

T.C.
KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI



***Phellinus hartigii* ve *Fomes fomentarius* MANTARLARINDAN ELDE EDİLEN
EKSTRAKTLARIN ÇOKLU İLAÇ DİRENÇLİ BAZI SUŞLARDA EFFLUX
POMPASI İNHİBİTÖR POTANSİYELİNİN İNCELENMESİ**

EDA ALTINÖZ

DOKTORA TEZİ

PROF. DR. ERGİN MURAT ALTUNER

HAZİRAN - 2024

KASTAMONU

TAAHHÜTNAME

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu; ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını, bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini bildirir ve taahhüt ederim.

EDA ALTINÖZ

ÖZET

DOKTORA TEZİ

***Phellinus hartigii* ve *Fomes fomentarius* MANTARLARINDAN ELDE EDİLEN EKSTRAKTLARIN ÇOKLU İLAÇ DİRENÇLİ BAZI SUŞLARDA EFFLUX POMPASI İNHİBİTÖR POTANSİYELİNİN İNCELENMESİ**

EDA ALTINÖZ

KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN: PROF. DR. ERGİN MURAT ALTUNER

Antibiyotik direnci günden güne hız kazanmaya devam ederken, buna yönelik yapılan çalışmalar da aynı oranda devam etmektedir. Yeni antimikrobiyal ajanların günümüze kazandırılması da avantaj olabilmekle beraber, ne yazık ki her antibiyotiğin bir gün etkisini kaybedip, yeni direnç mekanizmalarının olacağı bir gerçektir. Etkisi azalan ya da yitirilen antibiyotiklerin geri kazanılması efflux (dışa atım) pompaları mekanizmasının inhibisyonu ile mümkün olabilmektedir. Ancak, toksisiteden dolayı sınırlı klinik kullanımı olması sebebiyle bilimsel çalışmalar dünya genelinde devam etmektedir. Bu tez çalışmasında, efflux pompası aktif olarak çalışan çoklu ilaç dirençli *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Proteus mirabilis* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarına karşı *Fomes fomentarius* ve *Phellinus hartigii* makromantarlarının aseton, etil asetat, metanol ekstraktlarının *in vitro* çalışması ile potansiyel inhibitör olarak etkisi araştırılmıştır. Buradan elde edilen sonuçlara göre, ekstraktların GS/MS analizinde belirlenen majör bileşenlerin (>%10) analizi yapılarak AcrB efflux pompasına karşı protein-ligand uyum ilişkisine bakılmıştır. Protein-ligand bağlanma ilişkisine göre en iyi bağlanmanın *Phellinus hartigii* aseton ekstraktındaki octacosane bileşeni (%13,03) -4,71 kcal/mol ve nonadecane (%28,22) bileşeni -4,70 kcal/mol bağlanma enerjisiyle 4DX5 proteini ile uyumlu olduğu görülmüştür. MST test sonucuna göre ise; *F. fomentarius* aseton ve *P. hartigii* metanol ekstraktlarının AcrB proteinine bağlandığı, ancak bağlanma etkisinin *F. fomentarius* aseton ekstraktında daha iyi olduğu görülmüştür. Ekstrakt olarak en güçlü etkinin *F. fomentarius* metanol, aseton ve *P. hartigii* metanol olduğu sonucuna varılmıştır. Sonuçlar, kullanılan makromantarların potansiyel birer efflux pompası inhibitörü olabileceğini göstermektedir. Ancak, bu bulguların klinik kullanıma uygun potansiyel efflux pompası inhibitörleri elde etmek için gen ekspresyon çalışmaları ve *in vivo* deneysel çalışmalar ile daha ileriye götürülmesi gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: AcrB protein, antibiyotik direnci, efflux pompaları, efflux pompaları inhibitörü, moleküler docking

Haziran 2024, 307 Sayfa

ABSTRACT

PH.D THESIS

INVESTIGATION OF THE EFFLUX PUMP INHIBITION POTENTIAL OF EXTRACTS OBTAINED FROM *Phellinus hartigii* and *Fomes fomentarius* MUSHROOMS IN SOME MULTI DRUG RESISTANT STRAINS

EDA ALTINÖZ

KASTAMONU UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE
DEPARTMENT OF MECHANICAL ENGINEERING

SUPERVISOR: PROF. DR. ERGİN MURAT ALTUNER

While antibiotic resistance continues to gain momentum day by day, studies on this issue continue at the same rate. Although it may be an advantage to introduce new antimicrobial agents to the present day, unfortunately it is a fact that every antibiotic will one day lose its effectiveness and acquire new resistance. Recovery of antibiotics whose effectiveness has decreased or has been lost is possible by inhibiting the efflux pump mechanism. However, due to its limited clinical use due to toxic reasons, scientific studies continue worldwide. In this thesis study, the potential inhibitory effect of acetone, ethyl acetate and methanol extracts of the macrofungi *Fomes fomentarius* and *Phellinus hartigii* against multidrug-resistant *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Proteus mirabilis* and *Klebsiella pneumoniae* strains with active efflux pumps was investigated by *in vitro* study. According to the results obtained here, the protein-ligand compatibility relationship against the AcrB efflux pump was examined by analyzing the major components (>10%) determined in the GS/MS analysis of the extracts. According to the protein-ligand binding relationship, the best binding is with the 4DX5 protein in the *Phellinus hartigii* acetone extract, with the octacosane component (13.03%) having a binding energy of -4.71 kcal/mol and the nonadecane (28.22%) component having a binding energy of -4.70 kcal/mol has been observed. According to the MST test result; *F. fomentarius* acetone and *P. hartigii* methanol extracts were observed to bind to AcrB protein. However, it was observed that the binding effect was better in *FF* acetone extract. It was concluded that the strongest effect as an extract was *FF* methanol, acetone and *PH* metanol. The results show that the macrofungi used may be potential efflux pump inhibitors. However, these findings need to be taken further with gene expression studies and *in vivo* experimental studies to obtain potential efflux pump inhibitors suitable for clinical use.

KEYWORDS: AcrB protein, antibiotic resistance, efflux pumps, efflux pumps inhibitor
molecular docking

June 2024, 307 Page

TEŞEKKÜR

Dünümden bugünüme, yüksek lisans eğitimimden doktoramı tamamlama sürecine kadar her aşamada bana en büyük destek payı olan, hiçbir bilgisini, desteğini esirgemeyen, daima pozitif, özverili, sabırlı ve güler yüzlülüğüyle kendisinden pek çok bilgi ve deneyimi öğrendiğim, bundan sonraki akademik yolculuğumda da desteğini esirgemeyeceğini bildiğim çok değerli danışmanım Prof. Dr. Ergin Murat ALTUNER'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmamda, makromantarların temini için kişisel koleksiyonundan destek sağlayan Prof. Dr. Ilgaz AKATA'ya,

KÜBAP-01-2021-47 No'lu BAP Projesi ile çalışmama destek sağlayan Kastamonu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyonu'na,

Deneyisel çalışmalarımı yürüttüğüm Kastamonu Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Laboratuvarı ile Merkezi Araştırma Laboratuvarı'na, bölüm hocalarına, FTIR analiz sonrası desteği için Arş. Gör. Kübra TEKŞEN'e,

Erasmus+KA131 kısa dönem doktora staj hareketliliği programında stajımı gerçekleştirdiğim Hamburg Fraunhofer Translasyonel Tıp ve Farmakoloji Enstitüsü Enstitü Başkanı Carsten CLAUESSEN'e, Prof. Dr. Björn WINDSHUGEL'e, çalışmalarına desteğinden dolayı Eczacı Tania SZAL'a ve enstitüye, çok teşekkür ederim.

Kendisi yanımda olamasa da varlığını yüreğimde ve yanımda daima hissettiğim, kendisinden pek çok şey öğrendiğim, hayatımın belirli dönemlerinde çektiğim sıkıntılara derman olan, yüzümü güldüren çok kıymetli güzel insan Öğr. Gör. Dr. Tuba BAYRAKTAR'a çok teşekkür ediyor, kendisine de akademik hayatında başarılar diliyorum.

Her hâlime şahit olan ve beni hep mutlu eden canım kedilerim Siyami ve Scotty'e, sabırla akademik yolculuğumu takip eden ve tüm desteklerini veren anneme, babama, ailemin tüm fertlerine,

Tezimi yazarken ve özellikle *in silico* çalışma esnasında beni yarı yolda bırakmayan bilgisayarına,

Destekçim olan yakın çevreme ve benim gerçekten iyi olmama, iyi yerlere gelmemi gönülden isteyen herkese,

Ve tabi ki kendime gönülden teşekkür ederim...

EDA ALTINÖZ

Kastamonu, 2024

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ ONAYI	ii
TAAHHÜTNAME	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xx
GRAFİKLER DİZİNİ	xxii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xxiii
1. GİRİŞ.....	1
1.1 G (-), G (+) ve Mikobakterilerin Membran Yapısı	2
1.1.1 G (-) Bakterilerin Membran Yapısı	3
1.1.2 G (+) Bakterilerin Membran Yapısı.....	4
1.1.3 Mikobakterilerin Membran Yapısı	5
1.2 Efflux Pompaları Hakkında Genel Bilgiler	6
1.2.1 ATP-Binding Cassette (ABC)	8
1.2.2 Multidrug and Toxin Extrusion (MATE)	10
1.2.3 Major Facilitator Superfamily (MFS).....	12
1.2.4 Resistance-Nodulation-Cell Division (RND)	14
1.2.5 Small Multidrug Resistance (SMR).....	15
1.2.6 Proteobacterial Antimicrobial Compound Efflux (PACE).....	16
1.2.7 Drug Metabolite Transporter (DMT).....	17
1.3 Efflux Pompası Taşıma Sisteminden Sorumlu Proteinler	18
1.4 Efflux Pompası İnhibitörleri.....	25
1.4.1 Kimyasal Bileşenli Efflux Pompası İnhibitörleri.....	25
1.4.1.1 Kalsiyum (Ca ⁺) antagonistleri sınıfı.....	25
1.4.1.1.1 Verapamil.....	25
1.4.1.2 Fenotiyazinler sınıfı	26
1.4.1.3 Proton iyonoforları sınıfı.....	27
1.4.1.4 Peptidomimetikler sınıfı.....	29
1.4.1.4.1 Fenilalanil arjinin beta naftilamid.....	29
1.4.1.4.2 INF271 (BLT-4)	30
1.4.1.4.3 INF55	31
1.4.1.5 Selektif serotonin geri alım inhibitörleri sınıfı	31
1.4.1.5.1 Paroksetin	31
1.4.1.6 Proton pompa inhibitörleri	32
1.4.1.6.1 Omeprazol.....	32
1.4.1.7 Piperidin-karboksilik asit türevleri.....	33
1.4.1.7.1 Birikodar (VX-710)	33
1.4.1.7.2 Timkodar (VX-853).....	33
1.4.1.8 Piperazin türevleri	34
1.4.1.8.1 1-(1-naftilmetil) piperazin (NMP)	34
1.4.2 Bitkisel Kaynaklı Efflux Pompası İnhibitörleri	35

1.4.2.1	Rezerpin	35
1.4.2.2	Piperin	36
1.4.2.3	Berberin.....	37
1.4.2.4	Kalkon	38
1.4.2.5	Arylbenzofuran aldehid, pterokarpan ve izoflavon.....	38
1.4.2.6	Orizabin XIX, orizabin IX ve orizabin XV	39
1.4.2.7	Kateşin gallatlar	40
1.4.2.8	Karnosik asit ve karnasol	40
1.4.2.9	<i>Lycopus europaeus</i> 'un içeriğindeki özütler	41
1.4.2.10	Baicalein.....	42
1.4.2.11	<i>Berberis aetnensis</i> özütleri	42
1.4.2.12	<i>Mezoneuron benthamianum</i> ve <i>Securinega virosa</i> özütleri	43
1.4.2.13	<i>Punica granatum</i> metanolik ekstraktı	43
1.4.2.14	Geraniol.....	43
1.4.2.15	Kurkumin	44
1.4.2.16	Farnesol	44
1.4.2.17	Kumarinler	45
1.4.2.18	Galbanik asit	45
1.4.2.19	Chrysosplenol-D ve Chrysoplenetin	46
1.4.2.20	Tilirosit.....	46
1.4.2.21	Ferruginol.....	47
1.4.2.22	N-trans-feruloil4'-O-metildopamin	48
1.4.2.23	2,6-dimetil-4-fenil-piridin-3,5-dikarboksilik asit dietil ester	48
1.4.2.24	Polyacylated neohesperidosides.....	49
1.4.2.25	Kuarsetin	49
1.4.2.26	Tetrandrine	50
1.4.2.27	Compound 1	51
1.4.2.28	Kapsaisin.....	51
1.4.2.29	Resveratrol	52
1.4.2.30	Ursolik asit	52
1.4.2.31	Balsaminagenin B ve Karavilagenin C	53
1.4.2.32	<i>Salvia fruticosa</i> esansiyel yağı	53
1.4.2.33	Linoleik asit.....	54
1.4.2.34	Lanatozid C	54
1.4.2.35	α -Pinene	55
1.4.2.36	Teobromin	55
1.4.2.37	Konesinin	56
1.4.2.38	Chanoclavine.....	57
1.4.2.39	Formononetin	57
1.4.2.40	Luteolin	57
1.4.2.41	Kaempferol.....	57
1.4.2.42	Silibinin	58
1.4.2.43	Timol	58
1.4.2.44	Karvakrol.....	58
1.4.2.45	Pheophorbide A.....	58
1.4.2.46	Cathinone	58
1.4.2.47	Artesunate	59
1.4.2.48	Diosmetin	59
1.4.2.49	<i>Acer saccharum</i> Marsh metanol ekstraktı.....	59

1.4.2.50 Daidzein	59
1.4.3 Böcekten Elde Edilen Doğal İnhibitör	60
1.4.3.1 Thanatin	60
1.4.4 Mikrobiyal Kaynaklı Efflux Pompası İnhibitörleri	60
1.4.4.1 EA-371a ve EA-371δ.....	60
1.4.4.2 Milbemisın	60
1.5 Moleküler Docking.....	61
1.6 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR).....	62
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR	65
3. MATERYAL VE YÖNTEM	70
3.1 Materyaller	70
3.1.1 Cihazlar.....	70
3.1.1.1 Döner buharlaştırıcı (Rotary evaporatör).....	70
3.1.1.2 Orbital çalkalayıcı	70
3.1.1.3 Hassas terazi.....	70
3.1.1.4 GC/MS (Gaz Kromatografisi / Kütle Spektrometresi).....	70
3.1.1.5 FTIR	70
3.1.1.6 Microscale thermophoresis test (MST testi)	71
3.1.1.7 Otoklav	71
3.1.1.8 Biyogüvenlik kabini	71
3.1.1.9 Etüv	71
3.1.1.10 Ultraviyole el lambası	71
3.1.1.11 Buzdolabı	71
3.1.2 Kullanılan Bilgisayar Programları	71
3.1.2.1 Autodock 1.5.6.....	71
3.1.2.2 Biovia discovery studio.....	72
3.1.2.3 Cygwin64 terminal.....	72
3.1.2.4 Open Babel GUI.....	72
3.1.2.5 Orange	72
3.1.3 Mikroorganizmalar	72
3.1.4 DeneySEL Malzemeler	73
3.1.4.1 <i>Fomes fomentarius</i> ve <i>Phellinus hartigii</i> makrofunguslar.....	73
3.1.4.2 Çözücüler	73
3.1.4.3 DMSO	73
3.1.4.4 Besiyeriler	73
3.1.4.5 Etidyum Bromür (EtBr)	73
3.1.4.6 Antibiyotik diskleri	73
3.1.4.7 Mikropipetler	74
3.1.4.8 Distile su	74
3.1.4.9 Filtre kâğıdı	74
3.1.5 Cam ve Diğer Sarf Malzemeler	74
3.2 Yöntem	75
3.2.1 Mantar Örnekleri ve Ekstraksiyon.....	75
3.2.2 Efflux Pompası Aktif Olan MDR Suşların Seçilmesi	78
3.2.3 Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) Çalışması	78
3.2.4 EtBr İçin MİK Çalışması	79
3.2.5 Cartwheel Yöntemi	79
3.2.6 Ekstraktların GC/MS Analizi.....	80
3.2.7 MDR Suş+Antibiyotikler+Ekstrakt Çalışması	80

3.2.8	Suþ+Antibiyotik+Ekstrakt Çalışmasına Göre FTIR Ölçümü	82
3.2.9	MST Testi	83
3.2.10	Moleküler Docking	84
3.2.11	ADMET Analizi	84
3.3	İstatistiksel Hesaplama	84
4.	BULGULAR	85
4.1	Ekstraktların MİK Değerleri.....	85
4.2	EtBr MİK Sonucu.....	90
4.3	Cartwheel Metoduyla EPI Aktivitesinin Gözlenmesi	90
4.4	<i>F. fomentarius</i> ve <i>P. hartigii</i> Ekstraktlarının GC/MS Sonuçları.....	92
4.5	MDR Suþ+Antibiyotik Diskleri+Ekstrakt Çalışması	96
4.6	FTIR ve PCA Analizi (Suþ+Antibiyotik+Ekstrakt)	99
4.7	FTIR Pik Sonuçları.....	111
4.7.1	<i>E. coli</i> 3 ATM vs <i>E. coli</i> 3 ATM FFA Ekstraktı	111
4.7.2	<i>E. coli</i> 3 ATM vs <i>E. coli</i> 3 ATM FFM Ekstraktı.....	112
4.7.3	<i>E. coli</i> 7 TZP vs <i>E. coli</i> 7 TZP FFA Ekstraktı	113
4.7.4	<i>E. coli</i> 8 AMC vs <i>E. coli</i> 8 AMC FFM Ekstraktı	114
4.7.5	<i>E. coli</i> 8 AMC vs <i>E. coli</i> 8 AMC PHM Ekstraktı.....	116
4.7.6	<i>E. coli</i> 8 TZP vs <i>E. coli</i> 8 TZP FFM Ekstraktı	117
4.7.7	<i>E. coli</i> 9 AMC vs <i>E. coli</i> 9 AMC FFM Ekstraktı	119
4.7.8	<i>E. coli</i> 10 ATM vs <i>E. coli</i> 10 ATM FFA Ekstraktı	120
4.8	MST Test Bulguları.....	123
4.8.1	<i>Fomes fomentarius</i> Aseton Ekstraktı MST Verisi.....	123
4.8.2	<i>Phellinus hartigii</i> Metanol Ekstraktı MST verisi	123
4.9	Moleküler Docking Bulguları.....	124
4.9.1	1OYE Proteini ve Ligand (Bileşik) Modellemeleri.....	124
4.9.1.1	1OYE ve 1-hexadecanol modellemesi	124
4.9.1.2	1OYE ve 2-methylhexacosane modellemesi	126
4.9.1.3	1OYE ve diacetone modellemesi	127
4.9.1.4	1OYE ve docosane modellemesi	129
4.9.1.5	1OYE ve eicosane modellemesi.....	130
4.9.1.6	1OYE ve hexacontane modellemesi	132
4.9.1.7	1OYE ve nonacosane modellemesi.....	133
4.9.1.8	1OYE ve nonadecane modellemesi.....	135
4.9.1.9	1OYE ve octacosane modellemesi.....	136
4.9.2	1T9U Proteini ve Ligand (Bileşik) Modellemeleri.....	138
4.9.2.1	1T9U ve 1-hexadecanol modellemesi	138
4.9.2.2	1T9U ve diacetone modellemesi	139
4.9.2.3	1T9U ve 2-methylhexacosane modellemesi	141
4.9.2.4	1T9U ve docosane modellemesi	142
4.9.2.5	1T9U ve eicosane modellemesi	144
4.9.2.6	1T9U ve hexacontane modellemesi	145
4.9.2.7	1T9U ve nonacosane modellemesi.....	147
4.9.2.8	1T9U ve nonadecane modellemesi	148
4.9.2.9	1T9U ve octacosane modellemesi.....	150
4.9.3	1T9V Proteini ve Ligand (Bileşik) Modellemeleri.....	151
4.9.3.1	1T9V ve 1-hexadecanol modellemesi	151
4.9.3.2	1T9V ve 2-Methylhexacosane modellemesi.....	153
4.9.3.3	1T9V ve dicaetone modellemesi.....	154

4.9.3.4	1T9V ve eicosane modellemesi	156
4.9.3.5	1T9V ve docosane modellemesi	157
4.9.3.6	1T9V ve hexacontane modellemesi	159
4.9.3.7	1T9V ve nonacosane modellemesi.....	160
4.9.3.8	1T9V ve nonadecane modellemesi	162
4.9.3.9	1T9V ve octacosane modellemesi.....	163
4.9.4	1T9X Proteini ve Ligand (Bileşik) Modellemeleri.....	165
4.9.4.1	1T9X ve 1-hexadecanol modellemesi.....	165
4.9.4.2	1T9X ve docosane modellemesi	166
4.9.4.3	1T9X ve 2-methylhexacosane modellemesi	168
4.9.4.4	1T9X ve eicosane modellemesi	169
4.9.4.5	1T9X ve hexacontane modellemesi	171
4.9.4.6	1T9X ve nonacosane modellemesi.....	172
4.9.4.7	1T9X ve nonadecane modellemesi	174
4.9.4.8	1T9X ve octacosane modellemesi.....	175
4.9.4.9	1T9X ve dicaetone modellemesi.....	177
4.9.5	1T9Y Proteini ve Ligand (Bileşik) Modellemeleri.....	178
4.9.5.1	1T9Y ve 1-hexadecanol modellemesi.....	178
4.9.5.2	1T9Y ve docosane modellemesi	180
4.9.5.3	1T9Y ve 2-methylhexacosane modellemesi	181
4.9.5.4	1T9Y ve eicosane modellemesi	183
4.9.5.5	1T9Y ve hexacontane modellemesi	184
4.9.5.6	1T9Y ve nonacosane modellemesi.....	185
4.9.5.7	1T9Y ve nonadecane modellemesi	187
4.9.5.8	1T9Y ve octacosane modellemesi.....	188
4.9.5.9	1T9Y ve dicaetone modellemesi.....	190
4.9.6	2W1B Proteini ve Ligand (Bileşik) Modellemeleri.....	191
4.9.6.1	2W1B ve 1-hexadecanol modellemesi.....	191
4.9.6.2	2W1B ve 2-methylhexacosane modellemesi	193
4.9.6.3	2W1B ve dicaetone modellemesi.....	194
4.9.6.4	2W1B ve docosane modellemesi	196
4.9.6.5	2W1B ve eicosane modellemesi	197
4.9.6.6	2W1B ve hexacontane modellemesi	199
4.9.6.7	2W1B ve nonacosane modellemesi	200
4.9.6.8	2W1B ve nonadecane modellemesi	202
4.9.6.9	2W1B ve octacosane modellemesi.....	203
4.9.7	3W9H Proteini ve Ligand (Bileşik) Modellemeleri	205
4.9.7.1	3W9H ve eicosane modellemesi	205
4.9.7.2	3W9H ve dicaetone modellemesi.....	206
4.9.7.3	3W9H ve docosane modellemesi	208
4.9.7.4	3W9H ve hexacontane modellemesi.....	209
4.9.7.5	3W9H ve 1-hexadecanol modellemesi.....	211
4.9.7.6	3W9H ve 2-methylhexacosane modellemesi	212
4.9.7.7	3W9H ve nonacosane modellemesi	214
4.9.7.8	3W9H ve nonadecane modellemesi	215
4.9.7.9	3W9H ve octacosane modellemesi	217
4.9.8	4DX5 Proteini ve Ligand (Bileşik) Modellemeleri	218
4.9.8.1	4DX5 ve 1-hexadecanol modellemesi	218
4.9.8.2	4DX5 ve 2-methylhexacosane modellemesi.....	220

4.9.8.3	4DX5 ve dicaetone modellemesi	221
4.9.8.4	4DX5 ve docosane modellemesi	223
4.9.8.5	4DX5 ve eicosane modellemesi	224
4.9.8.6	4DX5 ve hexacontane modellemesi	226
4.9.8.7	4DX5 ve nonacosane modellemesi	227
4.9.8.8	4DX5 ve nonadecane modellemesi	229
4.9.8.9	4DX5 ve octacosane modellemesi	230
4.10	<i>In silico</i> ADMET Analiz Sonuçları	239
5.	TARTIŞMA	241
5.1	MİK Sonuçları	244
5.2	EtBr Cartwheel Metoduyla EPİ Aktivitesinin Gözlenmesi	245
5.3	<i>F. fomentarius</i> ve <i>P. hartigii</i> Ekstraktlarının GC/MS Sonuçları	245
5.4	MDR Suş+Antibiyotik Diskleri+Ekstrakt Çalışması	246
5.5	FTIR Çalışması	247
5.6	Moleküler Docking Analiz Yorumları	253
5.7	ADMET Analizi	266
6.	SONUÇ	270
7.	ÖNERİLER	271
	KAYNAKLAR	272
	ÖZGEÇMİŞ	304

