

## DNA İLE BAĞLANABİLEN SUDA ÇÖZÜNÜR SÜLFONATO KALİKS[8]AREN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİ

Mevlüt BAYRAKCI<sup>1</sup> (ORCID: 0000-0002-0416-2870)\*  
Bahar YILMAZ<sup>1</sup> (ORCID: 0000-0002-6315-3018)

<sup>1</sup>Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, Karaman/Türkiye

**Geliş / Received:** 27.12.2017

**Kabul / Accepted:** 18.06.2018

### ÖZ

Bu çalışmada; biyolojik fonksiyonları taklit edebilen veya etkileyen reseptörlerin tasarımı ve sentezi için çok yönlü moleküller olarak bilinen kaliksarenlerin suda çözünür bir türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen sülfonato kaliks[8]aren (sCLX8) türevinin yapısı FT-IR ve <sup>1</sup>H-NMR gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Yapısı aydınlatılan sülfonato kaliks[8]aren molekülünün *B.subtilis* gibi gram pozitif ve *E.coli* gibi gram negatif özellikteki bakteri hatları üzerine disk difüzyon testi ile antibakteriyel aktivitesi incelenmiştir. Yine fonksiyonel hale getirilmiş suda çözünür kaliksaren iskeletinin, makromoleküllere karşı bağlanma davranışını görebilmek için çift zincirli DNA (dsDNA) ile olan muhtemel etkileşimi agaroz jel elektroforezi ve UV-Vis spektrofotometresi ile çalışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Sülfonato kaliks[8]aren, DNA, Disk difüzyon, *B. Subtilis*, *E. Coli*

## SYNTHESIS AND ANIMICROBIAL ACTIVITY OF WATER-SOLUBLE SULFONATO CALIX[8]AREN BINDING WITH DNA

### ABSTRACT

In this study; it was synthesized a water soluble calixarene derivative so-called as versatile molecules for the design and synthesis of receptors having mimic properties or affect biological functions. The structure of the synthesized sulfonato calix[8]arene (sCLX8) derivative was clarified by spectroscopic methods such as FT-IR and <sup>1</sup>H-NMR. Antibacterial activity of the sulfonate calix[8]arene molecule was investigated by disk diffusion test on gram-positive and gram-negative bacterial lines such as *B. subtilis* and *E. coli*, respectively. Furthermore, possible interaction between the double-stranded DNA (dsDNA) and calixarene was studied by agarose gel electrophoresis and UV-Vis spectrophotometry in order to see the binding behavior of the functionalized water-soluble calixarene skeleton toward macromolecules.

**Keywords:** Sulphonato calix [8] aren, DNA, Disc diffusion, *B. Subtilis*, *E. Coli*

### 1. GİRİŞ

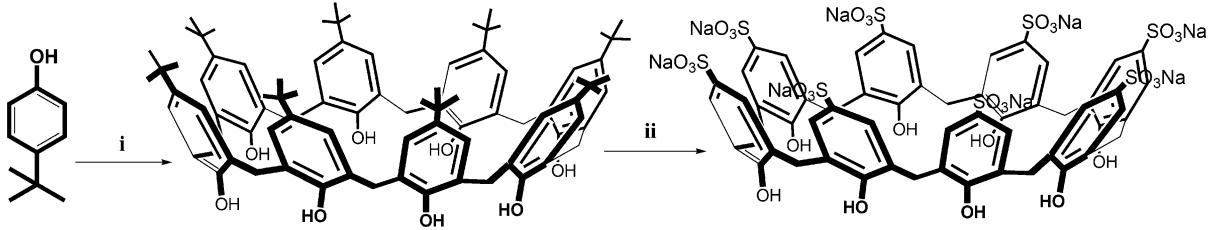
Supramoleküler kimya son yıllarda oldukça önemli bir yere sahiptir, en az dokuz üyeli ve en az üç heteroatomlu halkalı bileşikler makrosiklik bileşik olarak kabul edilmektedir. Örneğin; taç eterler, kriptantlar, siklofanlar ve doğal siklodekstrinler bu alanlarda yer almaktadır [1]. Son yıllarda, taç eterler ve doğal bir glikoz oligomeri olan siklodekstrinlerden sonra halkalı yapıda bir fenol-formaldehit oligomeri olan kaliksarenler ortaya koyulmuştur [1]. Bu bileşikler, diğer makrosiklik bileşiklerden daha kolay sentezlenip

