düşünülse de genotipik ve fenotipik özellikleri birbirinden farklı bakteriler barındırır<sup>(39)</sup>. Bakteri grubundaki genotip ve fenotipteki popülasyonun değişkenliği, koşullar kötüleştikçe her üyenin aynı oranda kötü etkilenmesinin önüne geçer.

T6SS, temas yolu ile toksik özellikte efektör moleküllerin prokaryotik ya da ökaryotik hücelere enjekte edildiği, birçok gram negatif bakterinin diğer yarışmacı bakterileri öldürmede kullandığı bir mekanizmadır. *V. cholerae* hücreleri T6SS'ni kullanırken hedef gözetmezler, *P. aeruginosa* T6SS'nin oluşturduğu membran dejenerasyonunu TagQRST yolağı ile algılar ve hasarın lokasyonu hakkında bilgi sahibi olduktan sonra kendi sahip olduğu T6SS ile karşı atak başlatabilir<sup>(40)</sup>. Her ikisi de savunma için saldırının güzel bir örneğidir. Shiga toksin (Stx) kodlayan bakteriyofaj genomuna sahip bakterilerin, ökaryotik bir avcı olan *Tetrahymena thermophila*'yı öldürdükleri gözlenmiştir<sup>(41)</sup>.

Bakteriyosinler, birçok bakteri tarafından sentezlenebilen ve antimikrobiyal özellik gösteren peptitlerdir. Bakteriyosin üreten bakteriler, kendi ürettikleri bakteriyosinlere karşı immünite kazanmış durumdadırlar çünkü bakteriyosin immünitesini kodlayan gen, bakteriyosin yapısal geni ile aynı operondadır<sup>(42)</sup>. Böylece bakteriler ürettikleri bakteriyosini, kendileri etkilenmeden, yakındaki bakterilere karşı antimikrobiyal bir silah olarak kullanabilir. Süperoksit dismutaz (SOD), süperoksit radikallerini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene çevirerek, reaktif oksijen ürünlerinden normal hücreleri korumaya yardımcı olan önemli bir enzimdir. Böylece önemli yapılar oksidatif hasardan korunmuş olur. *Salmonella Typhimurium*, *Francisella*

*tularensis* gibi hücre içi patojen bakterilerde SOD virülansı arttırmakta, serbest oksijen radikal hasarını azaltmaktadır. Ayrıca *Mycobacterium tuberculosis* ve *Mycobacterium leprae*'da SOD indüklenebilir nitrik oksit sentezini ve interferon gamma (IFN-  $\gamma$ ) salınımı inhibe etmektedir<sup>(43)</sup>.

### Savunma Mekanizmalarının Evrimi

Biyolojik fonksiyonların evrimi (adaptasyon), doğal seçilimin sebep olduğu çeşitlilik üzerinden kazanılır. Bakterilerde iki önemli süreç doğal seleksiyona bağlı olarak varyasyonlar oluşturur. Kromozomal yeniden düzenleme ile DNA replikasyon hatalarından köken alan sekans varyasyonları oluşurken horizontal gen transferi farklı hücrelerin gen ve alellerini karıştırarak daha ileri varyasyon oluşmasını sağlarlar. Fajlar, avcılar ya da diğer bakterilerle girilen rekabet bakterilerin üremesini ve hayatta kalmasını etkilemeye başladığında horizontal gen transferi ve mutasyonlar ile oluşan varyantlarda doğal seleksiyon süreci işlemeye başlar. Hatta günümüzde mücadele ettiğimiz geniş çaplı antibiyotik direncinin altında da tam olarak bu mekanizma yatar<sup>(44)</sup>.

Daha büyük organizmalar ile karşılaştırıldıklarında, bakterilerin jenerasyon zamanı kısadır ve popülasyonları geniştir. Bu durum, korunabilen fenotiplerin hızla yükselmesine yol açar. Basit bir nokta mutasyonu, toksinlerin hedeflerine bağlanmasını büyük ölçüde azaltabilirken, bakteriyofajlara, antibiyotiklere, bakteriyosinlere dirençli hale gelmesine yol açabilir. Örneğin *M. tuberculosis* tedavisinin en önemli ilaçlarından rifampisin; *rpoB* tarafından kodlanan DNA bağımlı RNA polimerazın beta alt ünitesini hedef alır. *rpoB* genindeki mutasyonlar  $\beta$ -alt üniteye yapısal değişikliğe sebep olarak ilacın bağlanma afinitesini etkiler ve antibiyotik direncine yol açar<sup>(45)</sup>.