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1 Antibakteriyel aktivite/direnç mekanizmalarının temsili görünümü	2
Şekil 1.2 Gram (-) bakterilerin hücre duvar yapısı	3
Şekil 1.3 <i>E. coli</i> 'nin zarfından ince kesitli bir TEM örneği	4
Şekil 1.4 Gram (+) bakterilerin hücre duvar yapısı	4
Şekil 1.5 <i>Bacillus subtilis</i> hücre zarfı kriyo-elektron mikroskobu görünümü	5
Şekil 1.6 Mikobakterilerin membran yapısı	5
Şekil 1.7 Kriyo-elektron mikroskobu mikobakteri membran yapısı	6
Şekil 1.8 Beş temel efflux pompası süper aileleri	8
Şekil 1.9 ABC süper ailesi	8
Şekil 1.10 ABC taşıyıcısının mekanizma örneği	9
Şekil 1.11 MATE süper ailesi şematik görünüm	11
Şekil 1.12 MATE taşıyıcısının mekanizma örneği	11
Şekil 1.13 MFS süper ailesi şematik görünüm	13
Şekil 1.14 MFS taşıyıcısının mekanizma örneği	13
Şekil 1.15 RND süper ailesi şematik görünüm	15
Şekil 1.16 RND taşıyıcısının mekanizma örneği	15
Şekil 1.17 SMR süper ailesi şematik görünüm	16
Şekil 1.18 Öngörülen PACE ailesi transmembran topolojisi	17
Şekil 1.19 Verapamil yapısı	26
Şekil 1.20 Fenotiyazin yapısı	27
Şekil 1.21 CCCP yapısı	29
Şekil 1.22 DNP yapısı	29
Şekil 1.23 PAβN yapısı	30
Şekil 1.24 INF271 yapısı	31
Şekil 1.25 INF55 yapısı	31
Şekil 1.26 Paroksetin yapısı	32
Şekil 1.27 Omeprazol yapısı	32
Şekil 1.28 Birikodar (VX-710) yapısı	33
Şekil 1.29 Timkodar (VX-853) yapısı	34
Şekil 1.30 NMP yapısı	35
Şekil 1.31 Rezerpin yapısı	36
Şekil 1.32 Piperin yapısı	37
Şekil 1.33 Berberin yapısı	37
Şekil 1.34 Kalkonun yapısı	38
Şekil 1.35 İzoflavonun yapısı	39
Şekil 1.36 Orizabin XIX	39
Şekil 1.37 Epikateşin galat yapısı	40
Şekil 1.38 Karnosol yapısı	41
Şekil 1.39 Oksitlenmiş geraniogeraniol diterpen yapısı	42
Şekil 1.40 Baicalein yapısı	42
Şekil 1.41 Geraniol yapısı	43
Şekil 1.42 Kurkumin yapısı	44
Şekil 1.43 Farnesol yapısı	45
Şekil 1.44 Kumarinden bir bileşen	45

Şekil 1.45 Galbanik asit yapısı.....	46
Şekil 1.46 Chrysoplenetin yapısı	46
Şekil 1.47 Tilirosit yapısı	47
Şekil 1.48 Ferruginol yapısı	47
Şekil 1.49 N- <i>trans</i> -feruloil4'-O-metildopamin yapısı	48
Şekil 1.50 2,6-dimetil-4-fenil-piridin-3,5-dikarboksilik asit dietil ester yapısı	49
Şekil 1.51 Polyacylated neohesperidosides yapısı	49
Şekil 1.52 Kuersetin yapısı	50
Şekil 1.53 Tetrandrine yapısı	51
Şekil 1.54 Kapsaisin yapısı	52
Şekil 1.55 Resveratrol yapısı.....	52
Şekil 1.56 Ursolik asit yapısı	53
Şekil 1.57 Balsaminagenin B yapısı.....	53
Şekil 1.58 Linoeik asit yapısı	54
Şekil 1.59 Lanatozid C yapısı	55
Şekil 1.60 α -pinene	55
Şekil 1.61 Teobromin yapısı	56
Şekil 1.62 Konesinin yapısı	56
Şekil 1.63 Chanoclavine yapısı	57
Şekil 1.64 EA-371 α yapısı	60
Şekil 1.65 Milbemisın yapısı	61
Şekil 1.66 Anahtar kilit ve uyarılmış uyum modeli	61
Şekil 1.67 Moleküler docking prosesi.....	62
Şekil 3.1 Çalkalayıcı ve ekstraktlar.....	76
Şekil 3.2 Filtre kâğıdında ekstrakt süzme işlemi	77
Şekil 3.3 Ekstrakt buharlaştırma işlemi	77
Şekil 3.4 Ekstraktların buharlaşma sonrası görünümü.....	78
Şekil 3.5 <i>Phellinus hartigii</i> ekstraktları için MİK belirleme.....	79
Şekil 3.6 <i>Fomes fomentarius</i> ekstraktları için MİK belirleme	79
Şekil 3.7 Cartwheel yöntemi	80
Şekil 3.8 Antibiyotik diski + MDR suş + ekstrakt uygulaması	81
Şekil 3.9 FTIR çalışması	83
Şekil 4.1 MİK örneği.....	85
Şekil 4.2 <i>F. fomentarius</i> aseton ekstraktı MİK çalışması	85
Şekil 4.3 <i>F. fomentarius</i> etil asetat ekstraktı MİK çalışması	86
Şekil 4.4 <i>F. fomentarius</i> metanol ekstraktı MİK çalışması.....	86
Şekil 4.5 <i>P. hartigii</i> metanol ekstraktı MİK çalışması	86
Şekil 4.6 <i>P. hartigii</i> etil asetat ekstraktı MİK çalışması	87
Şekil 4.7 <i>P. hartigii</i> aseton ekstraktı MİK çalışması	87
Şekil 4.8 <i>Fomes fomentarius</i> etil asetat	91
Şekil 4.9 <i>Fomes fomentarius</i> aseton	91
Şekil 4.10 <i>Fomes fomentarius</i> metanol.....	91
Şekil 4.11 <i>Phellinus hartigii</i> etil asetat	91
Şekil 4.12 <i>Phellinus hartigii</i> aseton	92
Şekil 4.13 <i>Phellinus hartigii</i> metanol	92
Şekil 4.14 Antibiyotik diskleri ekstrakt uygulaması inhibisyonu	97
Şekil 4.15 <i>E. coli</i> #3 + ATM vs. <i>E. coli</i> #3 + ATM + FFA FTIR.....	100
Şekil 4.16 <i>E. coli</i> #7 + TZP vs. <i>E. coli</i> #7 + TZP+ FFA FTIR	101
Şekil 4.17 <i>E. coli</i> #10 + ATM vs. <i>E. coli</i> #10 + ATM+ FFA FTIR.....	102

Şekil 4.18 <i>E. coli</i> #3 + ATM vs. <i>E. coli</i> #3 + ATM + FFM FTIR.....	103
Şekil 4.19 <i>E. coli</i> #8 + AMC vs. <i>E. coli</i> #8 + AMC + FFM FTIR	104
Şekil 4.20 <i>E. coli</i> #8 + TZP vs. <i>E. coli</i> #8 + TZP + FFM FTIR	105
Şekil 4.21 <i>E. coli</i> #9 + AMC vs. <i>E. coli</i> #9 + AMC + FFM FTIR	106
Şekil 4.22 <i>E. coli</i> #8 + AMC vs. <i>E. coli</i> #8 + AMC + PHM FTIR.....	107
Şekil 4.23 <i>E. coli</i> #8 + AMC vs. <i>E. coli</i> #8 + AMC + FFEA FTIR.....	108
Şekil 4.24 <i>E. coli</i> #8 + TZP vs. <i>E. coli</i> #8 + PHA FTIR.....	109
Şekil 4.25 <i>E. coli</i> #8 + TZP vs. <i>E. coli</i> #8 + TZP + FFA FTIR.....	110
Şekil 4.26 1OYE proteini 1-Hexadecanol ligand uyumu.....	124
Şekil 4.27 1OYE proteini 1-Hexadecanol ligand uyumu 3D görünüm	125
Şekil 4.28 1OYE proteini 1-Hexadecanol ligand uyumu 2D görünüm	125
Şekil 4.29 1OYE proteini 2-Methylhexacosane ligand uyumu	126
Şekil 4.30 1OYE proteini 2-Methylhexacosane ligand uyumu 3D görünüm	126
Şekil 4.31 1OYE proteini 2-Methylhexacosane ligand uyumu 2D görünüm	127
Şekil 4.32 1OYE proteini diacetone ligand uyumu	127
Şekil 4.33 1OYE proteini diacetone ligand uyumu 3D görünüm	128
Şekil 4.34 1OYE proteini diacetone ligand uyumu 2D görünüm	128
Şekil 4.35 1OYE proteini docosane ligand uyumu.....	129
Şekil 4.36 1OYE proteini docosane ligand uyumu 3D görünüm.....	129
Şekil 4.37 1OYE proteini docosane ligand uyumu 2D görünüm.....	130
Şekil 4.38 1OYE proteini eicosane ligand uyumu	130
Şekil 4.39 1OYE proteini eicosane ligand uyumu 3D görünüm.....	131
Şekil 4.40 1OYE proteini eicosane ligand uyumu 2D görünüm.....	131
Şekil 4.41 1OYE proteini hexacontane ligand uyumu.....	132
Şekil 4.42 1OYE proteini hexacontane ligand uyumu 3D görünüm	132
Şekil 4.43 1OYE proteini hexacontane ligand uyumu 2D görünüm	133
Şekil 4.44 1OYE proteini nonacosane ligand uyumu	133
Şekil 4.45 1OYE proteini nonacosane ligand uyumu 3D görünüm.....	134
Şekil 4.46 1OYE proteini nonacosane ligand uyumu 2D görünüm.....	134
Şekil 4.47 1OYE proteini nonadecane ligand uyumu.....	135
Şekil 4.48 1OYE proteini nonadecane ligand uyumu 3D görünüm.....	135
Şekil 4.49 1OYE proteini nonadecane ligand uyumu 2D görünüm.....	136
Şekil 4.50 1OYE proteini octacosane ligand uyumu	136
Şekil 4.51 1OYE proteini octacosane ligand uyumu 3D görünüm.....	137
Şekil 4.52 1OYE proteini octacosane ligand uyumu 2D görünüm.....	137
Şekil 4.53 1T9U proteini 1-hexadecanol ligand uyumu	138
Şekil 4.54 1T9U proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 3D görünüm	138
Şekil 4.55 1T9U proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 2D görünüm	139
Şekil 4.56 1T9U proteini diacetone ligand uyumu	139
Şekil 4.57 1T9U proteini diacetone ligand uyumu 3D görünüm	140
Şekil 4.58 1T9U proteini diacetone ligand uyumu 2D görünüm	140
Şekil 4.59 1T9U proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu.....	141
Şekil 4.60 1T9U proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 3D görünüm	141
Şekil 4.61 1T9U proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 2D görünüm	142
Şekil 4.62 1T9U proteini docosane ligand uyumu.....	142
Şekil 4.63 1T9U proteini docosane ligand uyumu 3D görünüm	143
Şekil 4.64 1T9U proteini docosane ligand uyumu 2D görünüm	143
Şekil 4.65 1T9U proteini eicosane ligand uyumu.....	144
Şekil 4.66 1T9U proteini eicosane ligand uyumu 3D görünüm.....	144

Şekil 4.67 1T9U proteini eicosane ligand uyumu 2D görünüm.....	145
Şekil 4.68 1T9U proteini hexacontane ligand uyumu.....	145
Şekil 4.69 1T9U proteini hexacontane ligand uyumu 3D görünüm	146
Şekil 4.70 1T9U proteini hexacontane ligand uyumu 2D görünüm	146
Şekil 4.71 1T9U proteini nonacosane ligand uyumu	147
Şekil 4.72 1T9U proteini nonacosane ligand uyumu 3D görünüm.....	147
Şekil 4.73 1T9U proteini nonacosane ligand uyumu 2D görünüm.....	148
Şekil 4.74 1T9U proteini nonadecane ligand uyumu.....	148
Şekil 4.75 1T9U proteini nonadecane ligand uyumu 3D görünüm	149
Şekil 4.76 1T9U proteini nonadecane ligand uyumu 2D görünüm	149
Şekil 4.77 1T9U proteini octacosane ligand uyumu	150
Şekil 4.78 1T9U proteini octacosane ligand uyumu 3D görünüm.....	150
Şekil 4.79 1T9U proteini octacosane ligand uyumu 2D görünüm.....	151
Şekil 4.80 1T9V proteini 1-hexadecanol ligand uyumu	151
Şekil 4.81 1T9V proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 3D görünüm.....	152
Şekil 4.82 1T9V proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 2D görünüm.....	152
Şekil 4.83 1T9V proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu.....	153
Şekil 4.84 1T9V proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 3D görünüm	153
Şekil 4.85 1T9V proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 2D görünüm	154
Şekil 4.86 1T9V proteini diacetone ligand uyumu	154
Şekil 4.87 1T9V proteini diacetone ligand uyumu 3D görünüm	155
Şekil 4.88 1T9V proteini diacetone ligand uyumu 2D görünüm	155
Şekil 4.89 1T9V proteini eicosane ligand uyumu.....	156
Şekil 4.90 1T9V proteini eicosane ligand uyumu 3D görünüm.....	156
Şekil 4.91 1T9V proteini eicosane ligand uyumu 3D görünüm.....	157
Şekil 4.92 1T9V proteini docosane ligand uyumu.....	157
Şekil 4.93 1T9V proteini docosane ligand uyumu 3D görünüm	158
Şekil 4.94 1T9V proteini docosane ligand uyumu 2D görünüm	158
Şekil 4.95 1T9V proteini hexacontane ligand uyumu.....	159
Şekil 4.96 1T9V proteini hexacontane ligand uyumu 3D görünüm	159
Şekil 4.97 1T9V proteini hexacontane ligand uyumu 2D görünüm	160
Şekil 4.98 1T9V proteini nonacosane ligand uyumu	160
Şekil 4.99 1T9V proteini nonacosane ligand uyumu 3D görünüm.....	161
Şekil 4.100 1T9V proteini nonacosane ligand uyumu 2D görünüm.....	161
Şekil 4.101 1T9V proteini nonadecane ligand uyumu.....	162
Şekil 4.102 1T9V proteini nonadecane ligand uyumu 3D görünüm	162
Şekil 4.103 1T9V proteini nonadecane ligand uyumu 2D görünüm	163
Şekil 4.104 1T9V proteini octacosane ligand uyumu	163
Şekil 4.105 1T9V proteini octacosane ligand uyumu 3D görünüm.....	164
Şekil 4.106 1T9V proteini octacosane ligand uyumu 2D görünüm.....	164
Şekil 4.107 1T9X proteini 1-hexadecanol ligand uyumu	165
Şekil 4.108 1T9X proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 3D görünüm.....	165
Şekil 4.109 1T9X proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 2D görünüm.....	166
Şekil 4.110 1T9X proteini docosane ligand uyumu.....	166
Şekil 4.111 1T9X proteini docosane ligand uyumu 3D görünüm	167
Şekil 4.112 1T9X proteini docosane ligand uyumu 2D görünüm	167
Şekil 4.113 1T9X proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu.....	168
Şekil 4.114 1T9X proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 3D görünüm	168
Şekil 4.115 1T9X proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 2D görünüm	169

Şekil 4.116 1T9X proteini eicosane ligand uyumu	169
Şekil 4.117 1T9X proteini eicosane ligand uyumu 3D görünüm.....	170
Şekil 4.118 1T9X proteini eicosane ligand uyumu 2D görünüm.....	170
Şekil 4.119 1T9X proteini hexacontane ligand uyumu.....	171
Şekil 4.120 1T9X proteini hexacontane ligand uyumu 3D görünüm	171
Şekil 4.121 1T9X proteini hexacontane ligand uyumu 2D görünüm	172
Şekil 4.122 1T9X proteini nonacosane ligand uyumu	172
Şekil 4.123 1T9X proteini nonacosane ligand uyumu 3D görünüm.....	173
Şekil 4.124 1T9X proteini nonacosane ligand uyumu 2D görünüm.....	173
Şekil 4.125 1T9X proteini nonadecane ligand uyumu	174
Şekil 4.126 1T9X proteini nonadecane ligand uyumu 3D görünüm	174
Şekil 4.127 1T9X proteini nonadecane ligand uyumu 2D görünüm	175
Şekil 4.128 1T9X proteini octacosane ligand uyumu	175
Şekil 4.129 1T9X proteini octacosane ligand uyumu 3D görünüm.....	176
Şekil 4.130 1T9X proteini octacosane ligand uyumu 2D görünüm.....	176
Şekil 4.131 1T9X proteini diacetone ligand uyumu	177
Şekil 4.132 1T9X proteini diacetone ligand uyumu 3D görünüm	177
Şekil 4.133 1T9X proteini diacetone ligand uyumu 2D görünüm	178
Şekil 4.134 1T9Y proteini 1-hexadecanol ligand uyumu	178
Şekil 4.135 1T9Y proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 3D görünüm	179
Şekil 4.136 1T9Y proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 2D görünüm	179
Şekil 4.137 1T9Y proteini docosane ligand uyumu.....	180
Şekil 4.138 1T9Y proteini docosane ligand uyumu 3D görünüm	180
Şekil 4.139 1T9Y proteini docosane ligand uyumu 2D görünüm	181
Şekil 4.140 1T9Y proteini 2-methylhexacontane ligand uyumu	181
Şekil 4.141 1T9Y proteini 2-methylhexacontane ligand uyumu 3D görünüm.....	182
Şekil 4.142 1T9Y proteini 2-methylhexacontane ligand uyumu 2D görünüm.....	182
Şekil 4.143 1T9Y proteini eicosane ligand uyumu	183
Şekil 4.144 1T9Y proteini eicosane ligand uyumu 3D görünüm.....	183
Şekil 4.145 1T9Y proteini eicosane ligand uyumu 2D görünüm.....	184
Şekil 4.146 1T9Y proteini hexacontane ligand uyumu.....	184
Şekil 4.147 1T9Y proteini hexacontane ligand uyumu 3D görünüm	185
Şekil 4.148 1T9Y proteini hexacontane ligand uyumu 2D görünüm	185
Şekil 4.149 1T9Y proteini nonacosane ligand uyumu	185
Şekil 4.150 1T9Y proteini nonacosane ligand uyumu 3D görünüm.....	186
Şekil 4.151 1T9Y proteini nonacosane ligand uyumu 2D görünüm.....	186
Şekil 4.152 1T9Y proteini nonadecane ligand uyumu	187
Şekil 4.153 1T9Y proteini nonadecane ligand uyumu 3D görünüm	187
Şekil 4.154 1T9Y proteini nonadecane ligand uyumu 2D görünüm	188
Şekil 4.155 1T9Y proteini octacosane ligand uyumu	188
Şekil 4.156 1T9Y proteini octacosane ligand uyumu 3D görünüm.....	189
Şekil 4.157 1T9Y proteini octacosane ligand uyumu 2D görünüm.....	189
Şekil 4.158 1T9Y proteini diacetone ligand uyumu	190
Şekil 4.159 1T9Y proteini diacetone ligand uyumu 3D görünüm	190
Şekil 4.160 1T9Y proteini diacetone ligand uyumu 2D görünüm	191
Şekil 4.161 2W1B proteini 1-hexadecanol ligand uyumu	191
Şekil 4.162 2W1B proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 3D görünüm.....	192
Şekil 4.163 2W1B proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 2D görünüm.....	192
Şekil 4.164 2W1B proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu.....	193

Şekil 4.165 2W1B proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 3D görünüm	193
Şekil 4.166 2W1B proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 2D görünüm	194
Şekil 4.167 2W1B proteini diacetone ligand uyumu	194
Şekil 4.168 2W1B proteini diacetone ligand uyumu 3D görünüm	195
Şekil 4.169 2W1B proteini diacetone ligand uyumu 2D görünüm	195
Şekil 4.170 2W1B proteini docosane ligand uyumu	196
Şekil 4.171 2W1B proteini docosane ligand uyumu 3D görünüm	196
Şekil 4.172 2W1B proteini docosane ligand uyumu 2D görünüm	197
Şekil 4.173 2W1B proteini eicosane ligand uyumu	197
Şekil 4.174 2W1B proteini eicosane ligand uyumu 3D görünüm	198
Şekil 4.175 2W1B proteini eicosane ligand uyumu 2D görünüm	198
Şekil 4.176 2W1B proteini hexacontane ligand uyumu	199
Şekil 4.177 2W1B proteini hexacontane ligand uyumu 3D görünüm	199
Şekil 4.178 2W1B proteini hexacontane ligand uyumu 2D görünüm	200
Şekil 4.179 2W1B proteini nonacosane ligand uyumu	200
Şekil 4.180 2W1B proteini nonacosane ligand uyumu 3D görünüm	201
Şekil 4.181 2W1B proteini nonacosane ligand uyumu 2D görünüm	201
Şekil 4.182 2W1B proteini nonadecane ligand uyumu	202
Şekil 4.183 2W1B proteini nonadecane ligand uyumu 3D görünüm	202
Şekil 4.184 2W1B proteini nonadecane ligand uyumu 2D görünüm	203
Şekil 4.185 2W1B proteini octacosane ligand uyumu	203
Şekil 4.186 2W1B proteini octacosane ligand uyumu 3D görünüm	204
Şekil 4.187 2W1B proteini octacosane ligand uyumu 2D görünüm	204
Şekil 4.188 3W9H proteini eicosane ligand uyumu	205
Şekil 4.189 3W9H proteini eicosane ligand uyumu 3D görünüm	205
Şekil 4.190 3W9H proteini eicosane ligand uyumu 2D görünüm	206
Şekil 4.191 3W9H proteini diacetone ligand uyumu	206
Şekil 4.192 3W9H proteini diacetone ligand uyumu 3D görünüm	207
Şekil 4.193 3W9H proteini diacetone ligand uyumu 2D görünüm	207
Şekil 4.194 3W9H proteini docosane ligand uyumu	208
Şekil 4.195 3W9H proteini docosane ligand uyumu 3D görünüm	208
Şekil 4.196 3W9H proteini docosane ligand uyumu 2D görünüm	209
Şekil 4.197 3W9H proteini hexacontane ligand uyumu	209
Şekil 4.198 3W9H proteini hexacontane ligand uyumu 3D görünüm	210
Şekil 4.199 3W9H proteini hexacontane ligand uyumu 2D görünüm	210
Şekil 4.200 3W9H proteini 1-hexadecanol ligand uyumu	211
Şekil 4.201 3W9H proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 3D görünüm	211
Şekil 4.202 3W9H proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 2D görünüm	212
Şekil 4.203 3W9H proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu	212
Şekil 4.204 3W9H proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 3D görünüm	213
Şekil 4.205 3W9H proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 2D görünüm	213
Şekil 4.206 3W9H proteini nonacosane ligand uyumu	214
Şekil 4.207 3W9H proteini nonacosane ligand uyumu 3D görünüm	214
Şekil 4.208 3W9H proteini nonacosane ligand uyumu 2D görünüm	215
Şekil 4.209 3W9H proteini nonadecane ligand uyumu	215
Şekil 4.210 3W9H proteini nonadecane ligand uyumu 3D görünüm	216
Şekil 4.211 3W9H proteini nonadecane ligand uyumu 2D görünüm	216
Şekil 4.212 3W9H proteini octacosane ligand uyumu	217
Şekil 4.213 3W9H proteini octacosane ligand uyumu 3D görünüm	217

Şekil 4.214 3W9H proteini octacosane ligand uyumu 2D görünüm	218
Şekil 4.215 4DX5 proteini 1-hexadecanol ligand uyumu	218
Şekil 4.216 4DX5 proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 3D görünüm.....	219
Şekil 4.217 4DX5 proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 2D görünüm.....	219
Şekil 4.218 4DX5 proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu	220
Şekil 4.219 4DX5 proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 3D görünüm	220
Şekil 4.220 4DX5 proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 2D görünüm	221
Şekil 4.221 4DX5 proteini diacetone ligand uyumu	221
Şekil 4.222 4DX5 proteini diacetone ligand uyumu 3D görünüm.....	222
Şekil 4.223 4DX5 proteini diacetone ligand uyumu 2D görünüm.....	222
Şekil 4.224 4DX5 proteini docosane ligand uyumu	223
Şekil 4.225 4DX5 proteini docosane ligand uyumu 3D görünüm	223
Şekil 4.226 4DX5 proteini docosane ligand uyumu 2D görünüm	224
Şekil 4.227 4DX5 proteini eicosane ligand uyumu	224
Şekil 4.228 4DX5 proteini eicosane ligand uyumu 3D görünüm	225
Şekil 4.229 4DX5 proteini eicosane ligand uyumu 2D görünüm	225
Şekil 4.230 4DX5 proteini hexacontane ligand uyumu	226
Şekil 4.231 4DX5 proteini hexacontane ligand uyumu 3D görünüm.....	226
Şekil 4.232 4DX5 proteini hexacontane ligand uyumu 2D görünüm.....	227
Şekil 4.233 4DX5 proteini nonacosane ligand uyumu	227
Şekil 4.234 4DX5 proteini nonacosane ligand uyumu 3D görünüm	228
Şekil 4.235 4DX5 proteini nonacosane ligand uyumu 2D görünüm	228
Şekil 4.236 4DX5 proteini nonadecane ligand uyumu	229
Şekil 4.237 4DX5 proteini nonadecane ligand uyumu 3D görünüm	229
Şekil 4.238 4DX5 proteini nonadecane ligand uyumu 2D görünüm.....	230
Şekil 4.239 4DX5 proteini octacosane ligand uyumu.....	230
Şekil 4.240 4DX5 proteini octacosane ligand uyumu 3D görünüm	231
Şekil 4.241 4DX5 proteini octacosane ligand uyumu 2D görünüm	231
Şekil 4.242 Bileşenlerin fizikokimyasal özellikleri ve ilaca benzerlikleri.....	240