\*Corresponding author / Sorumlu yazar. Tel.: +90 338 2262000; e-mail / e-posta: mevlutbayrakci@gmail.com

M. BAYRAKCI, B. YILMAZ

fonksiyonlandırılabilirliklerinden dolayı supramoleküler kimyada, makrosiklik bileşikler içerisinde en popüler bileşikler olarak tanınmaktadır [2]. Ayrıca türevlendirilebilen kaliksarenler, başta sensör, katalizör, kromatografi, çözünürlük ajanı gibi birçok farklı alanda supramoleküler platformlar olarak sentez ve uygulamalarda yoğun olarak kullanılmaktadır [3]. Reseptör özellik gösteren bu makromoleküller farklı boyut ve boşluk yapısı içermelerinden dolayı çok sayıda çeşitli konformasyonel izomere sahiptir [4]. Sahip oldukları bu yapılardan dolayı biyolojik bileşiklere karşı seçici komplekslerin oluşumu, düzenlenmesi ve özellikle fonksiyonlandırılması gibi moleküllerin bazı uygulamaları birçok çalışmada yer almaktadır [5,6]. Biyomoleküllerin reseptörü olarak suda çözünür kaliksarenlerin gelişimi, başta ilaç çalışmaları olmak üzere, biyolojik işlemlerin çoğu sulu ortamda yer aldığından, suda çözünür moleküllerin sentezi potansiyel tıbbi uygulamalar açısından değer kazanmaktadır [7]. Çift zincirli DNA'ya bağlanabilen ve yapısını modifiye edebilen kaliksaren tasarımı, ilaç gelişimi açısından farmakolojik araştırmalarda önemli derecede odak noktası olmaktadır [8]. DNA sentezini durdurarak etki gösteren başta kanser olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde son zamanlarda kullanılan ilaçların çoğu hücreye özgü değildir [8]. DNA sentezini durdurmak amaçlı çalışılan birçok ilaç gibi biyoaktif molekül kanser tedavisinde kanserli hücrelerin çoğalmasını engellemek amaçlı kullanılmaktadır [9]. Örneğin, cisplatin'in etkileşimi, kanser hücre DNA'sı ile kovalent çapraz bağ oluşumu ile hastaların kanserli hücre DNA'sının yaklaşık % 70-80 kadarının sentezini durdurarak hastalığın tedavisi sağlanmaktadır [10]. Kanser için yeni ilaçların keşfedilmesi, yani hücreye özgü ilaç araştırmalarının hızlandırılması, DNA sarmalına ve sentezine etki edebilen yeni moleküllerin işlevselleştirilmesi gerekmektedir [8]. Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada metal yüklü moleküller ile dsDNA bağlama çalışmaları gözlemlenmiştir, ancak antibakteriyel etkiye sahip suda çözünür bir molekül olan sülfolu gruplar içeren kaliksaren türevleri ile gerçekleştirilen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Yukarıda anlatılan literatür bilgileri ışığında; bu çalışma ile supramoleküler kimyada önemli birmolekül olan kaliksaren yapısı sülfonat gibi polar gruplar ile modifiye edilerek suda çözünür sCLX[8] bileşiği sentezlenmiş ve bu bileşiğin cisplatin gibi DNA'nın sentezini inhibe etmek üzere kanserli hücre DNA'sına bağlanma yeteneği araştırılmıştır. Ayrıca yine bu çalışma da sentezlenen kaliksaren molekülünün bazı seçilmiş bakteri hatları üzerine antimikrobiyal aktivitesi incelenmiştir.