Bakteriler kendilerini yok etmeyi zorlaştıran birçok savunma mekanizmasına sahiptir. Savunma mekanizmaları araştırırken ortaya çıkarılan bilgiler (restriksiyon enzimleri, CRISPR gen düzenleme ve DNA/RNA susturma) klinikte ve moleküler biyolojide birçok uygulama alanı bulmuştur<sup>(46,47)</sup>. Ek olarak, savunma mekanizmaların açığa çıkarılması bakteri

biyolojisini anlamak açısından önemlidir çünkü bir türün belli bir çevrede hayatta kalıp kalamayacağı savunma mekanizmalarına ve onların regülasyonuna bağlıdır. Bazı mekanizmalara yalnızca belirli tehditlere karşı iken bazıları geniş çapta saldırılara karşıdır, bir kısmı ise bakterinin virülansını değiştirerek hastalığın gidişatında rol oynar.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansman:** Yoktur/bildirilmemiştir.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Funding:** None/not declared.

## KAYNAKLAR

- Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: The unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(12):6578-83. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.12.6578>
- Chao L, Levin BR, Stewart FM. A complex community in a simple habitat: An experimental study with bacteria and phage. *Ecology*. 1977;58(2):369-78. <https://doi.org/10.2307/1935611>
- Sherr EB, Sherr BF. Significance of predation by protists in aquatic microbial food webs. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2002;81(1-4):293-308. <https://doi.org/10.1023/a:1020591307260>
- Hibbing ME, Fuqua C, Parsek MR, Peterson SB. Bacterial competition: surviving and thriving in the microbial jungle. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(1):15-25. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2259>
- Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. *Rev Infect Dis*. 1988;10(4):677-8.
- Cremer J, Melbinger A, Frey E. Growth dynamics and the evolution of cooperation in microbial populations. *Sci Rep*. 2012;2:281. <https://doi.org/10.1038/srep00281>
- Granato ET, Meiller-Legrand TA, Foster KR. The evolution and ecology of bacterial warfare. *Curr Biol*. 2019;29(11):R521-37. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.04.024>
- Hatfull GF. Dark matter of the biosphere: the amazing world of bacteriophage diversity. *J Virol*. 2015;89(16):8107-10. <https://doi.org/10.1128/JVI.01340-15>
- Keen EC. Phage therapy: concept to cure. *Front Microbiol*. 2012;3:238. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00238>
- Naureen Z, Dautaj A, Anpilogov K, et al. Bacteriophages presence in nature and their role in the natural selection of bacterial populations. *Acta Biomed*. 2020;91(13-5):e2020024. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i13-5.10819>
- Clokier MR, Millard AD, Letarov A V, Heaphy S. Phages in nature. *Bacteriophage*. 2011;1(1):31-45. <https://doi.org/10.4161/bact.1.1.14942>
- Howard-Varona C, Hargreaves KR, Abedon ST, Sullivan MB. Lysogeny in nature: mechanisms, impact and ecology of temperate phages. *ISME J*. 2017;11(7):1511-20. <https://doi.org/10.1038/ismej.2017.16>
- Harada LK, Silva EC, Campos WF, et al. Biotechnological applications of bacteriophages: State of the art. *Microbiol Res*. 2018;212-213:38-58. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2018.04.007>
- Seow Y, Wood MJ. Biological gene delivery vehicles: beyond viral vectors. *Mol Ther*. 2009;17(5):767-77. <https://doi.org/10.1038/mt.2009.41>
- Enzinger RM, Cooper RC. Role of bacteria and protozoa in the removal of *Escherichia coli* from estuarine waters. *Appl Environ Microbiol*. 1976;31(5):758-63. <https://doi.org/10.1128/aem.31.5.758-763.1976>
- Thierry S, Kaimer C. The predation strategy of *Myxococcus xanthus*. *Front Microbiol*. 2020;11:2. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00002>
- Laloux G. Shedding light on the cell biology of the predatory bacterium *Bdellovibrio bacteriovorus*. *Front Microbiol*. 2020;10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.03136>
- Kadouri DE, To K, Shanks RMQ, Doi Y. Predatory bacteria: a potential ally against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *PLoS One*. 2013;8(5):e63397. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063397>
- Macheboeuf P, Contreras-Martel C, Job V, Dideberg O, Dessen A. Penicillin binding proteins: key players in bacterial cell cycle and drug resistance processes. *FEMS Microbiol Rev*. 2006;30(5):673-91. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2006.00024.x>
- Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(9):629-41. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2200>
- Wozniak KJ, Simmons LA. Bacterial DNA excision repair pathways. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20(8):465-477. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00694-0>