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1.1 Protein süper ailelerine ait genel özetleme tablosu.....	18
Tablo 1.2 G (-) RND süper ailesine ait çoklu ilaç pompa sistemleri	20
Tablo 1.3 G (-) RND süper ailesine üye olmayan ilaçların protein tipleri.....	24
Tablo 1.4 Spektral pik aralıkları.....	64
Tablo 3.1 Kullanılan çözücülerin polarite indeksi ve kaynama noktası	75
Tablo 3.2 Kullanılan mantarların tartımı	76
Tablo 3.3 Suşların direnç profilleri	81
Tablo 4.1 <i>F. fomentarius</i> etil asetat ekstraktı MİK değerleri	88
Tablo 4.2 <i>F. fomentarius</i> metanol ekstraktı MİK değerleri	88
Tablo 4.3 <i>F. fomentarius</i> aseton ekstraktı MİK değerleri.....	89
Tablo 4.4 <i>P. hartigii</i> etil asetat ekstraktı MİK değerleri	89
Tablo 4.5 <i>P. hartigii</i> metanol ekstraktı MİK değerleri	89
Tablo 4.6 <i>P. hartigii</i> aseton ekstraktı MİK değerleri	90
Tablo 4.7 <i>Fomes fomentarius</i> etil asetat $\geq$ %5 GC/MS verileri.....	92
Tablo 4.8 <i>Fomes fomentarius</i> aseton $\geq$ %5 GC/MS verileri.....	92
Tablo 4.9 <i>Fomes fomentarius</i> metanol $\geq$ %5 GC/MS verileri	93
Tablo 4.10 <i>Phellinus hartigii</i> etil asetat $\geq$ %5 GC/MS verileri.....	93
Tablo 4.11 <i>Phellinus hartigii</i> aseton $\geq$ %5 GC/MS verileri.....	93
Tablo 4.12 <i>Phellinus hartigii</i> metanol $\geq$ %5 GC/MS verileri.....	93
Tablo 4.13 <i>Fomes fomentarius</i> etil asetat tüm GC/MS sonuçları	93
Tablo 4.14 <i>Fomes fomentarius</i> aseton tüm GC/MS sonuçları	94
Tablo 4.15 <i>Fomes fomentarius</i> metanol tüm GC/MS sonuçları	95
Tablo 4.16 <i>Phellinus hartigii</i> etil asetat tüm GC/MS sonuçları.....	95
Tablo 4.17 <i>Phellinus hartigii</i> aseton tüm GC/MS sonuçları.....	96
Tablo 4.18 <i>Phellinus hartigii</i> metanol tüm GC/MS sonuçları	96
Tablo 4.19 Suşların direnç profilleri	97
Tablo 4.20 <i>E. coli</i> + ekstrakt etkisi geri kazanılan antibiyotik listesi	98
Tablo 4.21 <i>E. coli</i> + ekstrakt etkisi geri kazanılan	98
Tablo 4.22 <i>A. baumannii</i> + ekstrakt etkisi geri kazanılan antibiyotik listesi.....	98
Tablo 4.23 En çok etkisi görülen ekstraktlar	99
Tablo 4.24 <i>E.coli</i> 3 ATM vs <i>E.coli</i> 3 ATM FFA lipid bölgesi.....	111
Tablo 4.25 <i>E.coli</i> 3 ATM vs <i>E.coli</i> 3 ATM FFA protein bölgesi.....	111
Tablo 4.26 <i>E.coli</i> 3 ATM vs <i>E.coli</i> 3 ATM FFA nükleik asit bölgesi.....	111
Tablo 4.27 <i>E.coli</i> 3 ATM vs <i>E.coli</i> 3 ATM FFA parmak izi bölgesi	112
Tablo 4.28 <i>E.coli</i> 3 ATM vs <i>E.coli</i> 3 ATM FFM lipid bölgesi	112
Tablo 4.29 <i>E.coli</i> 3 ATM vs <i>E.coli</i> 3 ATM FFM bölgesi.....	112
Tablo 4.30 <i>E.coli</i> 3 ATM vs <i>E.coli</i> 3 ATM FFM nükleik asit bölgesi	112
Tablo 4.31 <i>E.coli</i> 3 ATM vs <i>E.coli</i> 3 ATM FFM parmak izi bölgesi.....	113
Tablo 4.32 <i>E.coli</i> 7 TZP vs <i>E.coli</i> 7 TZP FFA lipid bölgesi	113
Tablo 4.33 <i>E.coli</i> 7 TZP vs <i>E.coli</i> 7 TZP FFA protein bölgesi	113
Tablo 4.34 <i>E.coli</i> 7 TZP vs <i>E.coli</i> 7 TZP FFA nükleik asit bölgesi	114
Tablo 4.35 <i>E.coli</i> 7 TZP vs <i>E.coli</i> 7 TZP FFA parmak izi bölgesi.....	114
Tablo 4.36 <i>E.coli</i> 8 AMC vs <i>E.coli</i> 8 AMC FFM lipid bölgesi.....	115
Tablo 4.37 <i>E.coli</i> 8 AMC vs <i>E.coli</i> 8 AMC FFM protein bölgesi.....	115

Tablo 4.38 <i>E.coli</i> 8 AMC vs <i>E.coli</i> 8 AMC FFM nükleik asit bölgesi.....	115
Tablo 4.39 <i>E. coli</i> 8 AMC vs <i>E.coli</i> 8 AMC PHM nükleik asit bölgesi.....	116
Tablo 4.40 <i>E.coli</i> 8 AMC vs <i>E.coli</i> 8 AMC PHM lipid bölgesi	116
Tablo 4.41 <i>E.coli</i> 8 AMC vs <i>E.coli</i> 8 AMC PHM protein bölgesi	116
Tablo 4.42 <i>E.coli</i> 8 AMC vs <i>E.coli</i> 8 AMC PHM nükleik asit bölgesi.....	117
Tablo 4.43 <i>E.coli</i> 8 AMC vs <i>E.coli</i> 8 AMC PHM parmak izi bölgesi	117
Tablo 4.44 <i>E.coli</i> 8 TZP vs <i>E.coli</i> 8 TZP FFM lipid bölgesi.....	117
Tablo 4.45 <i>E.coli</i> 8 TZP vs <i>E.coli</i> 8 TZP FFM protein bölgesi.....	118
Tablo 4.46 <i>E.coli</i> 8 TZP vs <i>E.coli</i> 8 TZP FFM nükleik asit bölgesi.....	118
Tablo 4.47 <i>E.coli</i> 8 AMC vs <i>E.coli</i> 8 AMC FFM parmak izi bölgesi	119
Tablo 4.48 <i>E.coli</i> 9 AMC vs <i>E.coli</i> 9 AMC FFM lipid bölgesi.....	119
Tablo 4.49 <i>E.coli</i> 9 AMC vs <i>E.coli</i> 9 AMC FFM protein bölgesi.....	119
Tablo 4.50 <i>E.coli</i> 9 AMC vs <i>E.coli</i> 9 AMC FFM nükleik asit bölgesi.....	120
Tablo 4.51 <i>E.coli</i> 9 AMC vs <i>E.coli</i> 9 AMC FFM parmak izi bölgesi	120
Tablo 4.52 <i>E.coli</i> 10 ATM vs <i>E.coli</i> 10 ATM FFA lipid bölgesi.....	120
Tablo 4.53 <i>E.coli</i> 10 ATM vs <i>E.coli</i> 10 ATM FFA protein bölgesi.....	121
Tablo 4.54 <i>E.coli</i> 10 ATM vs <i>E.coli</i> 10 ATM FFA nükleik asit bölgesi.....	121
Tablo 4.55 <i>E.coli</i> 10 AMC vs <i>E.coli</i> 10 ATM FFA parmak izi bölgesi	122
Tablo 4.56 Moleküler docking protein-ligand uyumu bağlanma enerjileri	232
Tablo 4.57 Bileşenlerin fizikokimyasal ve ilaca benzerlik özellikleri	239
Tablo 5.1 Toksisite kategorileri	268

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa

Grafik 4.1 <i>E. coli</i> #3 + ATM vs. <i>E. coli</i> #3 + ATM + FFA PCA	100
Grafik 4.2 <i>E. coli</i> #7 + TZP vs. <i>E. coli</i> #7 + TZP + FFA PCA.....	101
Grafik 4.3 <i>E. coli</i> #10 + ATM vs. <i>E. coli</i> #10 + ATM + FFA PCA	102
Grafik 4.4 <i>E. coli</i> #3 + ATM vs. <i>E. coli</i> #3 + ATM + FFM PCA.....	103
Grafik 4.5 <i>E. coli</i> #8 + AMC vs. <i>E. coli</i> #8 + AMC + FFM PCA	104
Grafik 4.6 <i>E. coli</i> #8 + TZP vs. <i>E. coli</i> #8 + TZP + FFM PCA	105
Grafik 4.7 <i>E. coli</i> #9 + AMC vs. <i>E. coli</i> #9 + AMC + FFM PCA	106
Grafik 4.8 <i>E. coli</i> #8 + AMC vs. <i>E. coli</i> #8 + AMC + PHM PCA	107
Grafik 4.9 <i>E. coli</i> #8 + AMC vs. <i>E. coli</i> #8 + AMC + FFEA PCA.....	108
Grafik 4.10 <i>E. coli</i> #8 + TZP vs. <i>E. coli</i> #8 + PHA PCA	109
Grafik 4.11 <i>E. coli</i> #8 + TZP vs. <i>E. coli</i> #8 + TZP + FFA PCA.....	110
Grafik 4.12 TolC-AcrB FF aseton MST grafiği	123
Grafik 4.13 TolC-AcrB PH metanol MST grafiği	123

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

μL	: Mikrolitre
μg	: Mikrogram
μm	: Mikrometre
%	: Yüzde
β	: Beta
$^{\circ}\text{C}$	: Celcius
δ	: Sigma
gr	: Gram
mg/L	: Miligram/Litre
mg/mL	: Miligram/Mililitre
mg/kg	: Miligram/Kilogram
mL	: Mililitre
ν	: Vibration

Kısaltmalar

ABC	: ATP Binding Cassette
<i>A. baumannii</i>	: <i>Acitenobacter baumannii</i>
ADMET	: Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity
AMC	: Amosisilin-Klavulanat
ATCC	: American Type Cell Culture
ATM	: Aztreonam
ATP	: Adenozin Trifosfat
CCCP	: Karbonil Siyanür <i>m</i> -Klorofenil Hidrazon
CAZ	: Sefksim
CRO	: Seftriakson
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
EtBr	: Etidyum Bromür
EPI	: Efflux Pompası İnhibitörü
<i>F. fomentarius</i>	: <i>Fomes fomentarius</i>
FFA	: <i>Fomes fomentarius</i> Aseton
FFM	: <i>Fomes fomentarius</i> Metanol
FFEA	: <i>Fomes fomentarius</i> Etil Asetat
FTIR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
G (-)	: Gram Negatif
G (+)	: Gram Pozitif
GC/MS	: Gaz Kromatografisi / Kütle Spektrometresi
hERG	: human Ether-a-go-go-Related Gene
<i>K. pneumoniae</i>	: <i>Klebsiella pneumoniae</i>
MATE	: Multidrug And Toxin Extrusion
MDR	: Multidrug Resistance
MFS	: Membran Facilitator Superfamily
MİK	: Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
MRSA	: Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
PAβN	: Fenil Arjinin Beta Naftilamid
<i>P. aeruginosa</i>	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. hartigii</i>	: <i>Phellinus hartigii</i>
PHA	: <i>Phellinus hartigii</i> Aseton
PHM	: <i>Phellinus hartigii</i> Metanol
PHEA	: <i>Phellinus hartigii</i> Etil Asetat
<i>P. mirabilis</i>	: <i>Proteus mirabilis</i>
RND	: Resistance-Nodulation-Cell Division
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
SMR	: Small Multidrug Resistance
TZP	: Piperasillin-Tazobaktam
UV	: Ultraviyole

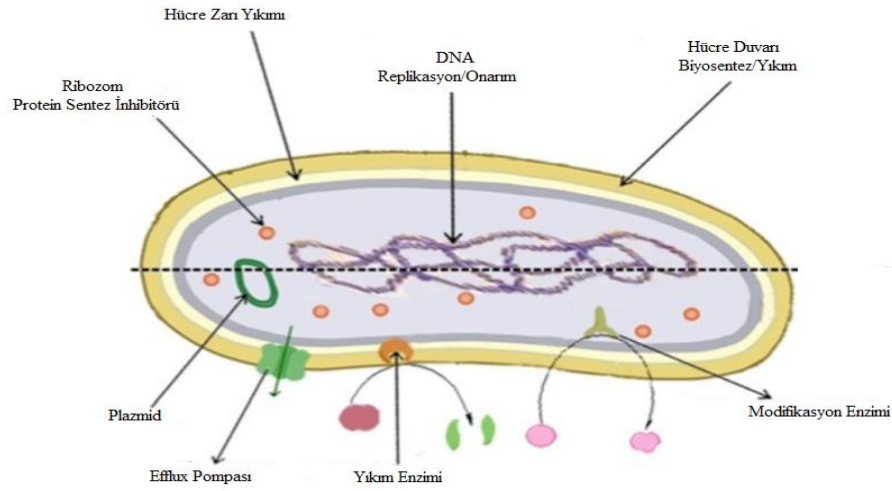
1. GİRİŞ

Antibiyotik direnci, günümüzün en yaygın sağlık problemlerinden biri olarak hızla ivme kazanmaya devam etmektedir. Bu durumun üzerine, bir de çoklu ilaç direnci, yani birden fazla ilaca karşı kazanılan direnç, eklenince hastalıkların tedavi süreçlerini daha da zorlaştırmakta ve geciktirmektedir. Bu sorunu ortadan kaldırmaya yönelik bilimsel çalışmalar dünya genelinde devam etmektedir (Yüce, 2001).

Bakteriyel enfeksiyon hastalıklarında direnç mekanizmaları oldukça çeşitlidir. Bakterinin sahip olduğu bu direnç mekanizmaları, kendisini koruma ve yaşama güdüsü sebebiyle gittikçe kuvvetli bir direnç oluşumunu tetiklemektedir. Bunun en belirgin sebeplerden biri olarak gösterilen durum ise hiç şüphesiz, geçmişte kullanılan antibiyotiklerdir. Gereksiz yere kullanılan antibiyotığın, bakterinin kendisini koruma ve yaşama içgüdüğü direnç mekanizmalarını tetiklediği yadsınılamaz bir gerçektir. Neyse ki zaman içerisinde, antibiyotik kullanım bilinci gelişmeye başlamış, gereksiz antibiyotik kullanımı mümkün olduğunca azaltılmıştır (Yüce, 2001).

Bu dirençler doğal veya kazanılmış direnç şeklinde olabilmektedir. Bunlara ek olarak, çapraz direnç durumu da görülebilmektedir. Mikroorganizmaların geliştirdiği ilaç direnci, antibiyotik gruplarına göre sınıflandırılmakla birlikte, en çok karşılaşılan direnç mekanizmaları; ilacın bağlanma bölgesinde meydana gelen değişimler, enzimatik inaktivasyon, membranda meydana gelen değişiklikler, alternatif metabolik yolak kullanımı, penisilin bağlayıcı protein (PBP) değişiklikleri, ilacın sitoplazmaya girişinin engellenmesi, ribozomal hedef değişiklikleri ve efflux pompa sistemleri (aktif pompa sistemleri) şeklindedir (Yüce, 2001).

Antibakteriyel aktivite ve direnç mekanizmaları şematik olarak Şekil 1.1’de verildiği gibi gösterilebilir (Khameneh vd., 2019).



Şekil 1.1 Antibakteriyel aktivite/direnç mekanizmalarının temsili görünümü

Efflux pompa sistemlerinin varlığı ve ilaç direnci üzerindeki etkisi ortaya konulduktan hemen sonra, bu direnç mekanizmasının üzerinde durulmaya başlanmış ve çalışmalar hız kazanmıştır. Efflux pompalarının, kullanılan ilacın hücre içerisine alımının engellenmesi veya hücre içi konsantrasyonunun azaltılmasında etkili olabileceği öngörülmekte olup, bu konu özellikle son yıllarda önemli bir çalışma alanı haline gelmiştir (Altınöz ve Altuner, 2019; Aygül, 2015).

Efflux pompalarının inhibisyonu için keşfedilen inhibitörler bulunmakla birlikte, bunların toksisite problemleri nedeniyle klinik kullanımları sınırlıdır (Altınöz ve Altuner, 2019; Aygül, 2015).

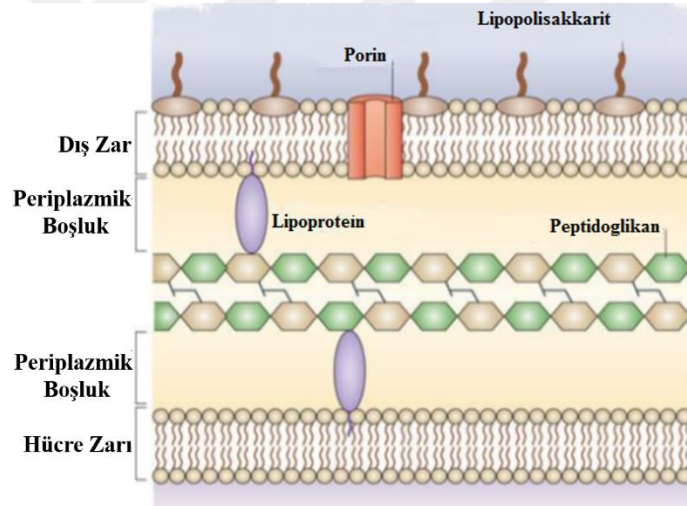
Bakterilerdeki direnç durumunun açıklanabilmesi için Gram negatif (G(-)), Gram pozitif (G(+)) ve mikobakterilerin hücre duvar yapılarını ve bu bakterilerin efflux pompa sistemleri üzerinde durulması gerekmektedir.

1.1 G (-), G (+) ve Mikobakterilerin Membran Yapısı

G (+) ve G (-) bakterilerin hücre duvarı yapılarının farklı olması, kimyasal maddelerin penetrasyonu ve tutunmasında farklılıklara neden olabilmektedir. G (-) bakterilerde yer alan dış zarın temel işlevi, bazı ilaç ve antibiyotiklerin hücre içerisine girmesini engelleyen geçici bir bariyer oluşturmaktır. Bu özellik, G (-) bakterilerde içsel antibiyotik direncine sebep olan ana faktör olarak nitelendirilmiştir (Silhavy vd., 2010; Exner vd., 2017).

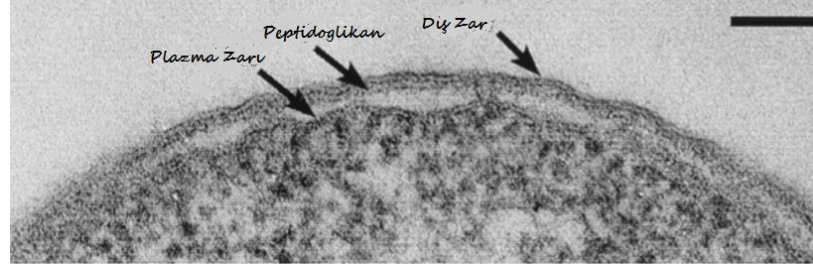
1.1.1 G (-) Bakterilerin Membran Yapısı

Tüm G (-) bakterilerde iç membrana ek olarak bir de dış membranın bulunduğu çift membranlı bir membran sistemi bulunmaktadır. Çift katmanlı olan dış membranın iç kısmı fosfolipid yapısındadır. Membranın hücre dışına bakan yüzey ise lipopolisakkarit (LPS) yönünden zengin olup, dış membran doymamış yağ asitlerinden yoksunluğu sebebiyle sitoplazmik membrandan farklılık göstermektedir (Hasdemir, 2007; Nikaido, 2001, Nikaido, 2003). Hücre duvarı ince bir peptidoglikan tabakasından oluşmakta; iç ve dış zarın arasında, periplazmik boşlukta bulunmaktadır. G (-) bakterilerin membran yapısı Şekil 1.2’de (Baş, 2019; Brown vd., 2015) gösterilmiştir. Dış zarda porin adı verilen özel taşıyıcı sistemler de yer almaktadır (Baş, 2019; Brown vd., 2015).



Şekil 1.2 Gram (-) bakterilerin hücre duvar yapısı

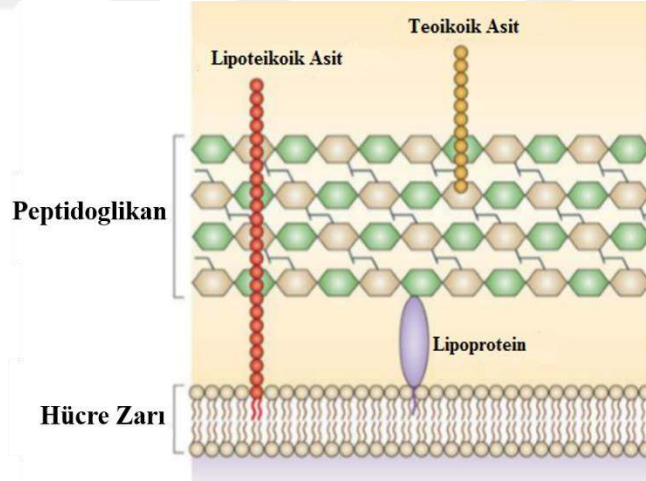
G (-) bir bakteri olan *Escherichia coli* bakterisinden alınan ince bir zar kesitinin geçirimli elektron mikroskop (TEM) görüntüsü Şekil 1.3’de gösterilmiştir (Beveridge, 1999).



Şekil 1.3 *E. coli*'nin zarından ince kesitli bir TEM örneği

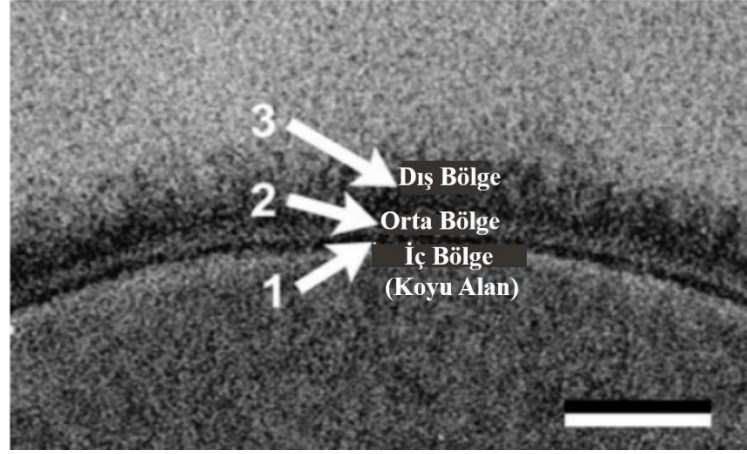
1.1.2 G (+) Bakterilerin Membran Yapısı

G (+) bakteriler, G (-) bakterilerin aksine, sadece sitoplazma zarı ve bu zarın üzerinde bulunan kalın bir hücre duvarı şeklinde bir yapıya sahip olup, dış membran bulundurmamaktadır. Sitoplazma zarının etrafını saran peptidoglikandan meydana gelen hücre duvarı, lipoteikoik ve teoikoik asit içerir. G (+) bakterilerde bir dış zar bulunmamasından ötürü, ekstraselüler veziküllerin üretilmediği düşünülmektedir. G (+) bir bakterinin membran yapısı Şekil 1.4'de verildiği gibidir (Baş, 2019; Brown vd., 2015).



Şekil 1.4 Gram (+) bakterilerin hücre duvar yapısı

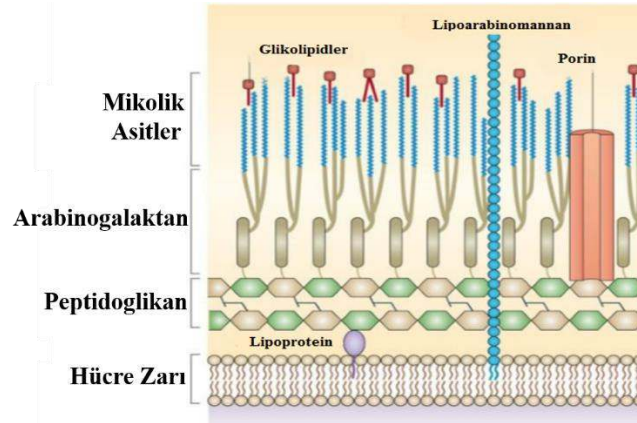
G (+) bir bakteri olan *Bacillus subtilis*'in kriyo-elektron mikroskopundan elde edilmiş hücre zarı görüntüsü Şekil 1.5'de verilmiştir (Matias ve Beveridge, 2005).



Şekil 1.5 *Bacillus subtilis* hücre zarfı kriyo-elektron mikroskobu görünümü

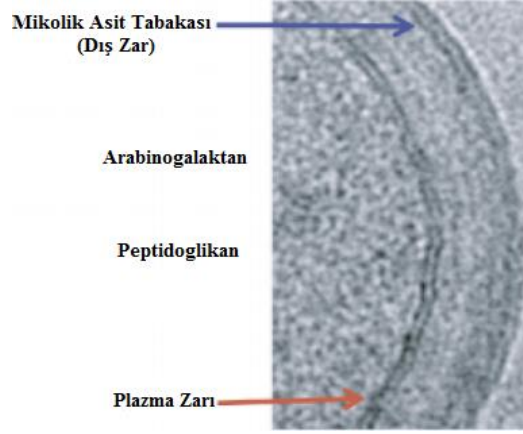
1.1.3 Mikobakterilerin Membran Yapısı

Mikobakterilerin yapısı, G (+) bakterilerin yapısına göre daha kompleks olup, hücre zarının üzerinde, peptidoglikan ve arabinogalaktandan meydana gelen iki tabaka daha bulunmaktadır. En dış tabakada yoğun olarak bulunan ve geçirgenliği zayıf olan mikolik asitler yer almaktadır. Bu tabakaya aynı zamanda mikomembran da denilmektedir. Hücre duvarında porinler, glikolipidler ve diaçilgliserol yardımı ile membrana bağlı olan lipoarabinomannan bulunmaktadır. Mikobakterilerin membran yapısı Şekil 1.6’da gösterilmiştir (Baş, 2019; Bitter vd., 2009).



Şekil 1.6 Mikobakterilerin membran yapısı

Mikobakterilerin hücre zar yapısının kriyo-elektron mikroskobu görüntüsü ise Şekil 1.7’de verilmiştir (Baş, 2019; Chevalier vd., 2014).



Şekil 1.7 Kriyo-elektron mikroskopu mikobakteri membran yapısı

1.2 Efflux Pompaları Hakkında Genel Bilgiler

Yapılan çalışmalarda, çoklu ilaç direncinin halk sağlığı açısından ciddi tehdit oluşturan bir etken olduğu belirtilmektedir. İlacın hedefinin değiştirilmesi ya da enzimatik yol ile ilacın inaktive edilmesi, bu dirence sebep olan önemli etkenler arasındadır. Son zamanlarda çoklu ilaç direncine sebep olan başka bir mekanizma daha tespit edilmiştir (Hasdemir, 2007).

İlk kez 1980'li yıllarda, *E. coli* bakterisinde hücre içine alınmış tetrasiklin antibiyotiklerinin hücrenin dışına atıldığı tespit edilmesiyle efflux pompaları tanımlanmıştır (Baş, 2019; McMurry vd., 1980; Özkanca, 2018).