Şekil 1. Sülfonatokaliks[8]aren sentezi. (i: paraformaldehit, 10N NaOH, Ksilen; ii: Konsantre H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 60 °C)

## 2. MATERYAL METOD

### 2.1. Sülfonato kaliks[8]aren sentezi (sCLX8)

Sülfonato kaliks[8]aren sentezi Şekil 1'de gösterildiği şekli ile literatürde mevcut olan yöntemin modifiye edilmesiyle gerçekleştirildi [11]. 1.0 g *p-tert-butyl*-kaliks[8]aren 10mL konsantre H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile 60 °C 'de 4 saat tüm maddeler çözünene kadar karıştırıldı. Reaksiyona 20mL doymuş NaCl çözeltisi eklendi, karışım kaynatılınca kadar karıştırıldı ve oda sıcaklığında soğumasına izin verildi. Oluşan kristaller süzülerek toplandı ve su ile kristallendirilerek % 70 verim ile saf ürün elde edildi. Yapılan <sup>1</sup>H NMR analizi ile sentezlenen molekülün yapısının literatürde mevcut olan analitik sonuçlar ile benzer olduğu görüldü.

### 2.2. Biyolojik uygulamalar

#### 2.2.1. DNA bağlanma çalışmaları

DNA bağlanma deneyleri, suda çözünür sCLX[8] bileşiği, çift zincirli DNA molekülünün 50 mM Tris-HCl / NaCl tamponunda (pH 7.2) hazırlanmış çözeltisine 1 mM şekilde eklendi ve karışım 5 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. dsDNA ve sCLX[8] içeren çözeltilerin absorpsiyon spektrumları, 260 nm ve 450 nm dalga boyunda belirli zamanlarda ölçümler alınarak DNA bağlanma çalışmaları fotometrik olarak incelendi [12].

## DNA İLE BAĞLANABİLEN SUDA ÇÖZÜNÜR SÜLFONATO KALİKS[8]AREN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİ

### 2.2.2. Agaroz-jel elektroforezinin uygulanması

Elektroforez; boyut, yük veya konformasyon bakımından farklı makromolekülleri (özellikle proteinleri ve nükleik asitleri) ayırmak ve bazen saflaştırmak için kullanılan bir tekniktir (Nimse ve Kim, 2013). dsDNA'nın sCLX[8] ile etkileşimi sonucu tampon içerisindeki DNA miktarları agaroz-jel elektroforezi vasıtasıyla izlenebilir. Elektroforez negatif yüklü dsDNA'yı pozitif elektrota doğru hareket ettirmek için bir elektrik alan kullanılmaktadır [13]. dsDNA'nın sCLX[8] ile etkileşimi sonucu belirli zaman aralıklarında alınan dsDNA miktarına bağlı olarak bant yoğunluğu ile gözlenmesi, agaroz jel elektroforezi ile sağlandı. Jel elektroforezi deneyleri, 50 mM Tris-HCl / NaCl tamponu (pH 7.2) içinde farklı konsantrasyonlarda dsDNA içeren tamponlar kuyucuklara yüklenecek örnekler şeklinde hazırlandı. Tüm numuneler 1 saat 37 °C'de inkübe edildi, ardından %25 bromofenol mavisi, %0.25 ksilensiyanol, %30 gliserol içeren yükleme tamponu ilave edildi. Tüm örnekler yükleme tankı içerisinde bulunan % 4'lik agaroz jele yüklendi. Örnekler, TBE tamponu (50mMTris, 50mM H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>, 1 mM-EDTA, pH 7.2) içinde 1 saat boyunca 80V'da yürütüldü. Ortaya çıkan bantlar UV ışığı ile görselleştirilerek fotoğraflandı [12].