22. Scheffers DJ, Pinho MG. Bacterial cell wall synthesis: New insights from localization studies. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2005;69(4):585-607. <https://doi.org/10.1128/MMBR.69.4.585-607.2005>
23. Mueller EA, Levin PA. Bacterial cell wall quality control during environmental stress. *mBio.* 2020;11(5):e02456-20 <https://doi.org/10.1128/mBio.02456-20>
24. Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, Pavilionis A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (Kaunas).* 2011;47(3):137-46. <https://doi.org/10.3390/medicina47030019>
25. Majiduddin FK, Materon IC, Palzkill TG. Molecular analysis of beta-lactamase structure and function. *Int J Med Microbiol.* 2002;292(2):127-37. <https://doi.org/10.1078/1438-4221-00198>
26. Vasu K, Nagaraja V. Diverse functions of restriction-modification systems in addition to cellular defense. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2013;77(1):53-72. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00044-12>
27. Ofir G, Melamed S, Sberro H, et al. DISARM is a widespread bacterial defence system with broad anti-phage activities. *Nat Microbiol.* 2018;3(1):90-8. <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0051-0>
28. Barrangou R, Marraffini LA. CRISPR-Cas systems: Prokaryotes upgrade to adaptive immunity. *Mol Cell.* 2014;54(2):234-44. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.03.011>
29. Beveridge TJ. Structures of gram-negative cell walls and their derived membrane vesicles. *J Bacteriol.* 1999;181(16):4725-33. <https://doi.org/10.1128/JB.181.16.4725-4733.1999>
30. Toska J, Ho BT, Mekalanos JJ. Exopolysaccharide protects *Vibrio cholerae* from exogenous attacks by the type 6 secretion system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(31):7997-8002. <https://doi.org/10.1073/pnas.1808469115>
31. Gao S, Jin W, Quan Y, et al. Bacterial capsules: Occurrence, mechanism, and function. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2024;10(1):21. <https://doi.org/10.1038/s41522-024-00497-6>
32. Sun J, Deng Z, Yan A. Bacterial multidrug efflux pumps: Mechanisms, physiology and pharmacological exploitations. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;453(2):254-267. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.05.090>
33. Nishino K, Yamasaki S, Nakashima R, Zwama M, Hayashi-Nishino M. Function and inhibitory mechanisms of multidrug efflux pumps. *Front Microbiol.* 2021;12:737288 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.737288>
34. Thormann KM, Beta C, Kühn MJ. Wrapped Up: The motility of polarly flagellated bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 2022;76(1):349-67. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-041122-101032>
35. Matz C, Jürgens K. High motility reduces grazing mortality of planktonic bacteria. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71(2):921-9. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.2.921-929.2005>
36. Hilbi H, Weber SS, Ragaz C, Nyfeler Y, Urwyler S. Environmental predators as models for bacterial pathogenesis. *Environ Microbiol.* 2007;9(3):563-75. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2007.01238.x>
37. Hoque MM, Espinoza-Vergara G, McDougald D. Protozoan predation as a driver of diversity and virulence in bacterial biofilms. *FEMS Microbiol Rev.* 2023;47(4):fuad040 <https://doi.org/10.1093/femsre/fuad040>
38. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS.* 2013;121(s136):1-58. <https://doi.org/10.1111/apm.12099>
39. Stewart PS, Franklin MJ. Physiological heterogeneity in biofilms. *Nat Rev Microbiol.* 2008;6(3):199-210. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1838>
40. Stolle AS, Meader BT, Toska J, Mekalanos JJ. Endogenous membrane stress induces T6SS activity in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(1):e2018365118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2018365118>
41. Lainhart W, Stofa G, Koudelka GB. Shiga toxin as a bacterial defense against a eukaryotic predator, *Tetrahymena thermophila*. *J Bacteriol.* 2009;191(16):5116-22. <https://doi.org/10.1128/JB.00508-09>
42. Gajic O, Buist G, Kojic M, Topisirovic L, Kuipers OP, Kok J. Novel mechanism of bacteriocin secretion and immunity carried out by lactococcal multidrug resistance proteins. *J Biol Chem.* 2003;278(36):34291-8. <https://doi.org/10.1074/jbc.M211100200>



43. Maurya R, Namdeo M. Superoxide dismutase: A key enzyme for the survival of intracellular pathogens in host. In: Ahmad R, Surguchov A, editors. Reactive Oxygen Species. Biochemistry, IntechOpen; 2022. [<https://doi.org/10.5772/intechopen.100322>] (Erişim tarihi: Ağustos.2024)
44. Smith WPJ, Wucher BR, Nadell CD, Foster KR. Bacterial defences: mechanisms, evolution and antimicrobial resistance. Nat Rev Microbiol. 2023;21(8):519-34. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00877-3>
45. Ma X, Wang H, Deng Y, et al. *rpoB* gene mutations and molecular characterization of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Shandong Province, China. J Clin Microbiol. 2006;44(9):3409-12. <https://doi.org/10.1128/JCM.00515-06>
46. Roberts RJ. How restriction enzymes became the workhorses of molecular biology. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(17):5905-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0500923102>
47. Huang YY, Zhang XY, Zhu P, Ji L. Development of clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated technology for potential clinical applications. World J Clin Cases. 2022;10(18):5934-45. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i18.5934>