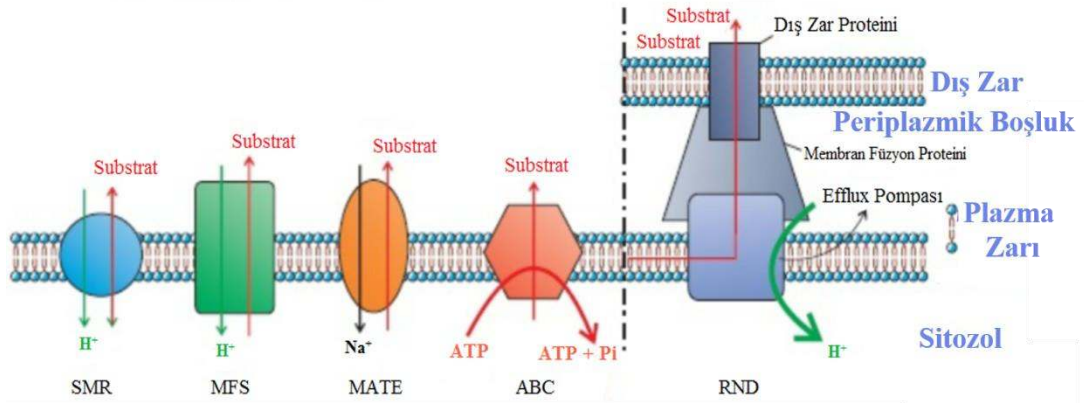
Efflux pompa sistemleri; hücre içine giren ilacı ya da herhangi bir kimyasalı hızlı bir biçimde hücrenin dışına pompalayarak, bu maddelerin hücre içindeki konsantrasyonunu azaltmaktadır. Hücre içinden, hücre dışına yapılan bu pompalama işlemi, membrana lokalize proteinler vasıtası ile gerçekleşmektedir. Efflux pompa sistemleri, bazı transport proteinlerine benzer özellikler göstererek, adenosin trifosfat (ATP) veya proton gradientine (proton motive güç) bağımlı olarak hareket etmektedirler (Yüce, 2001). Bir memelinin hücre zarında bulunan P-glikoproteini (ATP'ye bağlı transmembran proteini) kanser ilaçlarına karşı, bakterinin hücre zarında keşfedilen Tet pompa proteininin ise tetrasiklin direncine sebep olduğu anlaşıldıktan sonra, yapılan çalışmalar sonucunda efflux pompası genlerinin birçok patojen mikroorganizmada bulunabildiği kaydedilmiştir (Hasdemir, 2007; Li ve Nikaido,

2004; Nikaido, 1998; Poole, 2000; Nikaido, 2001; Poole, 2004). Lipofilik ve amfipatik moleküller de efflux pompaları vasıtasıyla bakterilerin dışına taşınabilmekte olup, tek tip veya farklı yapısal özellikteki antibakteriyel ajanların da taşınması sonucu çoklu ilaç direnci geliştirilebilmektedir (Khameneh vd., 2019; Webber ve Piddock, 2003).

Efflux pompaları, ökaryotik canlılarda (küfler, mantarlar, mayalar, insanlar) ve prokaryotik canlılarda (bakteriler) bulunabilmektedir (Gülay, 2001).

2018 yılına kadar kabul gören yaklaşıma göre beş efflux pompa ailesi tanımlanmışken, Du ve arkadaşlarının (2018) yapmış olduğu çalışmada altı efflux pompası tanımlanmış ve Proteobacterial Antimicrobial Compound Efflux (PACE) ailesi bu pompalar arasına eklenmiştir. Bu pompalardan ATP-Binding Cassette (ABC) ailesi, taşıma esnasında doğrudan ATP kullanarak enerji sağlar. Diğer beş grup ise transmembran iyon gradientlerinde yakalanan elektrokimyasal enerji ile çalışan ikincil aktif taşıyıcılarıdır. Bu beş süper aile ise Major Facilitator Superfamily (MFS),  oklu ilaç ve toksin ekstrüzyon ailesi olarak tanımlanan Multidrug and Toxin Extrusion (MATE), küçük çoklu ilaç direncine sebep olan Small Multidrug Resistance (SMR), direnç-nodülasyon-hücre bölünmesi olarak tanımlanan Resistance-Nodulation-Cell Division (RND) ve Proteobacterial Antimicrobial Compound Efflux (PACE) aileleridir (Du vd., 2018; Hassan vd., 2013, Hassan vd., 2015). Ayrıca, Song ve Wu'nun (2016) yayınlamış olduğu bir çalışmada da efflux pompaları altı kategoriye ayrılmış olup, bunlar MFS, ABC, SMR, RND, MATE ve Drug Metabolite Transporter (DMT) olarak tanımlamıştır (Putman vd., 2000; Poole, 2004; Song ve Wu, 2016).

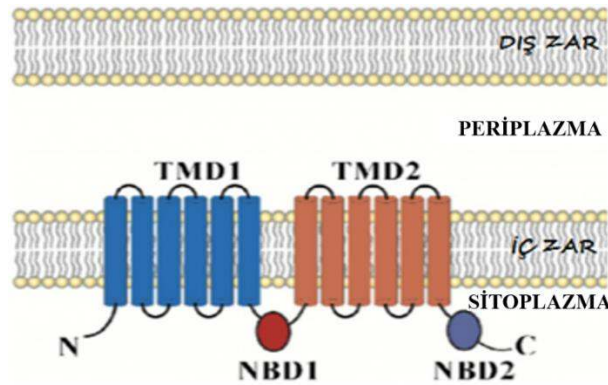
Beş temel süper ailenin şematize edilmiş hali şekil 1.8'de verilmiştir (Abdi vd., 2020; Yılmaz ve  zcengiz, 2017).



Şekil 1.8 Beş temel efflux pompası süper aileleri

1.2.1 ATP-Binding Cassette (ABC)

ABC efflux pompa ailesi, kanal yapısına ve sitozolik ATP bağlanma bölgelerine sahip bir grup transmembran proteindir. ATP hidrolizi, magnezyum varlığında taşıma için enerji sağlar. Ailenin en tipik örneği olan P-glikoprotein (P-gp), iki hidrofobik transmembran alan (TMD1 ve TMD2) ile iki nükleotid bağlayıcı alandan (NBD1 ve NBD2) oluşur (Aller vd., 2009; Song ve Wu, 2016; Szakács vd., 2006). ABC tipi efflux pompası Şekil 1.9’da gösterilmiştir.



Şekil 1.9 ABC süper ailesi

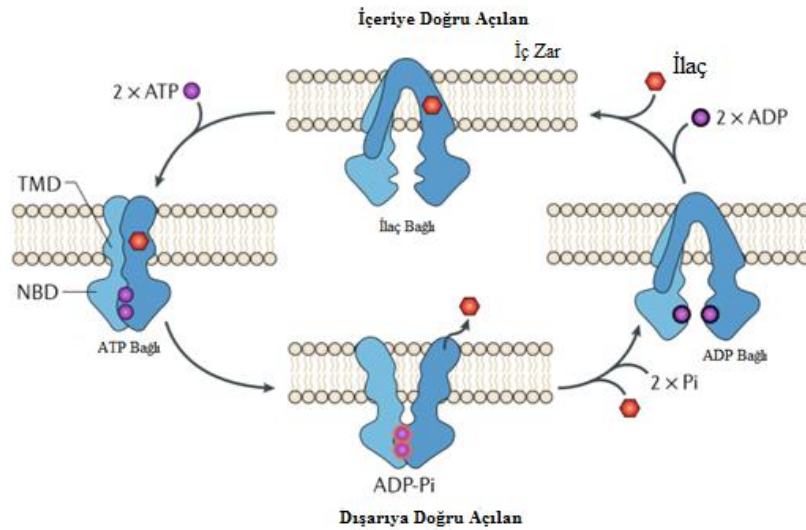
TMD, altı hidrofobik α -heliks içerir. Bu yapı, substrat tanıma yerlerini ve transport kanalını oluşturur. DrrABC kompleksi (gen adı Rv2936/2937/2938) *Mycobacterium tuberculosis*'deki ABC aile taşıyıcılardan biridir. DrrA iki NBD içerir ve DrrB yapısal ve fonksiyonel olarak P-gp'ye sahip altı α -heliks içermektedir (Braibant vd., 2000; Song ve Wu, 2016). Rv2686c-Rv2687c-Rv2688c ve Rv1456c-Rv1457c-Rv1458c taşıma

sistemleri, yakın zamanda Mtb H37Rv'de tanımlanan iki ABC ailesi efflux pompasıdır. Birinci basamak anti-tüberküloz (anti-TB) ilaçlarının varlığında bu iki pompanın yüksek ekspresyonu gözlenmiş ve bu durumun izoniazid (INH), rifampisin (RIF), streptomisin (STM) ve etambutol'dan (EMB) ilaçların en az birine direncine yol açtığı görülmüştür (Hao vd., 2011; Song ve Wu, 2016). ABC taşıyıcıları, heterodimerik ve homodimerik gruplara ayrılabilmekte olup, özellikle homodimeriklerin (EfrCD, LmrCD ve BmrCD) gram-pozitif bakterilerde antibiyotik direnciyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çoğu homodimerik ABC taşıyıcısının iki aynı nükleotit bağlayıcı bölgeye sahip olduğu düşünülse de, heterodimerik ABC taşıyıcıları ATP hidrolizine ihtiyaç duymayan dejenere bir bağlanma yeri içerebilir (Abdi vd., 2020; Hürlimann vd., 2017).

İlaç etkinliği ile ilişkili taşıyıcıların çoğu ABC ailesine aittir ve mantar ve hayvan hücrelerinde görülür (Abdi vd., 2020; Cannon vd., 2009).

Gram negatif bakterilerde, ABC ailesine ait ilaç efflux pompaları nadir görülür. Bu bağlamda, lipopolisakkaritin (LPS) biyosentetik ara maddelerinin taşıyıcısı olan MsbA'nın, *Lactococcus lactis*'de eritromisini pompaladığı ortaya çıkmıştır (Abdi vd., 2020; Woebking vd., 2005).

ABC taşıyıcısı için taşıma mekanizması Şekil 1.10'da verilmiştir (Du vd., 2018).



Şekil 1.10 ABC taşıyıcısının mekanizma örneği

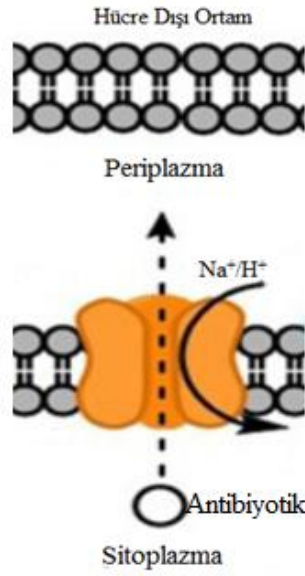
Şekil 1.10'da verilen şemada, ilacın yerini değiştirmek için çalışan, membran boyunca yerleşmiş içe doğru açık ve dışa açık konformasyonlar arasında değişen protomerlerin çamaşır mandalına benzer hareketi gösterilmektedir (Du vd., 2018).

1.2.2 Multidrug and Toxin Extrusion (MATE)

MATE taşıyıcıları bakterilerde yaygındır ve benzer şekilde gelişmiş hayvanlarda ve bitkilerde de bulunmaktadır. Bu pompa tipine ait ilk örnek olarak, *Vibrio parahaemolyticus*'tan NorM adlı bir Na⁺/katyonik antiporter ajan kabul edilmiştir (Kuroda ve Tsuchiya, 2009; Abdi vd., 2020). Bu pompaların ana rolü, katyonik boyalar, florokinolonlar ve aminoglikozitler gibi bileşenleri pompalamaktır. Bu taşıyıcıların birçoğu, enerji kaynağı olarak bir Na⁺ ve H⁺ gradyanı kullanmaktadır. *Vibrio cholerae*'dan elde edilen NorM'un kristal yapısı, iç zarın dış yüzeyine açık olan dışa doğru yönlü bir konformasyonu işaret etmektedir (Abdi vd; 2020; He vd., 2010).

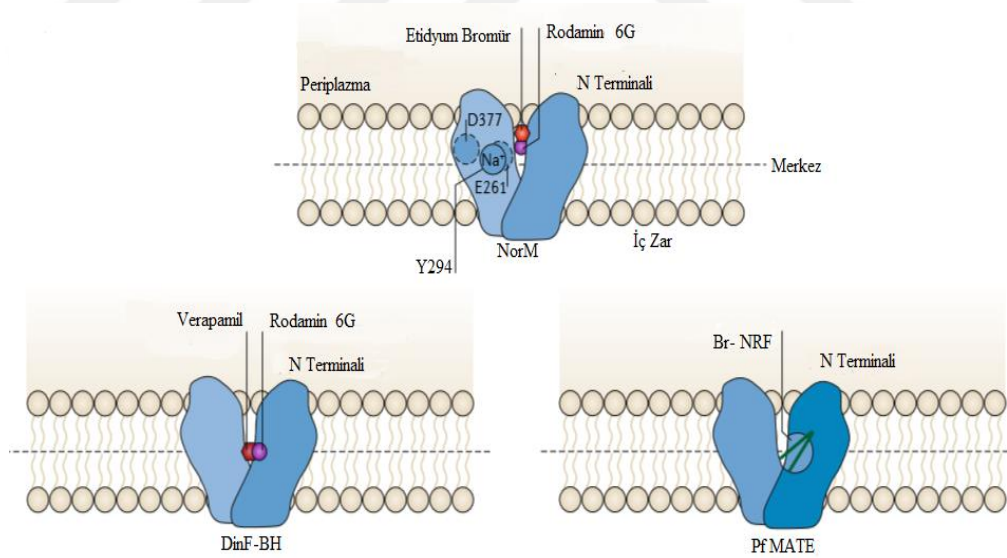
AbeM proteini (*Acinetobacter baumannii*) için çoklu ilaç efflux pompalarının MATE familyalarından biri olabileceği öngörülmüştür. AbeM proteininin efflux pompasında varlığı durumunda; siprofloksasin, norfloksasin, ofloksasin, gentamisin, triklosan, daunorubisin, doksorubisin, etidyum bromür (EtBr) ve rhodamin 6G'nin minimum inhibisyon konsantrasyonlarında (MİK) 4 kattan fazla artış sağlayabileceği belirtilirken; kanamisin, kloramfenikol, eritromisin, trimetoprim ve tetrafenilfosfonyumun (TPPCI) MİK değerlerinde de tekrarlanabilir bir 2 kat artış oluşturabileceği öngörülmüştür (Abdi vd., 2020; Su vd., 2005).

MATE süper ailesine ait şematik bir görünüm Şekil 1.11'de gösterilmiştir (Khameneh vd., 2019).



Şekil 1.11 MATE süper ailesi şematik görünüm

MATE taşıyıcısı için taşıma mekanizmasının şematize edilmiş hali Şekil 1.12’de verilmiştir (Du vd., 2018).



Şekil 1.12 MATE taşıyıcısının mekanizma örneği

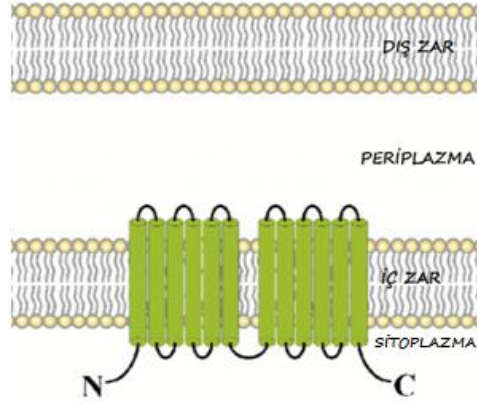
Şekil 1.12’deki şemaya göre; MATE taşıyıcılarının amino terminali ve karboks terminali alanları, bir V şekilli merkezi boşluk oluşturmaktadır. Yapıların görünüşe göre, merkezi boşluğun alt kısmı, membranın yaklaşık yarısına yerleşmiş dışa açık bir duruma sahiptir. *Neisseria gonorrhoeae* NorM’de, membran-periplazma arayüzünün

yakınında bulunan merkezi bir boşlukta bir ilaç bağlama bölgesi tanımlanmıştır. Substrat ve katyon (Na^+), farklı amino asit alt gruplarıyla etkileşime girer ve aynı anda proteine bağlanabilir. Bu nedenle, Na^+ 'nın akışı ve ilaç arasındaki bağlantı dolaylı olması ve protein konformasyonel değişikliklerinin aracılık etmesi muhtemeldir. Şekil 1.12'de taşınan substratlar olan rodamin 6G ve etidyum bromürün yerleri de belirtilmiştir. Substratlar, etkileşimlere çoğunlukla hidrofobik amino asitlerin aracılık ettiği DinF alt aile üyesi DinF-BH'nin merkezi boşluğuna daha derinden bağlanmaktadır (Du vd., 2018).

Başka bir DinF alt aile üyesi olan PfMATE için, ilaç bağlama bölgesi sadece amino terminal (N terminal) içinde oluşturulmakta ve polar amino asitler tarafından domine edilmektedir. Substrat ve katyon (H^+) aynı amino asitlerle etkileşir ve bağlanmak için birbirleriyle rekabet eder. H^+ akışı ve ilaç arasındaki bağlanma büyük olasılıkla doğrudandır. Şekil 1.12'de ayrıca taşıma substratları verapamil ve norfloksasin türevi substrat Br-NRF'nin yeri gösterilmiştir (Du vd., 2018).

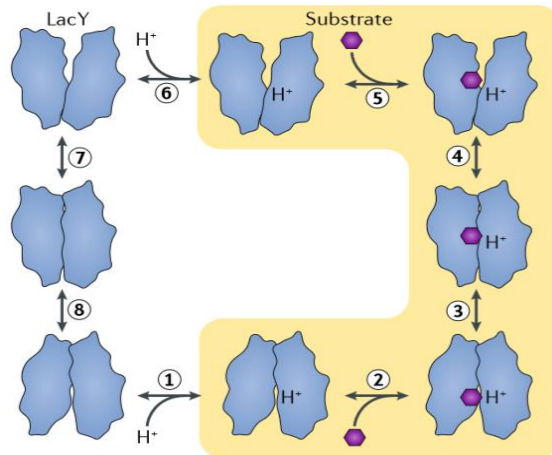
1.2.3 Major Facilitator Superfamily (MFS)

MFS süper ailesi 12 transmembran alanı içeren dimerlerdir. Taşıyıcıya özgü alanı belirleyen bölgeler, zarlararası alanların sonunda sarmal ve hücre dışı döngüler olarak bulunmaktadır (Kaback vd., 2001; Abramson vd., 2003; Huang vd., 2003; Yan, 2013; Song ve Wu, 2016). MFS efflux pompaları, ilaç moleküllerini substrat/ H^+ (Na^+) antiporter sistemiyle dışarı atmaktadır (Song ve Wu, 2016; Wang ve van Veen, 2012). Tet ve Mef efflux pompaları, makrolid direnci ile ilişkili olduğu gösterilen MFS ailesindeki en iyi tanımlanmış efflux sistemleri olduğu bilinmektedir (Ojo vd., 2004; Roberts, 2008; Song ve Wu, 2016). LfrA pompa tipi, *Mycobacterium*'da bulunan ilk MFS efflux pompası olup, *Staphylococcus aureus*'daki QacA (Rv2846) tipi efflux pompası ile yüksek derecede aynı homolojiye sahip olduğu belirtilmiştir (Bellinzoni vd., 2009; Takiff vd., 1996; Song ve Wu, 2016). Ayrıca, Tap (Rv1258c) efflux pompası tipi MFS ailesinin bir üyesi olup, aminoglikozid ve tetrasiklin gibi antibiyotiklerine karşı direnç gösterdiği belirtilmiştir (Gupta vd., 2006; Siddiqi vd., 2004; Song ve Wu, 2016). MFS süper ailesine ait şematik görünüm Şekil 1.13'de verilmiştir (Song ve Wu, 2016).



Şekil 1.13 MFS süper ailesi şematik görünüm

MFS taşıyıcısı için taşıma mekanizmasının şematize edilmiş hali Şekil 1.14'de verilmiştir. Bu şemaya göre; MFS grubunun galaktozid ve H^+ simportu, değişim ve ters akış reaksiyonu için bir salıncak anahtar modelidir. Simport döngüsü sırasında, laktoz permeaz LacY simportörü, protonasyonunun bir sonucu olarak laktoza yüksek afiniteyle bağlanır (Şekil 1.14 adım 1 ve 6). Galaktosidin bağlanması (adım 2 ve 5), dışa doğru açık (influx) veya içe doğru açık (efflux) durumdan dimerin oklude bir konformasyonuna doğru bir konformasyonel geçişi tetikler (adım 3 ve 4). Bu aşamaları, dimerin karşı tarafa içeri doğru (influx) veya dışarı doğru (efflux) açması, substratın serbest bırakılması ve LacY'nin protondan deprotonasyonu (adım 1 ve 6) takip etmektedir. Bu durumda LacY, apo-oklude bir konformasyonu uyarlamaktadır (adım 7 ve 8). Bir değişim veya ters akış döngüsü durumunda, LacY yalnızca 2-5 arasındaki adımlardan (sağdaki renkli alan) geçmektedir (Du vd., 2018).

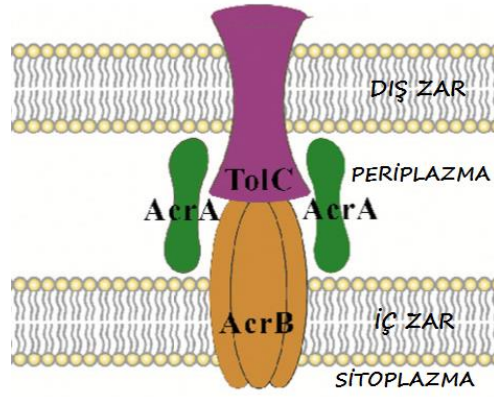


Şekil 1.14 MFS taşıyıcısının mekanizma örneği

1.2.4 Resistance-Nodulation-Cell Division (RND)

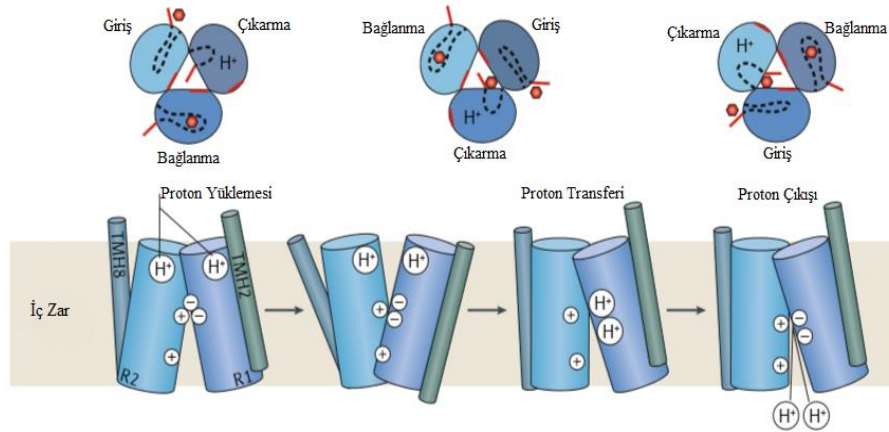
RND efflux pompaları, bir iç membran proteini, bir membran füzyon proteini ve bir dış membran faktöründen oluşan proton bağımlı pompalardır. En iyi tanımlanmış RND ailesi efflux pompası; AcrB (iç zar proteini), AcrA (membran füzyon proteini) ve TolC (dış membran faktörü) tarafından oluşturulan *E. coli*'deki AcrAB-TolC pompasıdır (Murakami vd., 2002; Song ve Wu, 2016). AcrB bir homotrimerdir ve her alt birim, belirgin bir kapak benzeri yapı ve 12 α -sarmal transmembran alanlarından oluşmaktadır (Elkins vd., 2010; Husain ve Nikaido, 2010; Song ve Wu, 2016). İlaç molekülleri AcrB'ye bağlanmakta ve AcrA ve TolC ile tam bir efflux pompa oluşumuna neden oluşmaktadır (Seeger vd., 2008; Ge vd., 2009; Song ve Wu, 2016). İlaç molekülleri TolC tarafından AcrB'nin transmembran alanlarından atılmaktadır. Bu işlem, AcrB'nin ilaç moleküllerini TolC'ye transfer edip enerji sağlaması için proton değişimini gerektirmektedir (Hobbs vd., 2012; Murakami vd., 2006; Seeger vd., 2006, 2008; Song ve Wu, 2016). Ayrıca, *E. coli*'deki AcrB dışında; RND ailesinin iyi karakterize edilmiş G (-) örneği olarak *Pseudomonas aeruginosa* MexB, *Neisseria gonorrhoeae* MtrD ve *Campylobacter jejuni* CmeB verilebilir (Bolla vd., 2014; Eicher vd., 2012; Du vd., 2018; Murakami vd., 2002; Nakashima vd., 2011; Oswald vd., 2016; Su vd., 2017). *Mycobacterium tuberculosis*'deki başlıca RND ailesi efflux pompası olarak mikobakteriyel membran proteinleri (MmpL) ve mikobakteriyel küçük membran proteini (MmpS) bulunmakta olup, bunlar arasında homoloji söz konusu olduğu belirtilmiştir. MmpL7'nin, EPI rezepin (RES) ve karbonil siyanür *m*-klorofenil hidrazon (CCCP) tarafından antagonize edilebilen izoniazid'e (INH) karşı güçlü bir dirence sahip olduğu gösterilmektedir. MmpS4 ise hücre yüzeyi glikolipitlerinin üretimi ve pompalanması için gereklidir (Deshayes vd., 2010; Milano vd., 2009; Pasca vd., 2005; Song ve Wu, 2016).

RND süper ailesine dair şematik bir görünüm Şekil 1.15'de verilmiştir (Song ve Wu, 2016).



Şekil 1.15 RND süper ailesi şematik görünüm

RND taşıyıcısı için taşıma mekanizmasının şematize edilmiş hali Şekil 1.16'da verilmiştir. Bu şemaya göre; RND taşıyıcısına ait AcrB, şeklin üst kısmında gösterildiği şekilde, eşdeğer olmayan üç yapı durumundan geçmektedir. Bu modele göre, ilaç molekülünün bu pompaya ulaşması durumunda; ilaç, periplazmik alandaki kesik çizgilerle gösterilen bağlanma cebine bağlanır. İlaç molekülleri, bağlanma durumunda bağlanma cebine doğru ilerleyebilir ve daha sonra ekstrüzyon durumunda huni şeklinde bir kanyona ekstrüde edilir. (Du vd., 2018).