### 2.3. Antimikrobiyal test

Antimikrobiyal test yönteminde, antibiyotiğe duyarlılığın saptanmasında ucuz ve uygulaması basit olduğundan genelde kullanılan yöntemlerden biri disk difüzyon testleridir [14]. Bu testler, kağıt disklere emdirilen antibiyotiğin, duyarlılığı araştırılan organizmanın ekildiği besiyerine difüze olması ve oluşan zonlar ile değerlendirilmesi temeline dayanmaktadır (Karakuş, 2016). Bu yöntemde, incelenecek olan gram negatif özellik gösteren *E. Coli* bakteri hattımız, LB (LB-Broth Miller) sıvı besiyerinde 37°C'de bir gece inkübe edilerek büyütüldü. İnkübasyon sonrası büyüyen bakterilerin tespiti, besiyerinin bulanıklığından ve spektrofotometre ile gerçekleştirildi. sCLX[8] molekülü içeren diskler, katı LB besiyeri içeren petrilere sıvı besiyerinden bakteri ekimi yapılması ardından petriye uygun şekilde yerleştirildi. Bir gece 37°C'de petrilere inkübe edildi ve inkübasyon sonrası elde edilen zonlar ile antimikrobiyal etkiler gözlemlendi [15]. Diğer incelenecek olan gram pozitif özellikteki *B. Subtilis* hattımız ise, NB (NutrientBroth ) sıvı besiyerine ekilerek 30°C'de bir gece inkübe edildi ve spektrofotometre ile ölçülerek OD değeri 0,6 olarak tespit edildi. Üremiş olan bakterilerimiz NB katı besiyerine ekildi ve üzerine sCLX[8] içeren diskler yerleştirildi. 30°C'de bir gece inkübe edildikten sonra elde edilen zonların çapı ile bakteri duyarlılıkları belirlendi [16-17].

## 3. BULGULAR VE TARTIŞMA

### 3.1. Sülfonatokaliks[8]aren sentezi

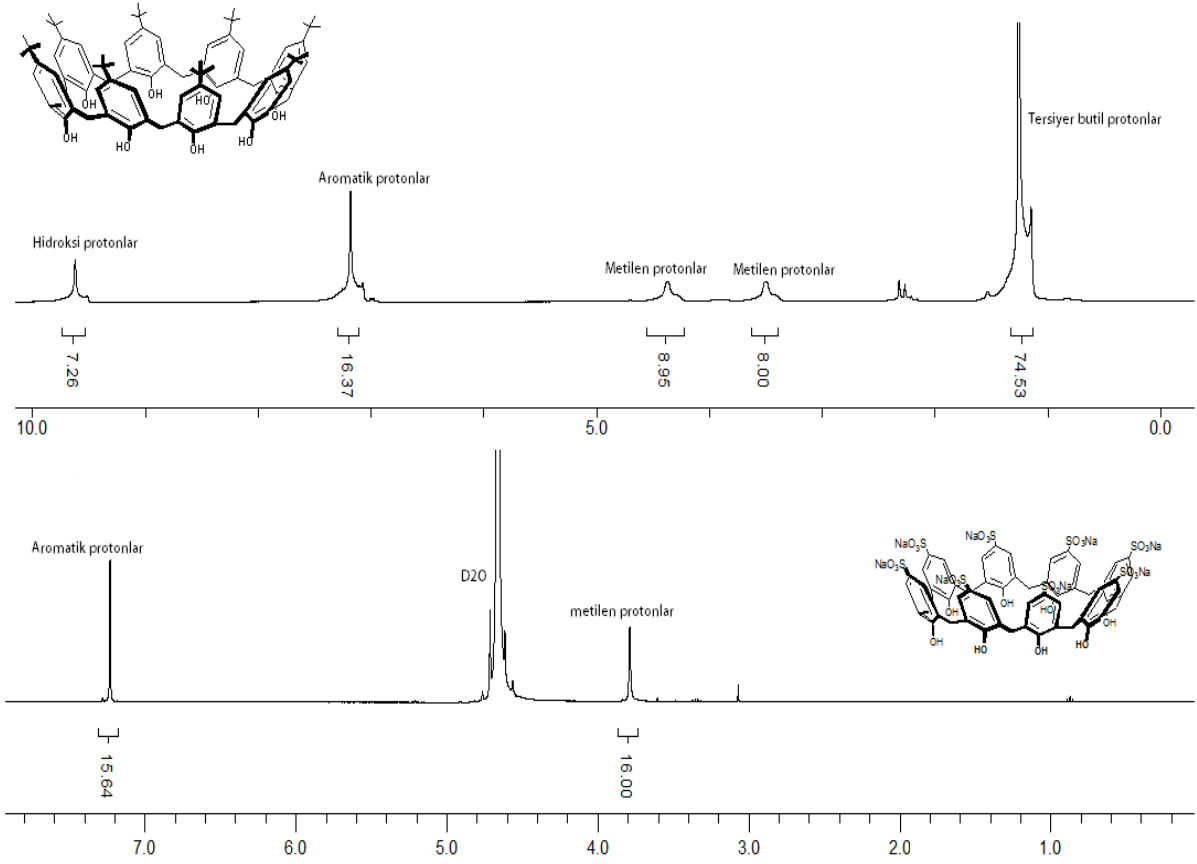
Suda çözünür sülfonat grupları taşıyan kaliksaren molekülü literatüre uygun şekilde sentezlemiştir. Yapılan spektroskopik analizlerde sentezin başarıyla gerçekleştirildiği görüldü. Özellikle çıkış maddesi olarak kullanılan *p-tert-butil*-kaliks[8]aren bileşiğine ait olan ve yaklaşık olarak 1.26 ppm civarında singlet olarak görülen ve tersiyer bütıl gruplarına ait sinyal, sülfolama işleminden sonra yeni sentezlenen sülfonato kaliks[8]aren (sCLX8) bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumunda 1.2-1.3 ppm civarında gözlemlenmemiştir. Bu durum kaliksaren iskeletinden ayrılan tersiyer bütıl grupları yerine geçen sülfonato gruplarından dolayı olup sentezin başarılı bir şekilde gerçekleştiğini ispatlamaktadır. Yine çıkış maddemizin kloroform gibi organik çözücüde çözünmesi ve NMR verisinin CDCl<sub>3</sub> içinde alınması ancak aynı molekülün sülfı grupları ile modifiye edildikten sonra D<sub>2</sub>O da NMR verilerinin elde edilmesi de bu modifikasyonun başarılı bir şekilde gerçekleştiğini göstermiştir.