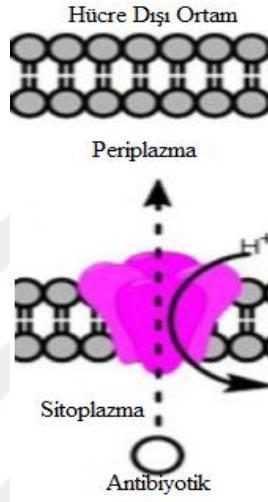


Şekil 1.16 RND taşıyıcısının mekanizma örneği

1.2.5 Small Multidrug Resistance (SMR)

SMR süper ailesi, aminoglikozid ve makrolid antibiyotiklerin hidrofobik bölgeleri ile doğrudan etkileşime giren korunmuş amino asitleri içeren dört transmembran sarmal yapıdan oluşan küçük proteinlerdir (100-200 amino asit) (Poulsen ve Deber, 2012; Song ve Wu, 2016). Mmr (Rv3065), QacEu (*Staphylococcus*) ve EmrE (*E. coli*) efflux

pompaları ile yüksek homoloji sergileyen ilk tanımlanmış SMR ailesi efflux pompası olup, eritromisin ve etidyum bromür (EtBr) dışı atıma aracılık etmektedir (De Rossi vd., 1998; Song ve Wu, 2016). Rv3789 geninin de ayrıca potansiyel bir SMR efflux pompasını kodladığı öne sürülmüştür (Larrouy-Maumus vd., 2012; Song ve Wu, 2016). SMR süper ailesine ait şematik bir görünüm Şekil 1.17’de verilmiştir (Khameneh vd., 2019).



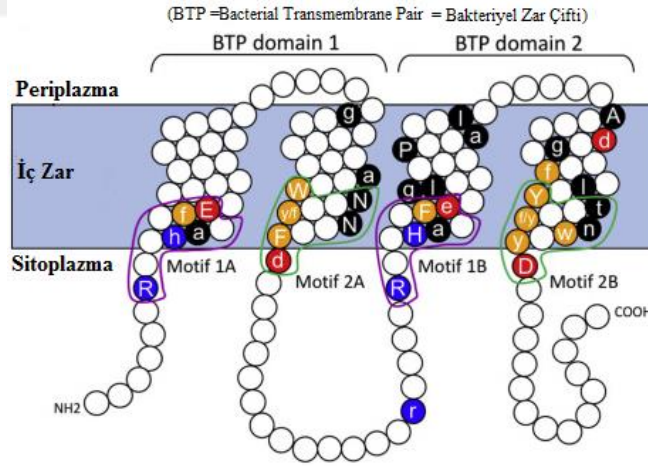
1.2.6 Proteobacterial Antimicrobial Compound Efflux (PACE)

Du ve arkadaşlarının (2018) yayınlamış olduğu çalışmada Proteobacterial Antimicrobial Compound Efflux (PACE) ailesi; SMR süper ailesine benzer olmasına rağmen, *Acinetobacter* klorheksidin efflux proteini (AceI), PACE ailesi olarak adlandırılan çoklu ilaç efflux pompa ailesinin yeni bir üyesi olarak tanımlanmıştır (Du vd., 2018; Hassan vd., 2015). *E. coli* kromozomunda PACE protein kodlayan genlerin bulunmaması, bu genlerin diğer γ -proteobakterilerden ayrışması sonrasında erken kaybedildiğini düşündürmektedir (Du vd., 2018).

PACE taşıma proteinleri; dezenfektan ve antiseptik olarak kullanılan bir dizi biyosidal maddeye direnç sağlayabilir ve birçok önemli G (-) insan patojeni tarafından kodlanmaktadır. PACE proteinlerini kodlayan genler bakteri türlerinin ana genomlarında korunurlar, bu da biyosit direncine ek olarak önemli fonksiyonlara sahip olduklarını göstermektedir. PACE ailesi proteinleri için üç boyutlu yapı bilgisi henüz

mevcut değildir. Bununla birlikte, PACE proteinleri, substrat taşınması için önemli olması muhtemel olan, çok yüksek oranda korunmuş amino asit sekansı motiflerine sahiptir. Acel'ye homolog proteinleri kodlayan genler, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella* ve *Burkholderia* türleri gibi patojenler de dâhil olmak üzere birçok bakteri türünün genomlarında bulunmaktadır. Bu genler Proteobacteria arasında özellikle yaygındır, ancak bazı *Actinobacteria*'da ve bunlarla ilgili olmayan bazı bakteri türlerinde sınırlı sayıda bulunabilmektedir (Hassan vd., 2015, Hassan vd. 2018).

Öngörülen transmembran topolojisi ve PACE ailesi proteinlerinde bulunan korunmuş amino asit dizisi motifleri Şekil 1.18'de gösterilmiştir. Şekil 1.18'de büyük harfle gösterilmiş amino asitler protein dizilerinin % 90'ından fazlasında korunurken, küçük harfle gösterilmiş amino asitler % 65 - % 90 arasında korunmaktadır. Şekilde korunmuş olan amino asitler renkli olarak gösterilmiştir (kırmızı renk: negatif yüklü, mavi renk: pozitif yüklü, turuncu renk: aromatik, siyah renk: diğerleri) (Hassan vd., 2018).



Şekil 1.18 Öngörülen PACE ailesi transmembran topolojisi

1.2.7 Drug Metabolite Transporter (DMT)

Song ve Wu'nun (2016) yayınlamış olduğu bir çalışmada; bilinen beş süper aileye ek olarak Drug Metabolite Transporter (DMT) ailesi de eklenmiştir. DMT süper ailesi; ökaryotlarda, bakterilerde ve arkealarda her yerde bulunan büyük bir membran taşıyıcı

grubudur ve toksik bileşikler, metabolitler gibi oldukça geniş bir substrat yelpazesi için taşıyıcı içermektedir (Jack vd., 2001; Tsuchiya vd., 2016). YddG, aromatik amino asitleri ve ekzojen toksik bileşikleri dışarı atan bakteriyel DMT proteini olup, hücrel homeostaza katkıda bulunmaktadır (Doroshenko vd., 2007; Santiviago vd., 2002; Tsuchiya vd., 2016). Lipozom bazlı analizler kullanarak *E. coli* ve *Starkeya novella* YddG'nin çeşitli amino asitleri dışarı pompalandığı Tsuchiya ve arkadaşlarının (2016) yapmış olduğu çalışmada gösterilmiştir.

Her DMT ailesi üyesinin, farklı bir topolojiye sahip proteinlerden oluşup; polipeptid zinciri başına dört, beş, dokuz veya on olarak varsayılan transmembran sarmaldan meydana geldiği ve her biri karakteristik bir fonksiyon, boyut ve topolojiye sahip 35 farklı üyeye sahip olduğu belirtilmiştir (Jack vd., 2001; Västermark vd., 2011).

1.3 Efflux Pompası Taşıma Sisteminden Sorumlu Proteinler

Efflux pompası protein ailelerine ait bilgi Tablo 1.1'de verilmiştir (Hasdemir, 2007).

Tablo 1.1 Protein süper ailelerine ait genel özetleme tablosu

Protein Süper Ailesi	Kullanılan Enerji Kaynağı	Membran Topolojisi	Bakteri Türü	Tipik Protein
ABC	ATP	6+6=12 Transmembran Segmentli α -Helikal Simetri Yapılı Protein	<i>Lactococcus lactis</i> (G(+))	LmrA
MATE	Na ⁺ Gradient	12 ya da 14 Transmembran Segmentli Protein	<i>Escherichia coli</i> (G(-))	YdhE
MFS	Proton Motive Güç	12 ya da 14 Transmembran Segmentli Protein	<i>Escherichia coli</i> (G(-)) <i>Staphylococcus aureus</i> (G(+))	EmrB NorA
RND	Proton Motive Güç	İki Büyük Eksternal Çıkıntılı 12 Transmembran Segmentli Protein	<i>Escherichia coli</i> (G(-)) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (G(-))	AcrB MexB
SMR	Proton Motive Güç	4 Transmembran Segmentli Protein	<i>Escherichia coli</i> (G(-)) <i>Staphylococcus aureus</i> (G(+))	EmrE Smr

G (-) bakterilerdeki RND süper ailesindeki çoklu ilaç pompa sistemlerine ait bilgiler Tablo 1.2’de, RND süper ailesine üye olmayan ilaçların pompa protein tipleri Tablo 1.3’de tanımlanmıştır (Hasdemir, 2007).



Tablo 1.2 G (-) RND süper ailesine ait çoklu ilaç pompa sistemleri

Bakteriler	Membran Füzyon Proteini	RND Proteini	Dış Membran Proteini	Substratlar
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AdeA	AdeB	AdeC	Aminoglikozid, Eritromisin, Etidyum Bromür, Florokinolon, Kloramfenikol, Novobiyosin, Sefotaksim, Tetrasiklin, Trimetoprim
<i>Burkholderia cepacia</i>	CeoA	CeoB	OpcM	Florokinolon, Kloramfenikol, Trimetoprim
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	AmrA	AmrB	OprA	Aminoglikozid, Makrolidler
<i>Campylobacter jejuni</i>	CmeA	CmeB	CmeC	Akridin, Ampilisin, Etidyum Bromür, Deoksikolat, Florokinolon, Gentamisin, Kloramfenikol, Nalidiksik Asit, Rifampisin, Protamin, Sefotaksim, Sodyum Dodesil Sulfat, Trimetoprim / Sulfametoksazol
<i>Enterobacter aerogenes</i>	AcrA	AcrB	TolC	Akriflavin, Akridin, Florokinolon, Kloramfenikol, Mitomisin, Novobiyosin, Safra Tuzları, Sodyum Dodesil Sulfat, Trimetoprim / Sulfametoksazol
<i>Escherichia coli</i>	AcrA	AcrB	TolC	Akriflavin, β -Laktam, Benzalkonyum, Etidyum Bromür, Florokinolon, Fusidik Asit, Kloramfenikol, Kristal Viyole, Linezolid, Makrolidler, Metotreksat, Novobiyosin, Organik Çözücüler, Safra Tuzları, Sodyum Dodesil Sulfat, Trimetoprim / Sulfametoksazol, Triton X-100, Yağ Asitleri
<i>Escherichia coli</i>	AcrA	AcrD	TolC	Aminoglikozid, β -Laktam, Deoksikolat, Fusidik Asit, Novobiyosin, Sodyum Dodesil Sulfat

Tablo 1.2'nin devamı

<i>Escherichia coli</i>	AcrE	AcrF	TolC	Akriflavin, β -Laktam, Florokinolon, Linezolid, Makrolidler, Organik Çözücüler, Rodamin, Safra Tuzları, Sodyum Dodesil Sulfat, Trimetoprim, Trimetoprim / Sulfametoksazol
<i>Escherichia coli</i>	MdtA	MdtBC	TolC	β -Laktam, Deoksikolat, Novobiyosin, Sodyum Dodesil Sulfat
<i>Escherichia coli</i>	YhiU	YhiV	TolC	β -Laktam, Benzalkonyum, Deoksikolat, Doksorubisin, Eritromisin, Etidyum Bromür, Kristal Viyole, Novobiyosin, Rodamin, Safra Tuzları, Sodyum Dodesil Sulfat
<i>Haemophilus influenzae</i>	AcrA	AcrB	TolC	Akriflavin, Eritromisin, Etidyum Bromür, Kristal Viyole, Novobiyosin, Rifampisin, Sodyum Dodesil Sulfat
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	AcrA	AcrB	?	Florokinolon
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	MtrC	MtrD	MtrE	Azitromisin, Etidyum Bromür, Kristal Viyole, Makrolidler, Rifampisin, Siprofloksasin, Triton X-100, Yağ Asitleri
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MexA	MexB	OprM	Akriflavin, Aminoglikozid, β -Laktam, Etidyum Bromür, Florokinolon, Homoserin Laktonlar, İrgasan, Kloramfenikol, Kristal Viyole, Makrolidler, Novobiyosin, Organik Çözücüler, Rodamin, Sodyum Dodesil Sulfat, Sulfonamidler, Tetrafenil Fosfonyum, Tigesiklin, Triklosan, Trimetoprim

Tablo 1.2'nin devamı

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MexC	MexD	OprJ	Akriflavin, β -Laktam, Etidyum Bromür, Florokinolon, Kloramfenikol, Novobiyosin, Organik Çözücüler, Rodamin, Sefalosporinler, Serulenin, Sodyum Dodesil Sulfat, Sulfonamidler, Tetrafenil Fosfonyum, Tigesiklin, Trimetoprim, Triklosan
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MexE	MexF	OprN	Florokinolon, Kloramfenikol, Organik Çözücüler, Triklosan, Trimetoprim
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MexX	MexY	OprM	Aminoglikozid, β -Laktam, Kloramfenikol, Makrolidler, Tetrasiklin, Tigesiklin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MexJ	MexK	OprM	Eritromisin, Siprofloksasin, Tetrasiklin, Triklosan
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MexH	MexI	OpmD	Akriflavin, Etidyum Bromür, Rodamin, Vanadyum
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MexV	MexW	OprM	Akriflavin, Etidyum Bromür, Florokinolon, Kloramfenikol, Tetrasiklin
<i>Pseudomonas putida</i>	ArpA	ArpB	ArpC	Eritromisin, Karbenisilin, Kloramfenikol, Novobiyosin, Streptomisin, Tetrasiklin
<i>Pseudomonas putida</i>	MepA	MepB	MepC	β -Laktam, Eritromisin, Novobiyosin, Organik Çözücüler, Tetrasiklin
<i>Pseudomonas putida</i>	SrpA	SrpB	SrpC	Organik Çözücüler
<i>Pseudomonas putida</i>	TgtA	TgtB	TgtC	Ampisilin, Organik Çözücüler, Karbenisilin

Tablo 1.2'nin devamı

<i>Proteus vulgaris</i>	AcrA	AcrB	?	Akriflavin, Eritromisin, Etidyum Bromür, Kloramfenikol, Minosiklin, Novobiyosin, Siprofloksasin, Sodyum Dodesil Sulfat, Tigesiklin, Trimetoprim
<i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium	AcrA	AcrB	TolC	Akriflavin, β -Laktam, Deoksikolat, Eritromisin, Florokinolon, Kloramfenikol, Kristal Viyole, Nalidiksik Asit, Novobiyosin, Rifampisin, Safra Tuzları, Sodyum Dodesil Sulfat, Tigesiklin, Triton X-100, Yağ Asitleri
<i>Serratia marcescens</i>	AcrA	AcrB	?	Florokinolon
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	SmeA	SmeB	SmeC	Aminoglikozid , β -Laktam, Florokinolon
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	SmeD	SmeE	SmeF	Eritromisin, Florokinolon, Organik Çözücüler, Tetrasiklin
<i>Vibrio cholerae</i>	?	?	TolC	Eritromisin, Etidyum Bromür, Novobiyosin, Triton X-100

Tablo 1.3 G (-) RND süper ailesine üye olmayan ilaçların protein tipleri

Bakteriler	Protein Ailesi	Pompa Proteini	Substratlar
<i>Bacteroides fragilis</i>	MFS	NorA	Etidyum Bromür, Norfloksasin, Puromisin
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	MATE	BexA	Etidyum Bromür, Florokinolon
<i>Burkholderia cepacia</i>	MFS	BcrA	Nalidiksik Asit, Tetrasiklin
<i>Escherichia coli</i>	ABC	MacAB-TolC	Makrolidler
<i>Escherichia coli</i>	MATE	YdhE	Akriflavin, Florokinolon, Tetrafenilfosfonyum (TPPCI)
<i>Escherichia coli</i>	MFS	EmrAB-TolC	Etidyum Bromür, Karbonil Siyanür m-Klorofenil Hidrazon (CCCP), Nalidiksik Asit, Tiolaktomisin
<i>Escherichia coli</i>	MFS	MdfA/Cmr/CmIA	Etidyum Bromür, İzopröril-β-D-Tiyogalaktopiranozid, Kloramfenikol, Puromisin, Rifampisin, Rodamin, Tetrafenilfosfonyum (TPPCI), Tetrasiklin
<i>Escherichia coli</i>	MFS	Tet	Trimetoprim / Sulfametoksazol
<i>Escherichia coli</i>	SMR	EmrE	Akriflavin, Dörtlü Amonyum Bileşikleri, Etidyum Bromür, Metilviyolejen
<i>Vibrio cholerae</i>	MATE	VcmA	Akriflavin, Daunorubisin, Doksorubisin, Etidyum Bromür, Florokinolon, Kloramfenikol, Streptomisin
<i>Vibrio cholerae</i>	MFS	VceAB	Deoksikolat, Fenilmerkürük asetat, Karbonil Siyanür m-Klorofenil Hidrazon (CCCP), Nalidiksik Asit, Pentaklorofenol
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	MATE	NorM	Etidyum Bromür, Florokinolon, Kloramfenikol, Streptomisin

1.4 Efflux Pompası İnhibitörleri

Efflux pompasını inhibe eden çeşitli kimyasal ve doğal kaynaklı bileşikler vardır. Bununla ilgili bilgiler, kimyasal bileşenli efflux pompası inhibitörleri ve bitkisel kaynaklı efflux pompası inhibitörleri başlığında yer almaktadır.

1.4.1 Kimyasal Bileşenli Efflux Pompası İnhibitörleri

1.4.1.1 Kalsiyum (Ca⁺) antagonistleri sınıfı

1.4.1.1.1 Verapamil

Fenil alkamin prototip sınıfında bulunmaktadır. Kalsiyum (Ca⁺) kanal blokörü olup; çeşitli kalp rahatsızlıkları, baş ağrısı ve migren tedavisinde kullanılmaktadır. *In vitro* çalışmalarda G (-) ve mikobakteriler üzerinde etkili olduğu bilinen bir bileşendir. ABC ve MFS süper ailelerinin, efflux pompalarına karşı etkili olmakla birlikte, özellikle mikobakterilerde MFS ailesini inhibe ettiği belirtilmiştir. *Mycobacterium avium* kompleksi ve *M. tuberculosis* mikroorganizmalarının rifampisin ve izonizaid gibi birtakım ajanlara karşı geliştirdiği direnç, yapılan çalışmalar sonucunda gösterilmiştir (Adams vd., 2014; Aygöl, 2015; Bambeke vd., 2006; Gupta vd., 2006; Gupta vd., 2010; Li ve Nikaido, 2009; Tegos vd., 2011; Rodrigues vd., 2012; Tuncer, 2016; Singh ve Srivastava, 2017).

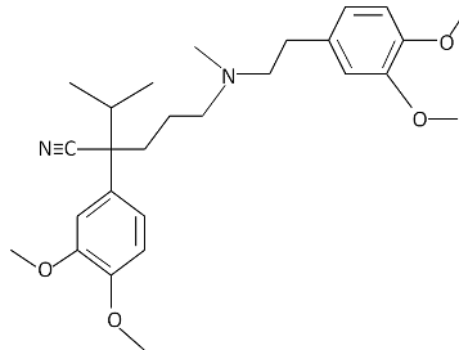
Verapamil, hücre membranında veziküler monoamin taşıyıcılarının ve P-glikoproteinin öncülleri olarak görev yapmaktadır. Prokaryotlarda proton motiv güce müdahale ederek ATP'ye bağlı çoklu ilaç taşıyıcıları ve çoklu ilaç direnç pompaları için inhibitör görevi görmektedir. Çoklu ilaç dirençli tüberkülozda rifampisin ve rifabutine duyarlılık üzerinde inhibe edici etki gösterdiği bilinmektedir (Adams vd., 2014; Singh ve Srivastava, 2017).

Verapamil, efflux pompaları çalışmalarında çok sık kullanılan bir bileşen olup, etkilerinin *M. tuberculosis* pompalarıyla da ilişkili olduğu öne sürülmüştür. İzoniazid ya da rifampisine dirençli olan klinik örnekler ile yapılan çalışmalarda, verapamilin izonizaid veya rifampisin ile kombine kullanımında her iki ilacın da MİK değerini

azalttığını ve *M. tuberculosis*'in ilaç direncini her iki ilaç için de tersine çevirdiğini göstermiştir (Dwivedi vd., 2019; Gupta vd., 2013; Machado vd., 2012; Rodrigues vd., 2012; Singh vd., 2014; Li vd., 2015; Song ve Wu, 2016). Yine *M. tuberculosis*'teki çalışmalarda, verapamilin bedaquiline ve ofloksasinin aktivitesini güçlendirdiği tespit edilmiştir (Gupta vd., 2014; Sharma vd., 2019; Singh vd., 2011). Ayrıca, dirençli örneklerde levofloksasin ile kombine kullanımında da levofloksasinin MİK değerinin azaldığı belirtilmiştir (Bharate ve Singh, 2011; Song ve Wu, 2016). G (+) bir tür olan *L. lactis* bakterisinde de ABC süper ailesinin LmrA protein pompası için inhibitör olarak kullanıldığı belirtilmiştir (Sumithra vd., 2012; Van Veen vd., 1996).

Ayrıca, yapılan diğer çalışmalarda verapamilin MATE pompalarının aktivitesini de inhibe ettiğini tespit etmiştir. MATE efflux pompalarını eksprese etmeyen bakteri hücrelerine karşı düşük miktarda toksisiteye sahip olduğu ve bu pompaları eksprese eden bakterilere özgül ve rekabetçi bir inhibisyon gösterdiği belirtilmiştir (Gupta vd., 2014; Sharma vd., 2019; Singh vd., 2011; Radchenko vd., 2015).

Verapamilin kimyasal yapısı Şekil 1.19'da gösterildiği gibidir (Pule vd., 2016).



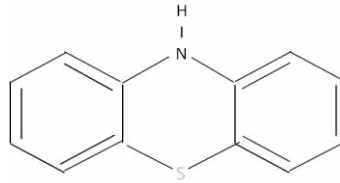
Şekil 1.19 Verapamil yapısı

1.4.1.2 Fenotiyazinler sınıfı

Fenotiyazin; klorpromazin, piperidin ve tiyoridazin gibi türevlerin klinik olarak antipsikotik ve antihistaminik bileşikler olarak yaygın olarak kullanıldığı bir trisiklik bileşiktir. Fenotiyazin ve türevleri; *M. tuberculosis*, *Mycobacterium smegmatis* ve *Mycobacterium avium* kompleksindeki K⁺ transportu ve Ca²⁺ kanallarının potansiyel inhibitörleridir. Böylece bu mikroorganizmalarda çoklu ilaç dirençli fenotipi tersine

çevirme özelliğine sahiptirler (Amaral vd., 1996; Ordway vd., 2003; Pule vd., 2016; Viveiros ve Amaral, 2011). Ayrıca transmembran potansiyelini azaltarak proton motif güce bağlı MFS pompalarını da inhibe etmektedirler (Amaral vd., 2007; Molnár vd., 1997; Pule vd., 2016). Bunların yanı sıra, etki ettiği pompa tam olarak bilinmemekle beraber, klorpromazinin G (+) bakteriler ve mikobakteriler de ABC ve SMR süper ailesine etkisi tahmin edilmektedir (Aygül, 2015; Bambeke vd., 2006; Li ve Nikaido, 2009; Tegos vd., 2011). Başka bir çalışmada ise tiyoridazinin bakterilerde MFS süper ailesinin NorA pompasını, memelilerde ise P-glikoproteinlerini hedef alarak inhibisyonunu sağladığı belirtilmiştir (Kristiansen vd., 2006; Lowrence vd., 2019; Spengler vd., 2016). Tiyoridazin inhibitörü ile yapılan bir çalışmada *M. avium*'un eritromisine karşı duyarlılığın arttığı belirtilmiştir (Rodrigues vd., 2008). Çoklu ilaç dirençli efflux pompa sistemi çalışan *E. coli* suşları üzerinde yapılan *in vitro* bir çalışmada ise, tiyoridazinin direnç kazanılmış antibiyotikler ile kombine kullanılması sonucunda tiyoridazin inhibitör etkisi *E. coli* suşlarında bu antibiyotiğe karşı duyarlılığın arttığı gözlenmiştir (Altınöz, 2019).

Fenotiyazinlerin kimyasal yapısı Şekil 1.20'de gösterildiği gibidir (Pule vd., 2016).



Şekil 1.20 Fenotiyazin yapısı

1.4.1.3 Proton iyonoforları sınıfı

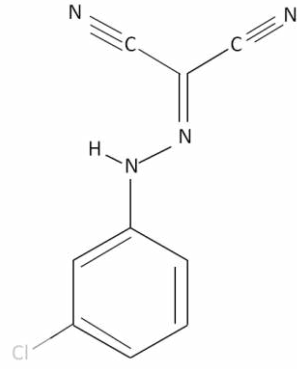
2,4-dinitrophenol (DNP), CCCP ve valinomisin içeren protonoforlar, transmembran potansiyelini azaltarak etkin pompa aktivitesini inhibe etmektedir (Bambeke vd., 2006; Pasca vd., 2005; Pule vd., 2016; Ramón-García vd., 2006). *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar, bu bileşiklerin mikobakterilerde MFS'ye ait efflux pompalarının aktivitesini büyük ölçüde inhibe ettiğini göstermiştir (Banerjee vd., 1996; Bharate ve Singh, 2011; Mahamoud vd., 2007; Pule vd., 2016). Mikobakterilerin yanı sıra G (-) bakterilerde de CCCP gibi protonoforlar kullanılabilmekte olup MATE, MFS ve RND

efflux pompalarını inhibe ettiği bilinmektedir (Aygül, 2015; Bambeke vd., 2006; Li ve Nikaido, 2009; Tegos vd., 2011). Ek olarak, bu bileşikler, ATP sentazının aktivitesini inhibe etmeye yarayan oksidatif fosforilasyonun kimyasal inhibitörleri olarak işlev gören iyonoforlardır; bu nedenle CCCP ve DNP'nin ABC süper aile pompaları üzerinde etkisi vardır (Park vd., 1997; Pule vd., 2016). CCCP ve DNP zarın elektrokimyasal potansiyelinin modifikasyonu yoluyla membran proton motiv gücünü dağıtmaktadır. Dolayısıyla, bu bileşikler hücre için toksik olabileceği için deneysel olarak sublethal konsantrasyonlarda incelenmesi uygun görülmüştür (Bambeke vd., 2006; Mahamoud vd., 2007; Pule vd., 2016).

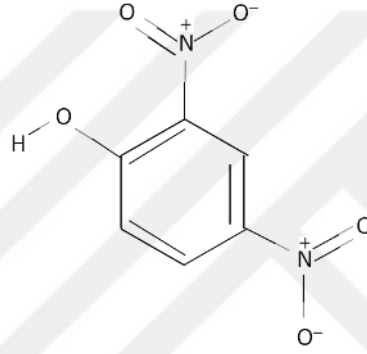
CCCP laboratuvarında en yaygın olarak kullanılan efflux pompa inhibitörüdür. Efflux pompalarını aşırı ekspre eden *M. tuberculosis*'te efflux pompası inhibitörü (EPI) olarak etki ederek izoniazid, etambutol, etionamid, eritromisin ve akriklavine karşı direnç seviyesini düşürdüğü belirtilmiştir (Bhattacharyya vd., 2017; Gupta vd., 2010; Pule vd., 2016; Rodrigues vd., 2013; Sharma vd., 2019). CCCP kullanımı ile *Helicobacter pylori* ve *Klebsiella* türlerinde tetrasiklin aktivitesinin aktive edildiği bildirilmiştir. Ayrıca karbapenemlerin de CCCP ile sinerjistik etkisi gösterdiği de bildirilmiştir (Anoushiravani vd., 2009; Fenosa vd., 2009; Osei Sekyere ve Amoako, 2017; Sharma vd., 2019).

Yüksek CCCP konsantrasyonunun toksik olması sebebiyle, yapılacak *in vivo* çalışmalarda optimal güvenli ve etkili konsantrasyonların belirlenerek çalışmanın optimize edilmesi gerektiği belirtilmektedir (Pule vd., 2016)

CCCP'nin kimyasal yapısı Şekil 1.21'de, DNP'nin yapısı ise Şekil 1.22'de gösterilmiştir (Pule vd., 2016).



Şekil 1.21 CCCP yapısı



Şekil 1.22 DNP yapısı

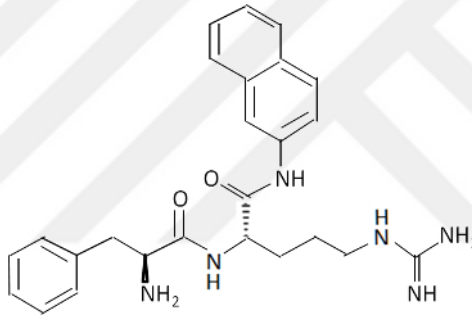
1.4.1.4 Peptidomimetikler sınıfı

1.4.1.4.1 Fenilalanil arjinin beta naftilamid

Peptidomimetik bir efflux pompası olan PAβN (MC-207,110); 2001 yılında ilk keşfedilen inhibitördür. G (-) bakterilerde etkili olup, RND süper ailesine karşı etkisi bilinmektedir (Aygül, 2015; Bambeke vd., 2006; Li ve Nikaido, 2009; Tegos vd., 2011). Sentetik olarak ilk üretilen RND süper ailesi efflux pompası inhibitörü olduğu için oldukça önemlidir. PAβN, levofloksasin spesifik RND süper ailesi için bir efflux pompası inhibitörü olarak keşfedilmiştir. Daha yakın tarihli çalışmalar da, PAβN'nin MFS ailesi CmIA ve FloR efflux pompaları için de bir inhibitör olduğunu ortaya koymuştur. *Streptomyces coelicolor*'un kloramfenikol, florfenikol ve tiamfenikol'e karşı olan direncini inhibe etmektedir (Lomovskaya vd., 2001; Okandeji vd., 2011; Song ve Wu, 2016; Sharma vd., 2019; Vecchione vd., 2009). PAβN'nin *Pseudomonas*

aeruginosa hücrelerine karşı kloramfenikol ve levofloksasinin yanı sıra, eritromisine karşı da güçlendirici etkisi olduğu bildirilmiştir (Lomovskaya vd., 2001; Sharma vd., 2019). PAβN, tetrasiklin ve karbenisilin ile kombine edildiğinde etkili olmadığı ve bu antibiyotiklerin PAβN'den farklı bir bağlanma alanına sahip olduğu düşüncesi belirtilmiştir. PAβN'in etki mekanizması hakkında çok fazla bilimsel kanıt yoktur, ancak AcrB ile yapılan simülasyonlarda, F₁₃₅, F₁₇₈, F₆₁₅, F₆₂₈, Q₁₇₆ ve E₆₇₃ amino asitleri ile etkileşime girdiği öngörmüştür (Sharma vd., 2019; Vargiu ve Nikaido, 2012). Dış zarın geçirgenliğini etkilediğine dair kanıt olmasına rağmen, güçlü bir iddiada bulunmak için daha fazla araştırma yapılması gerektiği belirtilmektedir (Lomovskaya vd., 2001; Sharma vd., 2019).

PAβN'nin yapısı Şekil 1.23'de gösterilmiştir (Minh vd., 2019).

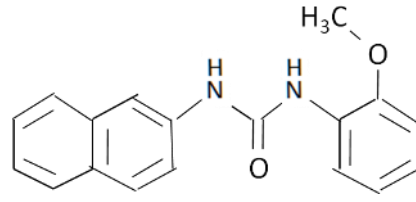


Şekil 1.23 PAβN yapısı

1.4.1.4.2 INF271 (BLT-4)

INF271 bileşeni, G (+) bir tür olan *Staphylococcus aureus* gibi bakterilerde etkinlik sağlamakta olup, MFS süper ailesinin NorA protein pompası için inhibitör olarak kullanılmaktadır (Ambrus vd., 2008; Sumithra vd., 2012).

INF271'in yapısı Şekil 1.24'de gösterilmiştir (Aygül, 2015; Bambeke vd., 2006; Li ve Nikaido, 2009; Tegos vd., 2011).

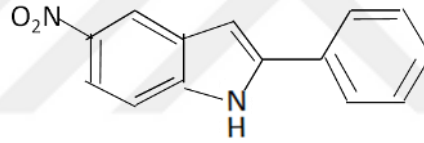


Şekil 1.24 INF271 yapısı

1.4.1.4.3 INF55

INF55 bileşeni de aynı INF271 bileşeni gibi G (+) bir tür olan *S.s aureus* gibi bakterilerde etkinlik sağlamakta olup, MFS süper ailesinin NorA protein pompası için inhibitör olarak kullanılmaktadır (Ambrus vd., 2008; Sumithra vd., 2012).

INF55'in yapısı Şekil 1.25'de gösterilmiştir (Aygül, 2015; Bambeke vd., 2006; Li ve Nikaido, 2009; Tegos vd., 2011).



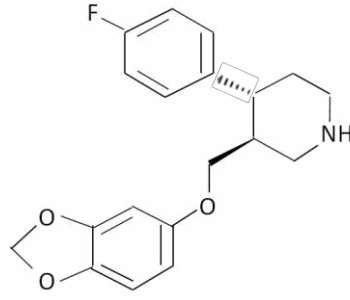
Şekil 1.25 INF55 yapısı

1.4.1.5 Selektif seratonin geri alım inhibitörleri sınıfı

1.4.1.5.1 Paroksetin

Paroksetin bileşeni, G (-) ve G (+) bakterilerde MFS ve RND süper ailesi için inhibitör olarak kullanılabilir (Aygül, 2015; Bambeke vd., 2006; Li ve Nikaido, 2009; Tegos vd., 2011). Ayrıca, paroksetin bir serotonin geri alım inhibitörü olduğundan, efflux pompası için de inhibitör özelliği göstermesi ilgi çekmiştir. MFS süper ailesinin NorA proton pompasını inhibe etmesinin yanı sıra, MATE süper ailesine de etki gösterdiği belirtilmiştir (Kaatze vd., 2003; Kumar vd., 2013; Kuroda ve Tsuchiya, 2009).

Paroksetinin yapısı Şekil 1.26'da gösterilmiştir (Aygül, 2015; Bambeke vd., 2006; Li ve Nikaido, 2009; Tegos vd., 2011).



Şekil 1.26 Paroksetin yapısı

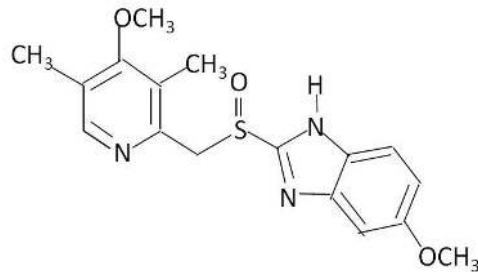
1.4.1.6 Proton pompa inhibitörleri

1.4.1.6.1 Omeprazol

Omeprazol, bazal ve uyarılmış gastrik asit sekresyonunu belirgin şekilde inhibe eden bir benzimidazol türevidir (Clissold ve Campoli-Richards, 1986). Efflux pompası inhibitörü çalışmalarında da kullanılmış olup G (+) bakterilerde etkili olduğu ve MFS süper ailesine karşı etkinlik gösterdiği belirtilmiştir (Aygül, 2015; Bambeke vd., 2006; Li ve Nikaido, 2009; Tegos vd., 2011).

S. aureus SA-1199 suşu ile yapılan bir çalışmada norfloksasin antibiyotiğine karşı omeprazol ve türevleri kullanılarak MFS'nin NorA pompa tipine karşı etkinliği gözlenmiş olup, olumlu sonuçların alındığı belirtilmiştir (Vidaillac vd., 2007)

Omeprazolün yapısı Şekil 1.27'de gösterilmiştir (Vidaillac vd., 2007).



Şekil 1.27 Omeprazol yapısı

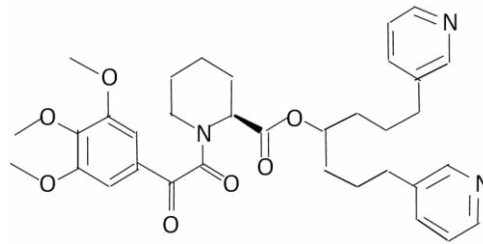
1.4.1.7 Piperidin-karboksilik asit türevleri

1.4.1.7.1 Birikodar (VX-710)

VX-710 (Birikodar, Incel); P-glikoprotein (MDR1) ve çoklu ilaç direnci ilişkili protein (MRP1) eksprese eden hücrelere karşı ilaç duyarlılığını restore etmektedir (Toppmeyer vd., 2002). Birikodar inhibitörü, G (+) ve G (-) bakterilerin üzerinde etkinliğinin sağlanıp MFS ile ABC süper ailelerine etki gösterdiği bilinmektedir (Bambeke vd., 2006; Li ve Nikaido, 2009; Tegos vd., 2011; Aygöl, 2015). Bunların yanı sıra yapılan başka bir çalışmada; birikodar inhibitörünün meme kanserinde kullanılan paklitaksel ilacıyla birlikte kombine kullanılarak etkisinin gözlemlendiği ve olumlu sonuç alındığı belirtilmiştir (Toppmeyer vd., 2002).

Yapılan başka bir çalışmada ise birikodar inhibitörü *S. aureus*, *Enterococcus faecalis* ve *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotiklerle kombine olarak kullanılmıştır. Kombine kullanımında florokinolonlar da dâhil olmak üzere klinik olarak kullanılan birkaç antibiyotiğin MİK'lerini düşürmede etki gösterdiği belirtilmiştir (Mullin vd., 2004).

Birikodarın yapısı Şekil 1.28'de gösterilmiştir (Tegos vd., 2011).



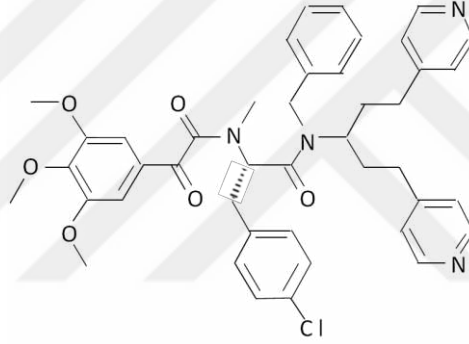
Şekil 1.28 Birikodar (VX-710) yapısı

1.4.1.7.2 Timkodar (VX-853)

Timkodar'ın (VX-853), hem P-glikoproteini hem de MRP-1 eksprese edebilen hücrelere karşı ilaç duyarlılığının artmasını sağlayan ve memeli çoklu ilaç direncini inhibe eden küçük bir molekül olduğu belirtilmiştir (Germann vd., 1996; Germann vd., 1997a; Germann vd., 1997b; Mullin vd., 2004). VX-853, bakteriyel efflux pompası

inhibitörü olarak da bilinmektedir (de Knecht vd., 2017; Mullin vd., 2004). Timkodar'ın, *in vitro* sıvı kültürlerde *M. tuberculosis*'e karşı orta derecede bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte bu etki, *M. tuberculosis* ile enfekte olmuş makrofaj analizinde daha yüksek gözlenmiştir. Buna ek olarak, rifampisine timkodar eklenerek enfekte farelerdeki *M. tuberculosis*'in temizlenmesine katkı sağlamış olduğu bildirilmiştir (Grossman vd., 2015; de Knecht vd., 2017). Bunların yanı sıra Timkodar inhibitörünün G (+) ve G (-) bakterilerin MFS ile ABC süper ailelerine etki gösterdiği bilinmektedir (Aygül, 2015; Bambeke vd., 2006; Li ve Nikaido, 2009; Tegos vd., 2011).

Timkodarın yapısı Şekil 1.29'da gösterilmiştir (Tegos vd., 2011).



Şekil 1.29 Timkodar (VX-853) yapısı

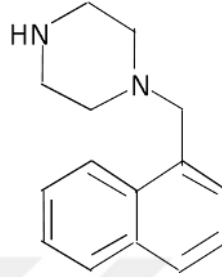
1.4.1.8 Piperazin türevleri

1.4.1.8.1 1-(1-naftilmetil) piperazin (NMP)

Yapılan bir çalışmada çeşitli hayvanlardan (süt ineği, buzağı, evcil hayvan) izole edilen çoklu ilaç dirençli *E. coli* suşlarında; NMP inhibitörünün ampisilin, siprofloksasin, tetrasiklin ve florfenikol antibiyotikleri ile kombine kullanımında MİK değerleri ölçülmüştür. Çalışmanın sonucuna göre ampisilin dışındaki diğer antibiyotiklerdeki MİK değerlerinde önemli bir azalma gözlemlendiği belirtilmiştir (Marchetti vd., 2012).

NMP inhibitörünün G (-) bakterilerde RND süper ailesine karşı etki ettiği belirtilmektedir (Aygül, 2015; Bambeke vd., 2006; Li ve Nikaido, 2009; Tegos vd., 2011).

NMP'nin yapısı Şekil 1.30'da gösterilmiştir (Tegos vd., 2011).



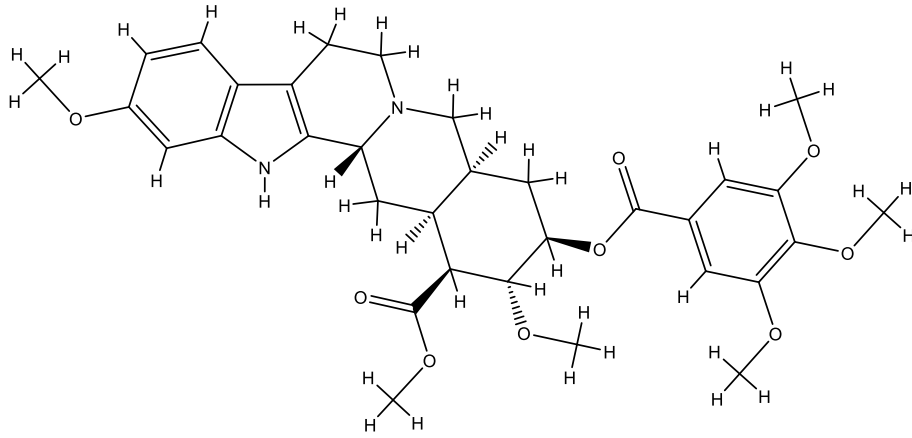
Şekil 1.30 NMP yapısı

1.4.2 Bitkisel Kaynaklı Efflux Pompası İnhibitörleri

1.4.2.1 Rezerpin

Rezerpin, *Rauwolfia vomitoria* (Afz) bitkisinden izole edilen bir bileşiktir (Seeger vd., 2008; Singh ve Srivastava, 2017). Veziküler monoamin taşıyıcılarını inhibe ederek dopaminin sinaptik veziküllere alınmasını ve depolanmasını geri döndürülemez şekilde bloke etmektedir (Plummer vd., 1954; Pule vd., 2016). Hipertansiyon ve psikiyatrik bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılan rezerpin, potansiyel olumsuz etkileri nedeniyle günlük dozun 25 mg'dan fazla olmaması gerektiği belirtilmektedir. Rezerpin inhibitörü, RND, MFS ve membran protein sınıfı pompalarına etki gösterdiği için umut verici bir inhibitör olduğu düşünülmüştür (Seeger vd., 2008; Singh ve Srivastava, 2017). Ayrıca, bakterilerde ABC süper ailesinin kodlayan PatA ve PatB'ye etki etmenin yanı sıra, memelilerde de BRCP'yi (breast cancer resistance protein) hedef aldığı belirtilmiştir (Garvey ve Piddock, 2008; Nakashima vd., 2011; Lowrence vd., 2019). Yapılan bir çalışmada *Bacillus subtilis*'te tetrasiklinin rezerpin ile kombine kullanımı sonucunda MİK değerininin 4 kat azaldığı belirtilmiştir (Neyfakh vd., 1991; Pule vd., 2016). Rezerpinin, mikobakterilerdeki izoniazid direncine karşı da etkisinin olduğu bildirilmiştir (Pasca vd., 2005; Pule vd., 2016).

Rezerpinin ($C_{33}H_{40}N_2O_9$) yapısı Şekil 1.31’de gösterilmiştir (Pule vd., 2016).

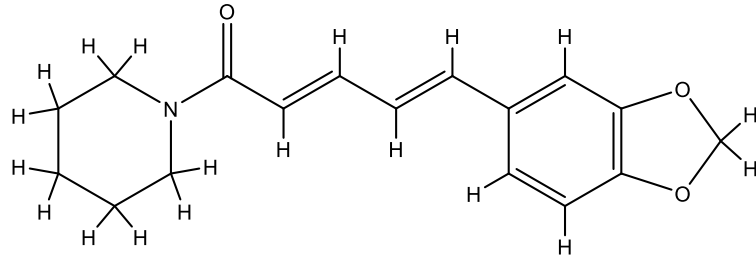


Şekil 1.31 Rezerpin yapısı

1.4.2.2 Piperin

Piperin karabiberde bulunur ve *Piper nigrum*’dan izole edilebilmektedir (Kumar vd., 2008; Amaral vd., 2011, Singh ve Srivastava, 2017, Sharma vd., 2019). Piperin, ABC taşıyıcılarıyla, insan P-glikoproteinini, özellikle sitokrom P450 aracılı yolları baskılayan ve hayvan modellerinde glukuronidasyon aktivitesinin inhibisyonuna aracılık eden bir ilaç güçlendiricisidir (Kumar vd., 2008; Sharma vd., 2019). Piperin, hem ilaç sindiriminde, hem de metabolitlerin ve ksenobiyotiklerin taşınmasında hayati öneme sahip enzimlerin inhibitörü olarak kullanılmaktadır. Mikobakterilere karşı inhibitör olarak görev aldığı da bildirilmiştir (Amaral vd., 2011; Singh ve Srivastava, 2017). *M. smegmatis*’e yönelik bir çalışmada, piperinin (32 mg/L), EtBr’nin MİK değerini 2 kat azaltabildiği; rifampisin’in etkisini de arttığı belirtilmiştir (Singh ve Srivastava, 2017; Viveiros vd., 2012). Mikobakterinin yanı sıra *S. aureus* patojenlerine karşı da inhibitör aktivitesi rapor edilmiştir (Kumar vd., 2008; Sharma vd., 2019). Örneğin, NorA’yı aşırı eksprese eden *S. aureus* suşunda siprofloksasin’in MİK değerini 2 kat azalttığı bildirilmiştir (Singh vd., 2011; Singh ve Srivastava, 2017). NorA haricinde *Mycobacterium* spp. ve *S. aureus*’ta MdeA ve Rv1258c pompa proteinlerine karşı piperinin etkili olduğu belirtilmiştir (Kumar vd., 2008; Sharma vd., 2010; Sharma vd., 2019).

Piperinin ($C_{17}H_{19}NO_3$) yapısal formülü ise Şekil 1.32’de verilmiştir (Stavri vd., 2007).

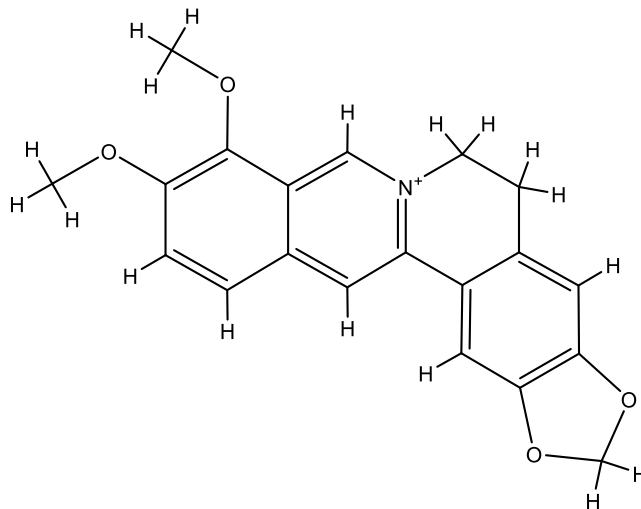


Şekil 1.32 Piperin yapısı

1.4.2.3 Berberin

Berberin; *Berberis fremontii*'den izole edilmiş geniş spektrumlu terapötik özellikler sergileyen bir nükleik asit bağlayıcı izokinolon alkaloid olarak bilinmektedir. Berberin üzerindeki çalışmalar, kardiyovasküler sistem üzerindeki bakteriyel etkileri, anti-inflamatuar özellikleri ve kanserdeki farklı tümör hücrelerinin büyümesini baskılama yeteneğine odaklanmış olup, nöro-inflamasyonla ilişkili bozuklukları tedavi etmek için de kullanıldığı belirtilmiştir (Singh ve Srivastava, 2017). *B. fremontii*'den izole edilen ve bir flavolignan olan 5'-metoksi-hidokokarpin, proton pompasını inhibe ederek norfloksasinin ve çeşitli NorA substratlarının etkinliğini arttırdığı bildirilmiştir. Fakat toksisite problemlerinden dolayı klinik kullanımı şüphelidir (Sharma vd., 2019; Stermitz vd., 2000).

Berberinin ($C_{20}H_{18}NO_4^+$) yapısı ise Şekil 1.33'de gösterilmiştir (Khameneh vd., 2019).

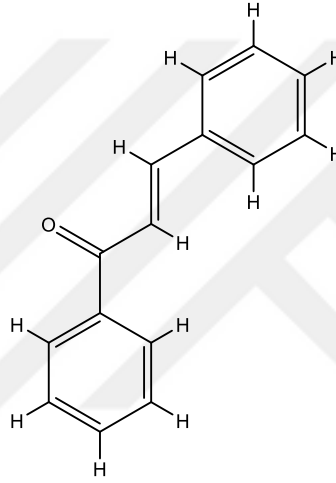


Şekil 1.33 Berberin yapısı

1.4.2.4 Kalkon

Dalea versicolor'dan elde edilen kalkon bileşiğinin *S. aureus*'a karşı berberin, eritromisin ve tetrasiklin aktivitesini artırdığı belirtilmiştir (Belofsky vd., 2006; Stavri vd., 2007). Kalkonun aktiviteyi artırırken NorA'yı inhibe ettiği düşünülmektedir. Bu bileşiğin NorA pompası için bir substrat olduğu ve *S. aureus* için bir efflux pompası inhibitörü olarak etki gösterdiği bildirilmiştir (Stavri vd., 2007).

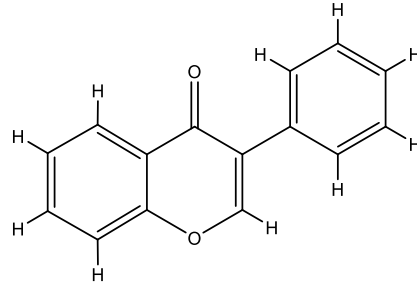
Kalkon ($C_5H_{12}O$) bileşeninin yapısı Şekil 1.34'de verilmiştir (Stavri vd., 2007).



Şekil 1.34 Kalkonun yapısı

1.4.2.5 Arylbenzofuran aldehyd, pterokarpan ve izoflavon

Yapılan bir çalışmada *Dalea spinosa*'dan izole edilen arylbenzofuran aldehyd, pterokarpan ve izoflavon bileşenlerinin aktivitesinin varlığı belirtilmiştir (Belofsky vd., 2006; Stavri vd., 2007). Bu üç bileşiğin de berberin aktivitesini artırdığı ve *S. aureus* 'a karşı MİK değerinin 4-8 kat azalttığı bildirilmiştir. Bileşenlerden birisi olan izoflavonun ($C_{15}H_{10}O_2$) yapısı Şekil 1.35'de gösterilmiştir (Stavri vd., 2007).

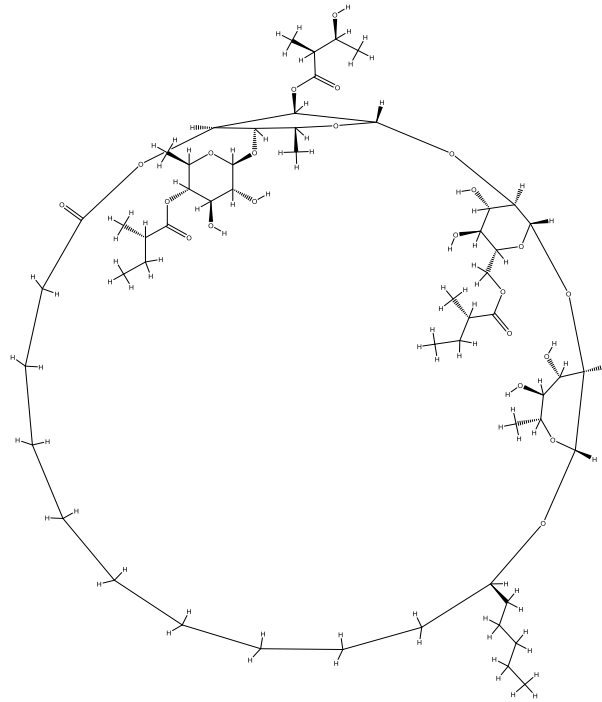


Şekil 1.35 İzoflavonun yapısı

1.4.2.6 Orizabin XIX, orizabin IX ve orizabin XV

Ipomoea tricolor türlerinin fitokimyasal içerik incelemesini konu alan bir çalışmada izole edilen üç oligosakkaritin (orizabin XIX, orizabin IX ve orizabin XV) norfloksasinin NorA'yı over eksprese eden *S. aureus* SA-1199B suşuna karşı etkisini kuvvetlendirdiği belirtilmiştir (Pereda-Miranda vd., 2006; Stavri vd., 2007). Örneğin, amfipatik orizabin XIX'nın, 25 mg/L'lik bir konsantrasyonda norfloksasinin aktivitesini 4 kat artırdığı bildirilmiştir.