### 3.2. DNA bağlanma çalışmaları

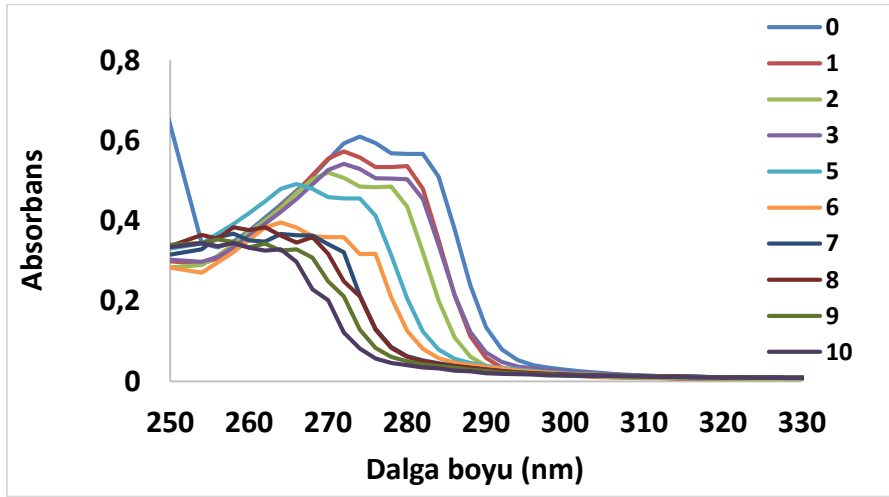
Suda çözünür sCLX[8]'nin dsDNA helezonuna bağlanması absorbans ve dalga boyundaki değişimler ve agaroz jel elektroforezi ile yürütülerek incelenmiştir.

Sentezlenen sCLX[8]'in dsDNA'ya bağlanma kabiliyeti, 260 nm ile 280 nm arasındaki dalga boylarında tarama yapılarak alınan absorbans değerleri kullanılarak UV spektrofotometresi ölçüm sonuçları ile karakterize edilmiştir. Şekil 3'de de görüldüğü üzere 260 nm ve 280 nm absorbans değerlerinde dsDNA ve sCLX[8] konsantrasyon ölçümleri sağlanmış, ve bu ölçümler belirli zaman aralıklarında iki molekülünde belirlenen absorbans değerlerinde oluşan azalmayı göstermiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda dsDNA ve sCLX[8] miktarlarındaki azalmalar iki molekülün zamanla etkileşimini ispatlamaktadır.