Orizabin XIX ($C_{55}H_{94}O_{23}$) yapısı Şekil 1.36'da verilmiştir (Jachak vd., 2012; Stavri vd., 2007).

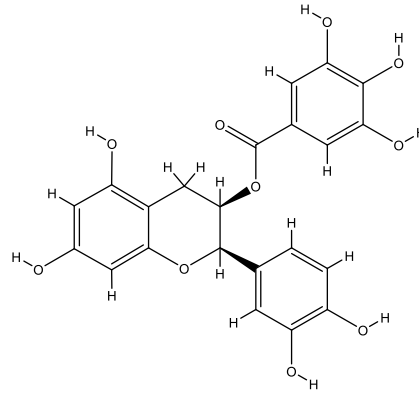


Şekil 1.36 Orizabin XIX

1.4.2.7 Kateşin gallatlar

Camellia sinensis'de (çay) bulunan kateşinler; kardiyoprotektif, nöroprotektif ve anti-kanser gibi olumlu biyolojik özellikleri nedeniyle oldukça ilgi görmektedir (Dube vd., 2010). Kateşin gallatlar, metisiline dirençli *S. aureus*'a (MRSA) karşı metisilin direncini tersine çevirme yetenekleri ile ilgi gören başka bir fenolik metabolit grubudur (Hamilton-Miller ve Shah, 1999, 2000; Stavri vd., 2007; Yam vd., 1998). 96 kuyucuklu mikro plakalarda yapılan epikateşin gallat ve epigallokateşin gallatın modülasyon deneyleri ile bu bileşiklerin 20 mg/L'lik bir konsantrasyonda SA1199B suşuna karşı norfloksasinin MİK değerini 4 kat azalttığı belirtilmiştir (Gibbons vd., 2004; Stavri vd., 2007). Epigallokateşin gallatın dirençli stafilokoklarda Tet(K) protein pompasına etki göstererek tetrasiklin aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. 30 mg/L epigallokateşin gallat konsantrasyonunda, *Staphylococcus epidermidis* ve *S. aureus*'un tetrasiklin aktivitesinde 4 ve 8 kat artışın olduğu bildirilmiştir (Roccaro vd., 2004; Stavri vd., 2007).

Epikateşin galatın ($C_{22}H_{18}O_{10}$) yapısı Şekil 1.37'de verilmiştir (Stavri vd., 2007).

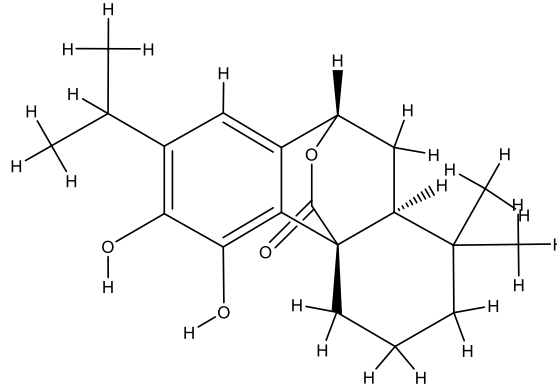


Şekil 1.37 Epikateşin galat yapısı

1.4.2.8 Karnosik asit ve karnasol

Biberiye bitkisinden (*Rosmarinus officinalis*) izole edilen karnosik asit ve karnasol; Tet(K) ile Msr(A) protein pompalarına sahip *S. aureus* suşlarına karşı tetrasiklin ve eritromisin güçlendiricileri olarak tanımlanmıştır.

Karnosolün ($C_{20}H_{26}O_4$) yapısı Şekil 1.38’de verilmiştir (Oluwatuyi vd., 2004; Stavri vd., 2007).

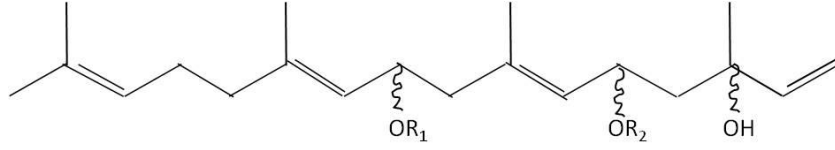


Şekil 1.38 Karnosol yapısı

1.4.2.9 *Lycopus europaeus*’un içeriğindeki özütler

Lycopus europaeus, hem Avrupa’ya, hem de Asya’ya özgü çok yıllık bir bitkidir (Radulović vd., 2012). Bitkinin içeriğindeki lipofilik özütlerin *S. aureus*’un IS-58 suşunun çoklu ilaç dirençli Tet(K) protein pompası ve RN4220 suşunun çoklu ilaç dirençli Msr(A) protein pompasına etki ederek, tetrasiklin ile eritromisin etkisinin güçlenmesine katkı sağladığı belirtilmiştir (Gibbons vd., 2003; Stavri vd., 2007). Hekzan ekstraktının izolasyon sonucunda dört izopimaran diterpeni ve iki oksitlenmiş geranilgeranil diterpeni içeren altı metabolitin izolasyonu ortaya çıkmıştır. İlginç olarak, izopimaran ve geranilgeranil bileşiklerinin NorA’yı over eksprese eden *S. aureus*’un 1199B suşuna karşı norfloksasin aktivitesini arttıramadığı bildirilmiştir. Bu altı bileşiğin ortak özelliği ise oldukça lipofilik olmalarıdır. Bu ise, G (+) bakterilerin sahip olduğu çoklu ilaç dirençli pompaların inhibitörü için anahtar bir faktör olduğu düşünüldüğü belirtilmiştir.

Bileşenlerden birisi olan oksitlenmiş geranilgeranil diterpen yapısı Şekil 1.39’da verilmiştir (Stavri vd., 2007).

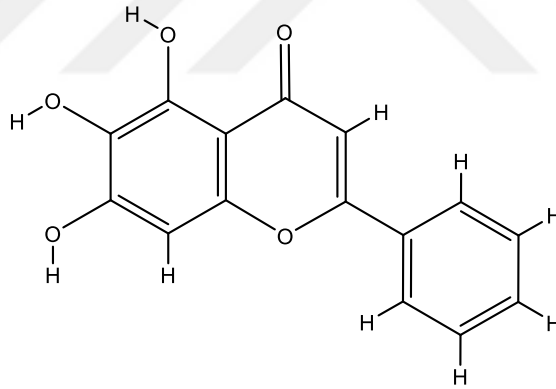


Şekil 1.39 Oksitlenmiş geranylgeranil diterpen yapısı

1.4.2.10 Baicalein

Thymus vulgaris (kekik) bitkisinin yapraklarından izole edilen baicalein; bir trihidroksi flavondur. Tetrasiklin, β -laktamlar, sefmetazol, okzasilin ve ampisilinin baicalein ile MRSA'ya karşı kullanıldığında güçlü bir sinerjik aktivitesinin olduğu tespit edilmiştir (Fujita vd., 2005; Stavri vd., 2007). Baicalein zayıf bir antibakteriyeldir (MİK=100 mg/L). Ancak 25 mg/L'de MRSA klinik izolatın OM481'e karşı tetrasiklinin MİK değerini 4'ten 0.12 mg/L'ye düşürdüğü belirtilmiştir.

Baicalein ($C_{15}H_{10}O_5$) bileşenin yapısı Şekil 1.40'de gösterilmiştir (Stavri vd., 2007).



Şekil 1.40 Baicalein yapısı

1.4.2.11 *Berberis aetnensis* özütleri

Etna yanardağındaki endemik bir bitki olan *Berberis aetnensis*'in kloroform ekstraktı ile elde edilen özütlerin, siprofloksasin ile kombinasyon halinde sinerjistik bir etkileşim gösterdiği ve *S. aureus*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* için siprofloksasinin MİK değerlerini düşürdüğü belirtilmiştir (Musumeci vd., 2003; Stavri vd., 2007).

1.4.2.12 *Mezoneuron benthamianum* ve *Securinega virosa* özütleri

Bu bitkilerin özütlerinin *S. aureus*'un florokinolona, tetrasikline ve eritromisinin dirençli suşlarına karşı bir güçlendirici aktivite gösterdiği bildirilmiş olup, *Mezoneuron benthamianum*'un etanol özütü ve *Securinega virosa*'nın kloroform özütünün norfloksasinin MİK değerini *S. aureus* 1199B suşuna karşı 4 kat azalttığı bildirilmiştir (Dickson vd., 2006; Stavri vd., 2007). *M. benthamianum*'un petrol eteri özütünün ise 1199B suşunda tetrasiklinin MİK değerinde 2 kat azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (Stavri vd., 2007).

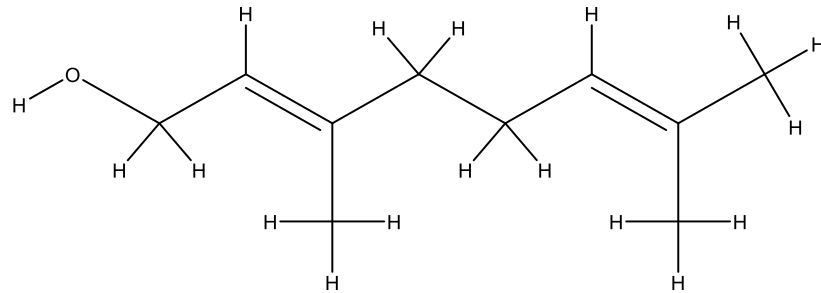
1.4.2.13 *Punica granatum* metanolik ekstraktı

Punica granatum'un (nar) metanolik ekstraktı, 30 MRSA ve MSSA klinik izolatlarının çoğuna karşı kloramfenikol, gentamisin, ampisilin, tetrasiklin ve oksasilin ile sinerjik etkileşimler sergilediği belirtilmiştir (Braga vd., 2005; Stavri vd., 2007).

1.4.2.14 Geraniol

Geraniol bir monoterpenoid alkol bileşeni olup *Helichrysum italicum*'dan izole edilebilmektedir. Bu bileşik, çeşitli G (-) bakteri türlerindeki çoklu ilaç direnç efflux pompalarının inhibisyonunu sağlamaktadır. Bu bileşen, kloramfenikolün MİK değerini azaltıp *Enterobacter aerogenes*'in CM-64 suşunun üç taraflı efflux pompası AcrAB-TolC'yi over eksprese etmiştir (Lorenzi vd., 2009; Sharma vd., 2019).

Geraniol (C₁₀H₁₈O) bileşeninin yapısı Şekil 1.41'de verilmiştir (Lüddecke vd., 2012).

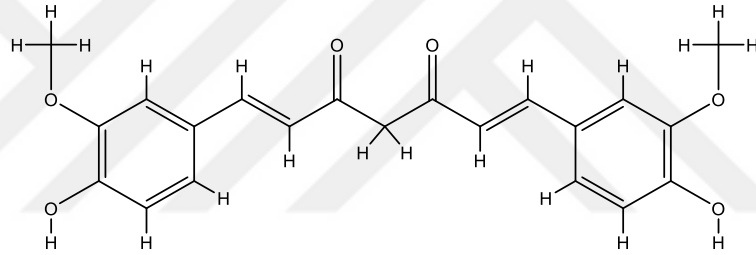


Şekil 1.41 Geraniol yapısı

1.4.2.15 Kurkumin

Kurkumin, *Curcuma longa*'nın (zerdeçal) köklerinden elde edilebilen bir bileşen olup, antioksidan ve antienflamatuar özelliklere sahiptir (Farazuddin vd., 2014). Yapılan çalışmalarda *S. aureus* ve *E. coli*'nin hücre zarlarına zarar verip, bakterisidal aktivite gösterebileceği belirtilmiştir (Khameneh vd., 2019; Tyagi vd., 2015). Ayrıca, *S. aureus*'un NorA pompa proteinini hedefleyerek siprofloksasin ve norfloksasin direncini inhibe ettiği bildirilmiştir (Joshi vd., 2014; Sharma vd., 2019).

Kurkuminin ($C_{21}H_{20}O_6$) yapısı Şekil 1.42'de verilmiştir (Farazuddin vd., 2014; Shishodia vd., 2005).

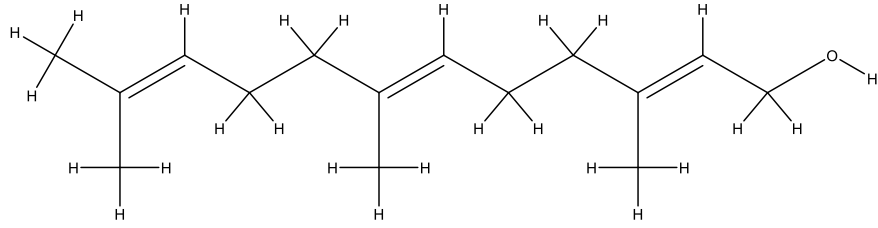


Şekil 1.42 Kurkumin yapısı

1.4.2.16 Farnesol

Farnesol, doğal olarak üretilen 15-karbonlu organik asiklik sesquiterpen alkol (izoprenol) olup, insan beyinde bulunan nöronal voltaj kapılı Ca^{2+} kanallarının güçlü bir blokeridir (Ramelow vd., 2020). Ayrıca farnesolün limon otu yağı ve citronella gibi uçucu yağlarda da bulunduğu bildirilmiştir (Song ve Wu, 2016). *In vitro* çalışmalarda güçlü antioksidan ve antienflamatuar etkilere sahip olduğu da belirtilmiştir (Ramelow vd., 2020). Bu bileşiğin *M. smegmatis*'in EtBr MİK değerini azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Jin vd., 2010). Ayrıca farnesolün ökaryotik ve prokaryotik hücreler üzerindeki diğer birçok etkisinin yanı sıra, *Candida albicans*'ın azole karşı dirençli suşlarında ABC pompasına etki ettiği de bildirilmiştir (Černáková vd., 2019).

Farnesolün ($C_{15}H_{26}O$) yapısı Şekil 1.43'de verilmiştir (Khameneh vd., 2019).

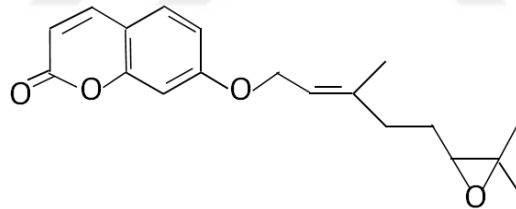


Şekil 1.43 Farnesol yapısı

1.4.2.17 Kumarinler

Greyfurt yağından izole edilebilen kumarinler 4-(((E)-5-(3,3 dimethyl-2-oxiranyl)-3-methyl-2-pentenyl) oxy)-7H-furo(3,2-g)chromen-7-one ve 7-(((E)-5-(3,3-dimethyl-2-oxiranyl)-3-methyl 2-pentenyl)oxy}-2H-2-chromanone sırasıyla 35,7 mg/L'lik 30 mg/L'lik konsantrasyonda norfloksasine dirençli *S. aureus* suşunda norfloksasinin MİK değerini 20 kat azalttığı belirtilmiştir (Abulrob vd., 2004; Jachak vd., 2012).

Kumarinlerden bir bileşen olan 7-(((E)-5-(3,3-dimethyl-2-oxiranyl)-3-methyl 2-pentenyl)oxy}-2H-2-chromanone yapısı Şekil 1.44'de verilmiştir (Jachak vd., 2012).

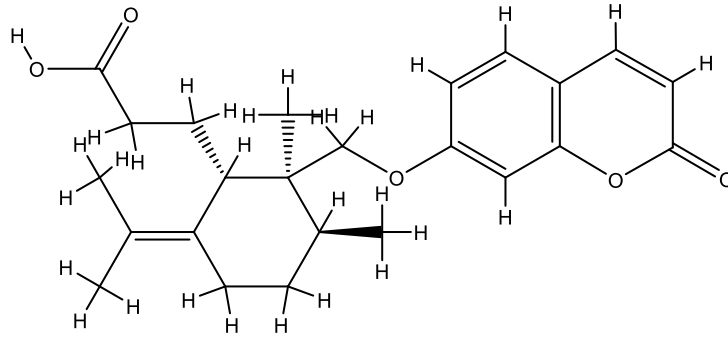


Şekil 1.44 Kumarinden bir bileşen

1.4.2.18 Galbanik asit

Galbanik asit, *Ferula szowitsiana*'nın köklerinden izole edilebilen bir seskiterpen kumarindir. *S. aureus*'un çeşitli dirençli klinik izolatlarına karşı EtBr'ün (4–16'den 0,5–2 µg/mL'ye) ve siprofloksasinin (300 µg/mL'de 10–80'den ≤ 2,5–5 µg/mL'ye) MİK değerini düşürdüğü belirtilmiştir (Bazzaz vd., 2010; Jachak vd., 2012).

Galbanik asitin (C₂₄H₃₀O₅) yapısı Şekil 1.45'de verilmiştir (Jachak vd., 2012).

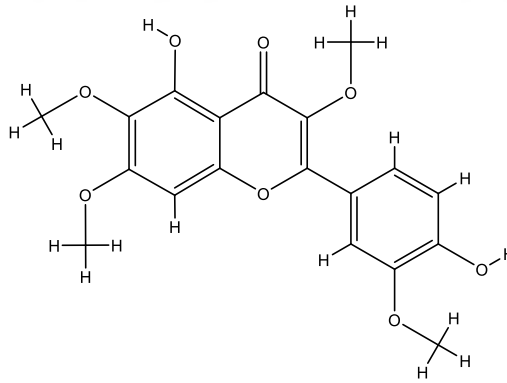


Şekil 1.45 Galbanik asit yapısı

1.4.2.19 Chrysosplenol-D ve Chrysoplenetin

Chrysosplenol-D ve Chrysoplenetin bileşenleri *Artemisia annua*'dan izole edilmiş olup berberin varlığında (30 µg/mL) *S. aureus*'u Chrysosplenol-D'nin 25 mg/L ve Chrysoplenetin'in 6,25 mg/L MİK değeri ile inhibe ettiği belirtilmiştir (Stermitz vd., 2002; Jachak vd., 2012).

Chrysoplenetin ($C_{19}H_{18}O_8$) yapısı Şekil 1.46'da verilmiştir (Khameneh vd., 2019).

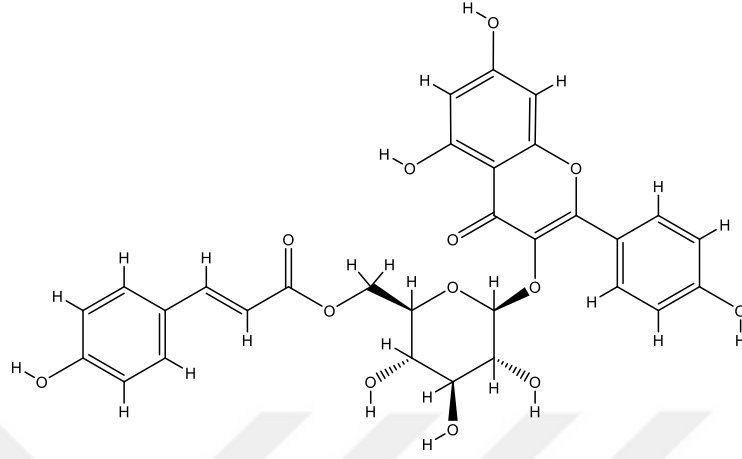


Şekil 1.46 Chrysoplenetin yapısı

1.4.2.20 Tilirosit

Tilirosit bileşeni *Herissantia tiubae*'nin aerial kısımlarından elde edilmiş olup *S. aureus*'a karşı 256 µg/mL'de antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, *S. aureus*'a karşı 64 µg/mL kullanıldığında siprofloksasinin MİK değerinde 16 kat kadar, 32 µg/mL kullanıldığında ise siprofloksasinin MİK değerinde 8 kat

azalma gözlemlendiği belirtilmiştir (Falcão-Silva vd., 2009; Jachak vd., 2012). Tilisorit ($C_{30}H_{26}O_{13}$) yapısı Şekil 1.47’de gösterilmiştir (Jachak vd., 2012).

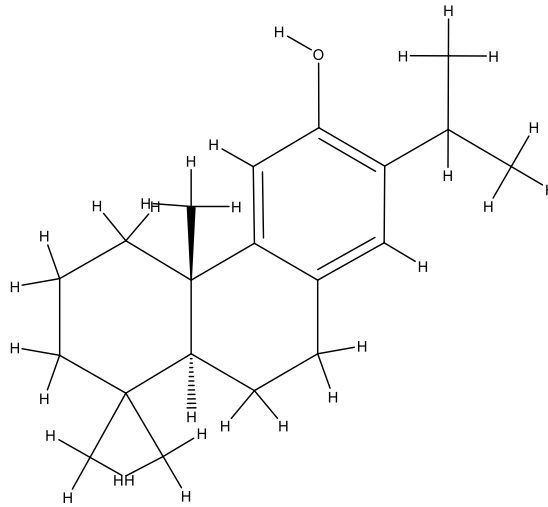


Şekil 1.47 Tilirosit yapısı

1.4.2.21 Ferruginol

Ferruginol, *Chamaecyparis lawsoniana*’dan izole edilebilmekte olup dirençli *S. aureus* suşlarının NorA pompasına karşı aktivite gösterdiği belirtilmiştir. 2 µg/mL konsantrasyonda kullanıldığında *S. aureus*’un SA-1199B suşuna karşı norfloksasin aktivitesinde iki kat artış olduğu bildirilmiştir (Smith vd., 2007; Jachak vd., 2012).

Ferruginol ($C_{20}H_{30}O$) yapısı Şekil 1.48’de verilmiştir (Jachak vd., 2012).

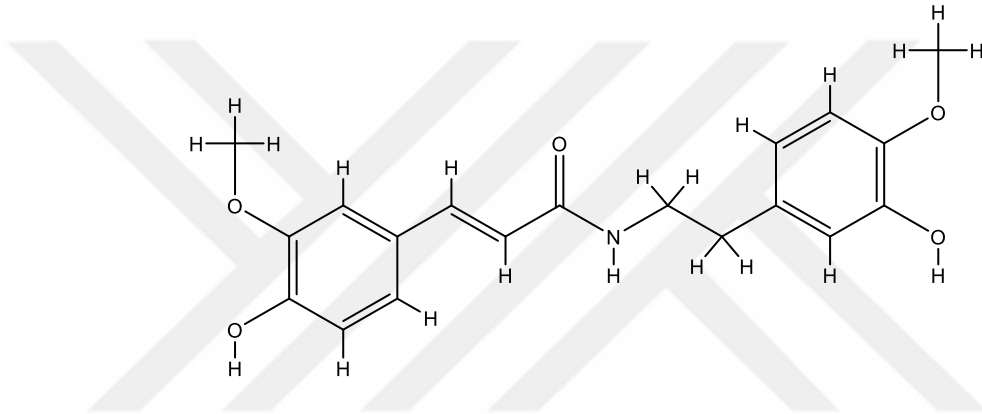


Şekil 1.48 Ferruginol yapısı

1.4.2.22 N-trans-feruloil4'-O-metildopamin

N-trans-feruloil4'-O-metildopamin bileşeni, *Mirabilis jalapa*'dan (akşamsefası) izole edilebilmekte olup, over eksprese olan çoklu ilaç dirençli *S. aureus* suşlarına karşı NorA taşıyıcısını inhibe edebildiği ve norfloksasinin MİK değerini 100 µg/mL'de 8 kat azalttığı belirtilmiştir (Jachak vd., 2012; Michalet vd., 2007).

N-trans-feruloil4'-O-metildopamin ($C_{19}H_{21}NO_5$) yapısı Şekil 1.49'da verilmiştir (Jachak vd., 2012).

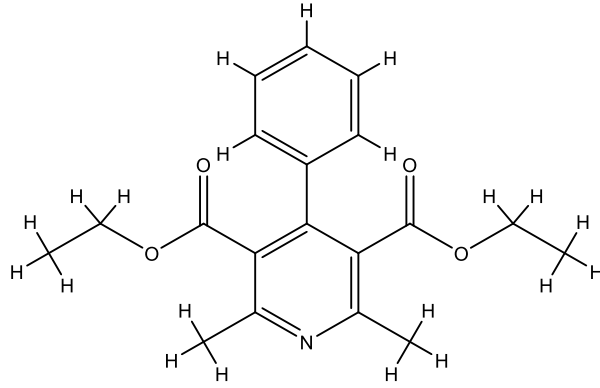


Şekil 1.49 N-trans-feruloil4'-O-metildopamin yapısı

1.4.2.23 2,6-dimetil-4-fenil-piridin-3,5-dikarboksilik asit dietil ester

Jatropha elliptica'nın ekstraktlarından izole edilen 2,6-dimetil-4-fenil-piridin-3,5-dikarboksilik asit dietil esterin antimikrobiyal aktivitesi bulunmamakla birlikte, *S.aureus*'un 1199B suşuna karşı siprofloksasinin ve norfloksasinin aktivitesinin arttığı belirtilmiştir.

2,6-dimetil-4-fenil-piridin-3,5-dikarboksilik asit dietil esterin ($C_{19}H_{21}NO_4$) yapısı Şekil 1.50'de verilmiştir (Marquez vd., 2005; Stavri vd., 2007).

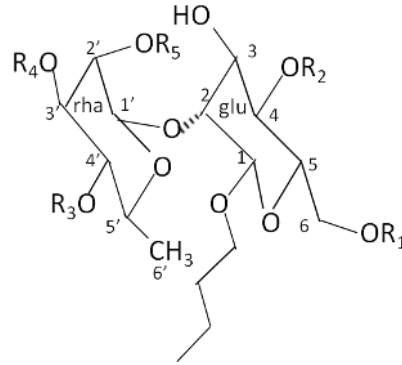


Şekil 1.50 2,6-dimetil-4-fenil-piridin-3,5-dikarboksilik asit dietil ester yapısı

1.4.2.24 Polyacylated neohesperidosides

Geranium caespitosum'dan izole edilen polyacylated neohesperidosides bileşeninin *S. aureus*'a karşı inhibitör aktivitesinin olduğu belirtilmiştir (Stermitz vd., 2003; Sumithra vd., 2012).