M. BAYRAKCI, B. YILMAZ



Şekil 2. *p-tert-butil-kaliks*[8]aren ve sülfonato kaliks[8]aren (sCLX8) bileşiklerine ait <sup>1</sup>H NMR spektrumları.



Şekil 3. Belirli zaman (1- 10 saat) aralıklarındaki UV ölçümü.

Elektroforez yöntemi ile eğer DNA'lar sağlam ve kırılmamış ise elektroforetik ortamda örnekler tek bir yük ve molekül ağırlığına sahip olacaklarından göç hareketleri beraber gerçekleşecektir. Ancak yoğunluk farkından dolayı DNA bantları keskin bir yapıdan daha silik yapılara doğru açılan görüntüler oluşacaktır (Feng ve ark., 2016). Süper-sarmal yapıdaki DNA ile etkileşimde indirgeyici ajan olarak sCLX[8] ilave edildikten sonra belli zaman aralıklarında ortamda bulunan dsDNA miktarı elektroforez yöntemiyle kuyucuklara yapılan yükleme

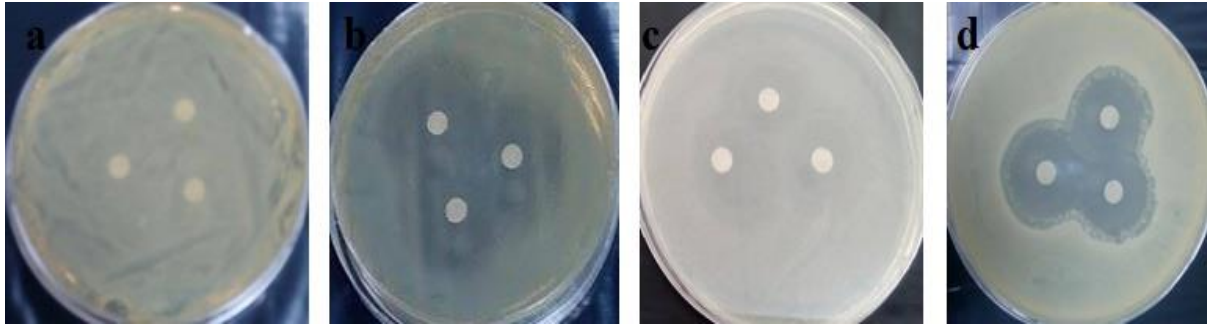
## DNA İLE BAĞLANABİLEN SUDA ÇÖZÜNÜR SÜLFONATO KALİKS[8]AREN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİ

sonucu bant yoğunluğu ile değerlendirilmiştir. Şekil 4'de de gözlendiği üzere bant kalınlıkları dsDNA yoğunluğunu ifade edeceğinden, zamanla sCLX[8] molekülü dsDNA yapısına bağlandığı için azalmaya sebep olmuştur. Gözlemlenen bant yoğunluğu aynı zamanda ortamda bulunan dsDNA miktarını düşürmüştür. dsDNA miktarındaki bu düşüş, sülfö gibi DNA ile güçlü hidrofilik etkileşime girebilecek grupları içeren sCLX[8] moleküllerinin dsDNA zinciri ile etkileşmesinden kaynaklanmaktadır (Srinivasan ve ark., 2005). Her bir elektroforez kuyucuğunda farklı yoğunlukta dsDNA molekülü bulundurulmuş ve ortamda kaliksaren miktarı arttığı sürece dsDNA yoğunluğu azalmıştır. Bu durum çoğalmasi istenmeyen dsDNA yapılarının bulunduğu ortama sCLX[8] molekülü eklenmesi ile sağlanmıştır.



Şekil 4. Zamana bağlı dsDNA ile sCLX[8] etkileşimini gösteren jel görüntüsü. (a) 0. saat; (b) 1. saat; (c) 3. saat

Yapılan disk difüzyon testinde bir gece gram negatif ve gram pozitif bakteriler ile muamele edilen sCLX[8] emdirilmiş diskler değerlendirilmiştir. Oluşan zonlardan, dsDNA bağlama özelliğine sahip olan kaliksaren molekülünün aynı zamanda antibakteriyel özelliğe sahip olduğu açık bir şekilde görülmektedir (Şekil 5). Gram negatif özellik gösteren *E. coli* bakteri hattımız 24 mm uzunluğunda çap oluşturarak direnç sağlarken, gram pozitif özellik taşıyan *B. subtilis* bakterimiz 22 mm çapında zonlar oluşturarak bakteri direnci sağlamıştır.



Şekil 5. Antimikrobiyal test. (a) *E. coli* bakteri ekimi yapıları kültürüne çözücü emdirilmiş disk uygulanmış petri, (b) *E. coli* ekimi yapıları kültürüne sCLX[8] emdirilmiş disk uygulanmış petri, (c) *B. subtilis* bakteri ekimi yapıları kültürüne çözücü emdirilmiş disk uygulanmış petri, (d) *B. subtilis* ekimi yapıları kültürüne sCLX[8] emdirilmiş disk uygulanmış petri.

## 4. SONUÇLAR

Sonuç olarak, antibiyotik direnci gerek toplum gerekse hastane kökenli enfeksiyonların tedavisinde sorun oluşturan ve giderek büyüyen bir engel olarak karşımıza çıkmaktadır. Yeni antibakteriyel ilaçların klinik tedaviye girmesi; kaçınılmaz olarak bunlara dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkması ile sonlanmaktadır. Direnç nedeniyle tedavi başarısızlıklarının en aza indirgenmesi, ancak yeni tip ilaçlar ile duyarlılık testlerinin düzgün yapılması sonucu veya kullanılan ilaçların türevlendirilmesiyle sağlanmaktadır. Antibakteriyel özellik göstermesi yan etki olarak antibiyotik uygulamasından kaçılmasını sağlayacak birçok ilaç olmak üzere çalışmamız doğrultusunda dsDNA bağlanmasını sağlayan molekülümüz, dsDNA sentezine engel olacağından ötürü kanser tedavi uygulamalarında destek olarak kullanılabilme potansiyeline sahip olduğu görülmektedir. Kanser terapi ilacı olarak kullanılan birçok molekül yapısıyla benzer yapıya sahip sCLX[8] molekülü dsDNA ile verdiği nükleaz etkileşimi sonuçları bu çalışma ile net olarak ortaya konulmuştur. Sentezlenen suda çözünür bu kompleks molekülün antibakteriyel özellik taşıması ve dsDNA'ya bağlanma ilgisinden dolayı kanser tedavisi başta olmak üzere birçok biyomedikal alanda kullanım imkanı bulacaktır. Yine suda çözünür kaliksaren türevlerinin gerek modifikasyonu ile gerekse kanser tedavisinde kullanılabilen birçok ilaç molekülü ile kovalent veya non-kovalent kompleksleşmeler yaparak, yeni bir ilaç formülasyonu üzerinden kanserli hücre DNA'sı ile etkileşerek tedavide bir etken madde olabileceği düşünülmektedir.

M. BAYRAKCI, B. YILMAZ

## TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP: 25-M-15) tarafından desteklemiştir.

## KAYNAKLAR

- [1] AKCEYLAN E., Faz Transfer Katalizörü Olabilecek Kaliksaren Türevlerinin Sentezi Ve Seçilmiş Reaksiyonlarda Uygulamaları, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, Türkiye, 2011.
- [2] CHEN, L., SUN, S., LI, J., FANG, Z., "Modifying a composite based on silica molecule and a Ru (II)-based probe with Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> particles: Construction and oxygen sensing performance" *Inorganica Chimica Acta*, 446, 24-31, 2016.
- [3] RULLAUD, V., SİRAGUSA, M., CUMBO, A., GYGAX, D., SHAHGALDIAN, P., "DNA surface coating of calixarene-based nanoparticles: a sequence-dependent binding mechanism", *Chemical Communications*, 48(100), 12186-12188, 2012.
- [4] KARAKUŞ G., "Bazı maleik anhidrit içeren kopolimerlerin amin yapılı ilaç etken maddeleri ile türevlendirilmesi, yapısal karakterizasyonu ve biyolojik aktiviteleri", *Marmara Pharmaceutical Journal*, 19, 121-125, 2015.
- [5] NİMSE, S.B., KİM, T., "Biological applications of functionalized calixarenes" *Chemical Society Reviews*, 42(1), 366-386, 2013.
- [6] SHİVA, K.L., SHİVA P.K., REVANASİDDAPPA H.D., "Synthesis, characterization, antioxidant, antimicrobial, DNA binding and cleavage studies of mononuclear Cu (II) and Co (II) complexes of 3-hydroxy-N'-(2-hydroxybenzylidene)-2-naphthohydrazide" *European Journal of Chemistry*, 2(3), 394-403, 2011.
- [7] WANG, Q., YANG, L., WU, J., WANG, H., SONG, J., TANG, X., "Four mono nuclear platinum (II) complexes: synthesis, DNA/BSA binding, DNA cleavage and cytotoxicity" *BioMetals*, 30(1), 17-26, 2017.
- [8] GALİNDİ, M.A., OLEA, D., ROMERO, M.A., GÓMEZ, J., DEL CASTİLLO, P., HANNON, M.J., NAVARRO, J.A., "Design and Non-Covalent DNA Binding of Platinum (II) Metallacalix [4] arenes" *Chemistry-A European Journal*, 13(18), 5075-5081, 2007.
- [9] SRİNİVASAN, S., ANNARAJ, J., ATHAPPAN, P.R., "Spectral and redox studies on mixed ligand complexes of cobalt (III) phenanthroline/bipyridyl and benzoyl hydrazones, their DNA binding and antimicrobial activity" *Journal of Inorganic Biochemistry*, 99(3), 876-882, 2005.
- [10] FENG, L., GAO, M., TAO, D., CHEN, Q., WANG, H., DONG, Z., LIU, Z., "Cisplatin-prodrug-constructed liposomes as a versatile anionic nano platform for bimodal imaging guided combination cancer therapy" *Advanced Functional Materials*, 26(13), 2207-2217, 2016.
- [11] GUTSCHE, C.D., LİN, L.G., "Calixarenes 12: the synthesis of functionalized calixarenes" *Tetrahedron*, 42(6), 1633-1640, 1986.
- [12] FRAÑO, M., DŽUGANOVÁ, K., KOIŠ, P., MASÁR, M., "DNA fragment separations by on line combination of capillary isotachopheresis-capillary zone electrophoresis with UV detection" *Electrophoresis*, 37(23-24), 3084-3088, 2016.
- [13] CAI, J., ROSENZWEIG, B.A., HAMILTON, A.D., "Inhibition of chymotrypsin by a self assembled DNA quadruplex functionalized with cyclic peptide binding fragments" *Chemistry-A European Journal*, 15(2), 328-332, 2009.
- [14] YENİŞEHİRLİ G., YENİŞEHİRLİ A., BULUT Y., BULUT N., "Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus İzolatlarının Vankomisin, Teikoplanin, Linezolid, Kinupristin-Dalfopristin Ve Daptomisine İn Vitro Duyarlılıkları" *Ankem Derg.*, 29(1), 21-25, 2015.
- [15] BAŞER, F., Ülkemizde doğal yayılışa sahip karayosunlarından *Sphagnum centrale* CEO Jensen ve *S. Capillifolium* (Ehrh.) Hedw'un (Bryophyta) anti-mikrobiyal aktivitesinin belirlenmesi, Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın, Türkiye, 2016.
- [16] RAJAVELU, K., RAJAKUMAR, P., "Synthesis and photophysical, electrochemical, antibacterial, and DNA binding studies of triazinocalix [2] arenes" *Journal of Materials Chemistry B*, 3(16), 3340-3350, 2015.
- [17] DAWN, A., CHANDRA, H., ADE-BROWNE, C., YADAV, J., KUMARİ, H., Multi faceted Supramolecular Interactions from C-Methylresorcin[4]arene Lead to an Enhancement in In Vitro Antibacterial Activity of Gatifloxacin" *Chemistry-A European Journal*, 2017.