Polyacylated neohesperidosides bileşeninin yapısı Şekil 1.51'de verilmiştir (Stermitz vd., 2003).



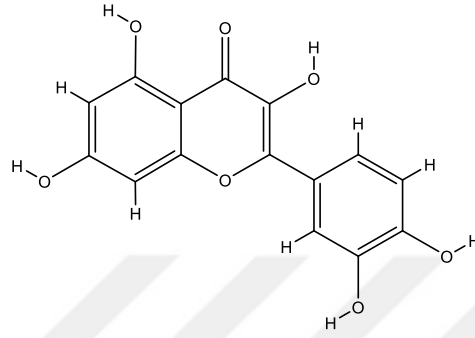
Şekil 1.51 Polyacylated neohesperidosides yapısı

1.4.2.25 Kuarsetin

Kuarsetin, bir flavanoid olup; birçok sebze, meyve ve tahılda bulunabilmektedir. Son araştırmalar, kuarsetinin anti-tüberküloz etkisi gösterdiğini bildirmiştir (Suriyanarayanan ve Santhosh, 2015; Song ve Wu, 2016). Kuarsetinin bakterilerde MFS (NorA) ve RND (AcrB)'yi hedef aldığı, memelilerde ise P-glikoproteini ile

BCRP'yi hedeflediği belirtilmiştir (Abreu vd., 2015; Al-Karablieh vd., 2009; Kim vd., 2017; Limtrakul vd., 2005; Lowrence vd., 2019; Lv vd., 2016; Ohene-Agyei vd., 2014).

Kuersetin ($C_{15}H_{10}O_7$) yapısı Şekil 1.52'de verilmiştir (Cao vd., 2014).

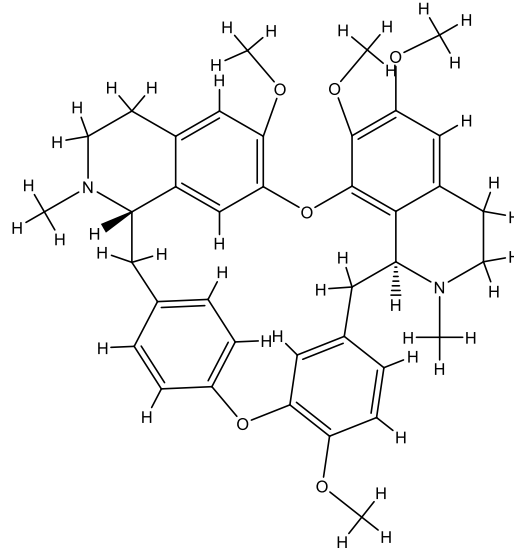


Şekil 1.52 Kuarsetin yapısı

1.4.2.26 Tetrandrine

Tetrandrine, *Stephania tetrandra* bitkisinin köklerinden izole edilmiş doğal bir maddedir. Kalsiyum kanal blokeri olan verapamil ile benzer etki gösterdiği bildirilmiştir (Sutter ve Wang, 1993; Song ve Wu, 2016;). Tetrandrine; *M. tuberculosis*'in dirençli olduğu izonizaid ve etambutol ilaçlarının MİK değerlerinde %82 oranında azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir. Bu ilaçların kombine kullanımında anti-tüberküloz etkisinin artabileceği, ilaçların dozunu ve yan etkilerinin de azaltılmasına yardımcı olabileceği bildirilmiştir (Song ve Wu, 2016; Song ve Wu, 2016).

Tetrandrine ($C_{38}H_{42}N_2O_6$) yapısı 1.53'de verilmiştir (King vd., 1988).



Şekil 1.53 Tetrandrine yapısı

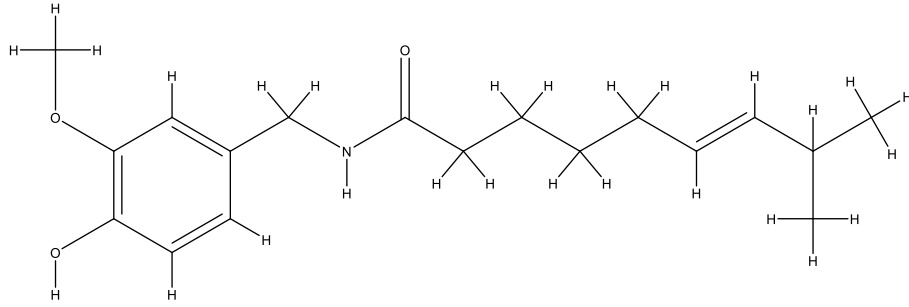
1.4.2.27 Compound 1

Compound 1, *Hypericum olympicum* L. cf. *uniflorum* özütlerinden elde edilen bir bileşiktir. Yapılan bir çalışmada, ATP'ye bağlı MurE ligazını inhibe ederek *Mycobacterium bovis* BCG'nin gelişmesini inhibe edebileceği gibi, *S. aureus* NorA pompasına da etki edebileceği belirtilmiştir (Minh vd.,2019; Shiu vd., 2013; Song ve Wu, 2016).

1.4.2.28 Kapsaisin

Kapsaisin, çeşitli biber varyantlarının meyvelerinde büyük miktarlarda bulunan bir bileşiktir. *Capsicum* cinsinin aktif bileşenidir ve keskinliği ile bilinmektedir (Adaszek vd., 2019). Yapılan çalışmalarda kapsasinin, NorA içeren *S. aureus* (SA-1199B) hücrelerinde EtBr'nin zar boyunca taşınmasını engellediği bildirilmiştir (Kalia vd., 2012; Kumar vd., 2013). Ayrıca, *S. aureus* (SA-1199 ve SA-1199B) için siprofloksinin MİK değerini önemli ölçüde azalttığı da belirtilmiştir (Kalia vd., 2012).

Kapsaisin ($C_{18}H_{27}NO_3$) yapısı Şekil 1.54'de verilmiştir (Antonio vd., 2018).

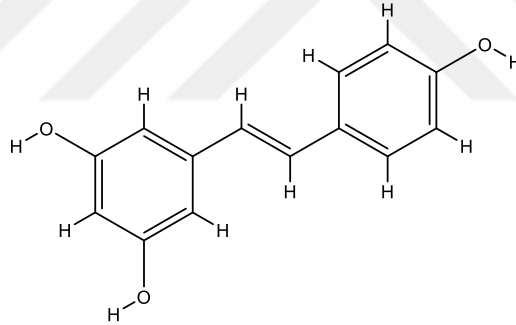


Şekil 1.54 Kapsaisin yapısı

1.4.2.29 Resveratrol

Vitis vinifera'dan izole edilebilen resveratrol, *Arcobacter* türlerine karşı inhibitör olarak kullanılabildiği, fakat henüz hangi pompayı hedef aldığının keşfedilemediği belirtilmiştir (Ferreira vd., 2014; Samreen vd., 2019).

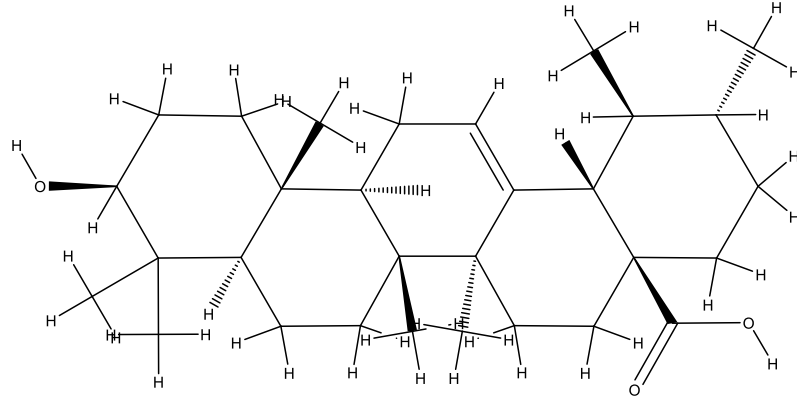
Resveratrol ($C_{14}H_{12}O_3$) bileşiğinin yapısı Şekil 1.55'de verilmiştir (Gülçin, 2010).



Şekil 1.55 Resveratrol yapısı

1.4.2.30 Ursolik asit

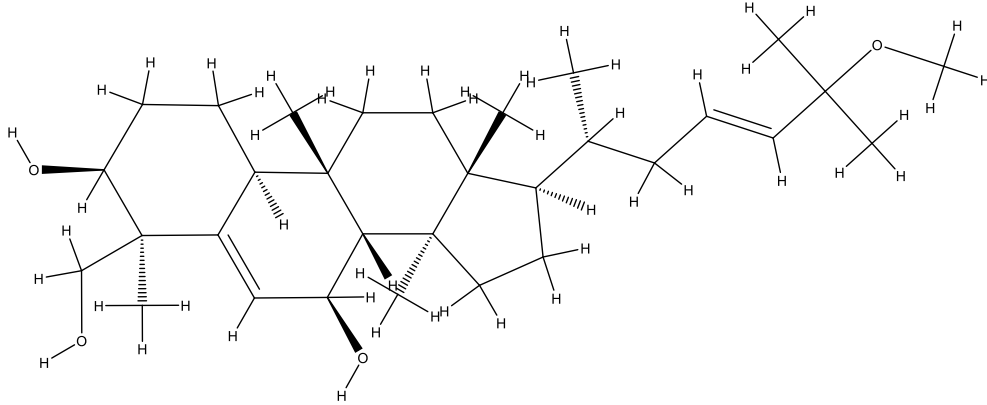
Eucalyptus tereticornis'den izole edilebilen ursolik asit, *E. coli*'nin AcrA, AcrB, YojI, TolC pompalarına karşı inhibitör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Dwivedi vd., 2019; Samreen vd., 2019). Ursolik asidin ($C_{30}H_{48}O_3$) yapısı Şekil 1.56'da verilmiştir (Samreen vd., 2019).



Şekil 1.56 Ursolik asit yapısı

1.4.2.31 Balsaminagenin B ve Karavilagenin C

Momordica balsamina L.'den izole edilen balsaminagenin B ve karavilagenin C'nin, *Enterococcus faecium* ile *S. aureus* bakterilerinin NorA pompasına karşı inhibitör etkisi gösterdiği belirtilmiştir (Ramalhete vd., 2011; Samreen vd., 2019). Balsaminagenin B'nin ($C_{31}H_{52}O_4$) yapısı Şekil 1.57'de verilmiştir (Abdallah vd., 2015).



Şekil 1.57 Balsaminagenin B yapısı

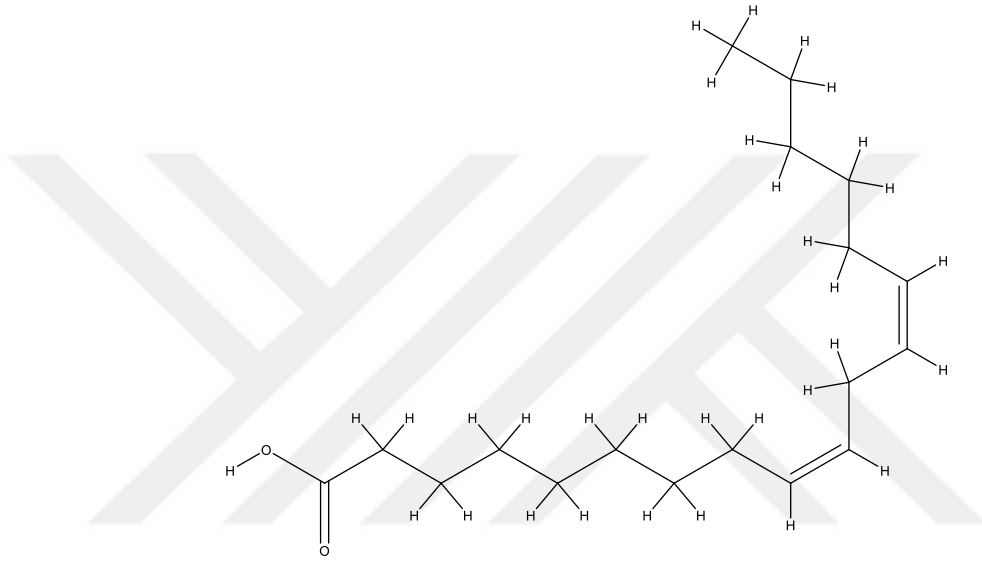
1.4.2.32 *Salvia fruticosa* esansiyel yağı

Salvia fruticosa (Anadolu Adaçayı) bitkisinden izole edilen esansiyel yağın, tetrasikline dirençli *S. epidermidis*'in TetK pompasına inhibitör etkisi gösterdiği belirtilmiştir (Chovanová vd., 2015; Samreen vd., 2019).

1.4.2.33 Linoleik asit

Portulaca oleracea L. (Semizotu) bitkisinden izole edilen linoleik asidin, EtBr konsantrasyonunu rezepin ile karşılaştırıldığında 64 mg/L'lik bir konsantrasyonda inhibe ettiği belirtilmiştir (Chan vd., 2014; Samreen vd., 2019).

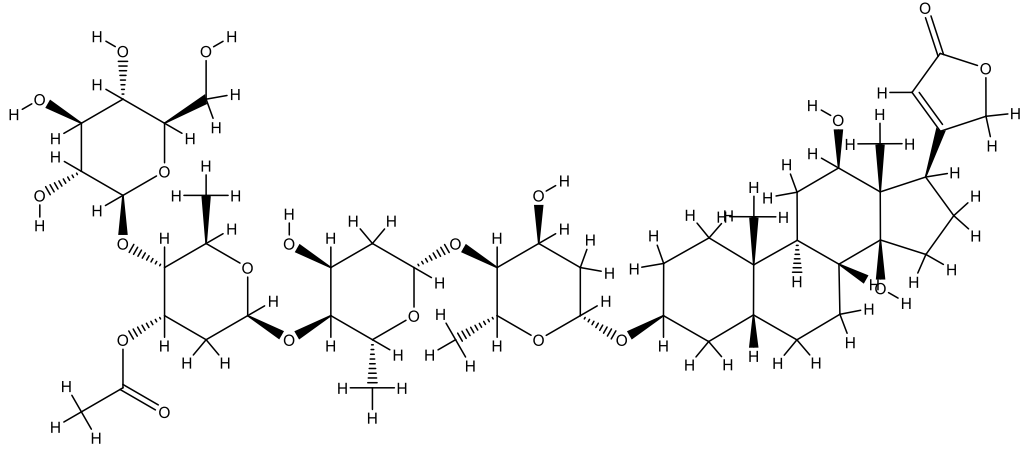
Linoleik asidin ($C_{18}H_{32}O_2$) yapısı Şekil 1.58'de verilmiştir (Liascukiene vd., 2012).



Şekil 1.58 Linoleik asit yapısı

1.4.2.34 Lanatozid C

Digitalis lanata'dan (yünlü yüksük otu) izole edilebilen lanatozid C'nin, *E. coli* ve *P. aeruginosa*'nın MexAB ve AcrB pompalarını inhibe edebildiği belirtilmiştir (Aparna vd., 2014; Samreen vd., 2019). Lanatozid C'nin ($C_{49}H_{76}O_{20}$) yapısı Şekil 1.59'da verilmiştir (Schneider vd., 2017).

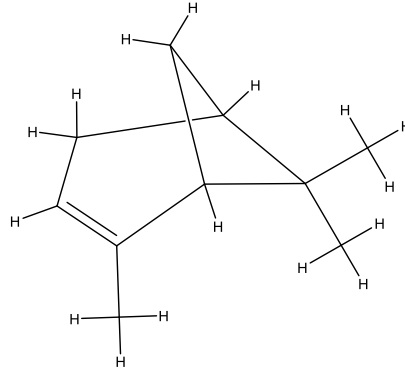


Şekil 1.59 Lanatozid C yapısı

1.4.2.35 α -Pinene

Alpinia katsumadai'nin tohumlarından izole edilen ve esansiyel yağlardan biri olan α -pinene, *Campylobacter jejuni*'nin CmeABC ve Cj1687 pompalarını inhibe edici etki gösterdiği belirtilmiştir (Kovač vd., 2015; Samreen Ahmad vd., 2019).

α -pinene ($C_{10}H_{16}$) yapısı Şekil 1.60'da verilmiştir (Shekhany ve Ahmed, 2018).

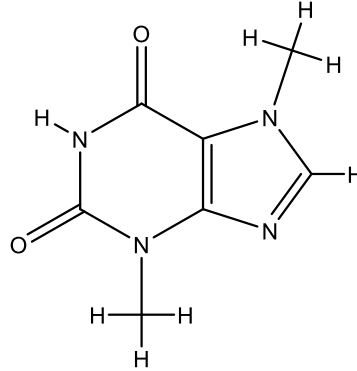


Şekil 1.60 α -pinene

1.4.2.36 Teobromin

Teobromin, kakao çekirdeğinde bulunan önemli bir bileşendir (Lakshmi vd. 2019). *Salmonella typhimurium* ve *K. pneumoniae*'nin AcrAB-TolC pompalarını inhibe ederek siprofloksasin ve tetrasiklin gibi antibiyotiklerin etkisini artırdığı belirtilmiştir (Piddock vd., 2010; Samreen vd., 2019).

Teobromin ($C_7H_8N_4O_2$) yapısı Şekil 1.61’de verilmiştir (Prager vd., 2007).

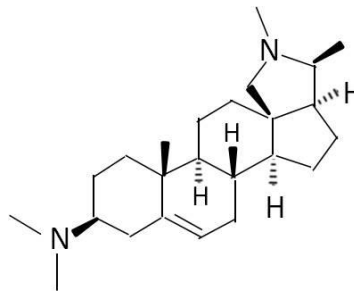


Şekil 1.61 Teobromin yapısı

1.4.2.37 Konesinin

Etnobotanik bir bitki olan *Holarrhena antidysenterica*’nın temel bileşiği olan konesinin ishal, dizanteri, ateş ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra Siriyong ve arkadaşlarının (2017) yapmış olduğu bir çalışmada steroidal bir alkaloid bileşik olan konesinin, çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa*’ya karşı direnç değiştirici bir ajan olduğu ve MexAB-OprM pompasını inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Çalışmalarının sonucunda ise G (-) patojenlerde RND süper ailesine karşı inhibitör özelliği gösterebileceği belirtilmiştir (Siriyong vd., 2017).

Konesinin bileşiğinin yapısı ise Şekil 1.62’de verilmiştir (Khameneh vd., 2019).

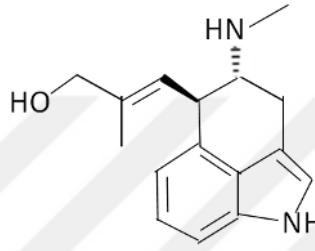


Şekil 1.62 Konesinin yapısı

1.4.2.38 Chanoclavine

Ipomoea muricata'dan izole edilebilen chanoclavine, çoklu ilaç dirençli *E. coli*'ye karşı tetrasiklin antibiyotiği ile birlikte uygulandığında tetrasiklinin MİK değerini 16 kata kadar azaltıp sinerjistik etki gösteren bir bileşendir (Dwivedi vd., 2019; Khameneh vd., 2019).

Chanoclavine bileşenin yapısı ise Şekil 1.63'de verilmiştir (Khameneh vd., 2019).



Şekil 1.63 Chanoclavine yapısı

1.4.2.39 Formononetin

Formononetin bileşiği *M. smegmatis*'in dirençli suşuna karşı inhibitör olarak denenmiş olup, MİK değerinde azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir (Lechner vd., 2008; Khameneh vd., 2019).

1.4.2.40 Luteolin

Luteolin bileşiği *Mycobacteria* türlerinin dirençli suşlarına karşı inhibitör olarak denenmiş olup, MİK değerinde azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir (Khameneh vd., 2019; Lechner vd., 2008; Rodrigues vd., 2011).

1.4.2.41 Kaempferol

Kaempferol bileşiği MRSA ve *C. albicans*'a karşı inhibitör olarak denenmiş olup MİK değerinde azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir (Khameneh vd., 2019; Randhawa vd., 2016; Shao vd., 2016).

1.4.2.42 Silibinin

Silibinin bileşiği MRSA suşlarına karşı inhibitör olarak denenmiş olup, norfloksasinin MİK değerini 20 kata kadar azaltabildiği belirtilmiştir (Abulrob vd., 2004; Khameneh vd., 2019). Bu bileşiğin NorA pompasına etki ederek norfloksasine karşı sinerjistik etkisinin görüldüğü bildirilmiştir (Mahmood vd., 2016; Sharma vd., 2019).

1.4.2.43 Timol

Timol bileşiği (2-izopropil-5-metilfenol) *C. albicans*, *Candida glabrata* ve *Candida krusei*'ye karşı denenmiş olup, etki mekanizması olarak H (+) – ATPaz inhibisyonu ile efflux pompası inhibisyonunu sağladığı ve flukonazol ile kombinasyonunda sinerjistik etkisinin olduğu belirtilmiştir (Khameneh vd., 2019; Sharifzadeh vd., 2018).

1.4.2.44 Karvakrol

Karvakrol bileşiğinin etki mekanizması olarak efflux pompasına etki ettiği ve *Aspergillus* türlerinin büyümesini inhibe edebildiği belirtilmiştir (Abbaszadeh vd., 2014; Khameneh vd., 2019).

1.4.2.45 Pheophorbide A

Pheophorbide A bileşiğinin, *Streptococcus aureus* ve *P. aeruginosa*'nın NorA, MexAB-OprM pompalarını berberin ile inhibe ederek, siprofloksasin etkisini artırdığı belirtilmiştir (Sharma vd., 2019; Zechini ve Versace, 2009).

1.4.2.46 Cathinone

Cathinone, *S. typhimurium*'un acrAB-TolC pompasını inhibe edebileceği ve siprofloksasinin etkisini artırdığı belirtilmiştir (Piddock vd., 2010; Sharma vd., 2019).

1.4.2.47 Artesunate

Artesunate bileşiği, *E. coli*'nin AcrAB-TolC pompasına etki ederek penisilin, ampisilin, sefazolin, sefuroksim ve sefoperazon antibiyotiklerine karşı sinerjistik etki sergilediği belirtilmiştir (Li vd., 2011; Sharma vd., 2019).

1.4.2.48 Diosmetin

Diosmetin bileşiği *S. aureus*'un MsrA ve NorA pompalarına etki ederek eritromisin ile norfloksasine karşı sinerjistik etki sergilediği belirtilmiştir (Chan vd., 2013; Sharma vd., 2019).

1.4.2.49 *Acer saccharum* Marsh metanol ekstraktı

Sapindaceae familyasına ait *Acer saccharum* Marsh, fenolik açıdan zengin olan akçağaç şurubu özütü ile bilinmektedir. Bitkinin metanol ekstraktının *E. coli*'ye karşı (ATCC 700928) siprofloksasin ile sinerjistik etkisi gösterdiği ve efflux pompa inhibitörü etkisinin olduğu belirtilmiştir (Das vd., 2018; Prasch ve Bucar, 2015).

1.4.2.50 Daidzein

Leguminosae familyasına ait olan *Glycine max* (L.) Merr'den elde edilen daidzein, *E. coli* (AcrAB-TolC) ve *P. aeruginosa*'ya (MexAB-OprM) karşı potansiyel bir efflux pompası inhibitörü olarak değerlendirildiği ve karbenisilin ile sinerjistik etki gösterdiği belirtilmiştir (Aparna vd., 2014; Das vd., 2015; Prasch ve Bucar, 2015). Bu bileşiğin P-glikoprotein ekspresyonunu baskıladığı ve böylece insan servikal karsinom KB-V1 hücrelerinin ilaç duyarlılığını arttırdığı bildirilmiştir (Aparna vd., 2014; Das vd., 2018; Limtrakul vd., 2005; Prasch ve Bucar, 2015).

1.4.3 Böcekten Elde Edilen Doğal İnhibitör

1.4.3.1 Thanatin

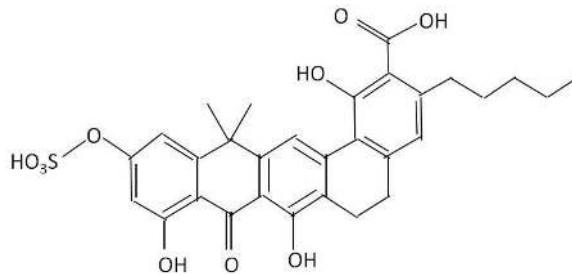
Podisus maculiventris tarafından üretilen thanatin bir savunma peptididir (Fehlbaum vd., 1996; Marquez vd., 2005). Çoklu ilaç dirençli klinik izolat *E. aerogenes*'e karşı norfloksasin, kloramfenikol ve tetrasiklin gibi antibiyotiklerin aktivitesini geliştirebildiği belirtilmiştir (Marquez vd., 2005; Pagès, 2003).

1.4.4 Mikrobiyal Kaynaklı Efflux Pompası İnhibitörleri

1.4.4.1 EA-371α ve EA-371δ

Streptomyces türlerinin fermentasyon ekstraktından elde edilen EA-371α ve EA-371δ, *P. aeruginosa*'daki MexAB-OprM pompasının spesifik inhibitörleri olarak kabul edilmiş olup, levofloksasin MİK değerini azalttığı belirtilmiştir (Lee vd., 2001; Sharma vd., 2019).

EA-371α yapısı 1.64'de verilmiştir (Stavri vd., 2007).

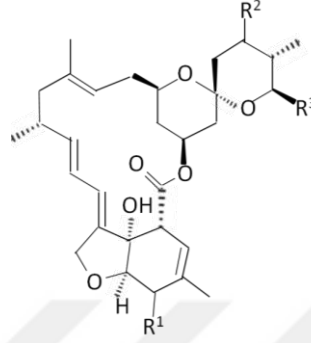


Şekil 1.64 EA-371α yapısı

1.4.4.2 Milbemisin

Geniş spektrumlu antiparaziter ve böcek öldürücü ajan olarak kullanılan milbemisin, makrolid sınıfı antibiyotiklerdendir (Mishima vd., 1983). Milbemisin antibiyotikleri, topraktan izole edilen *Streptomyces* türlerinden (*Streptomyces avermitilis* ve *Streptomyces hygroscopicus*) elde edilmektedir (Hood vd., 1989; Wagman ve Cooper, 1988). G (+) ve G (-) bakteriler üzerinde etkili olup ABC süper ailesine karşı faaliyeti

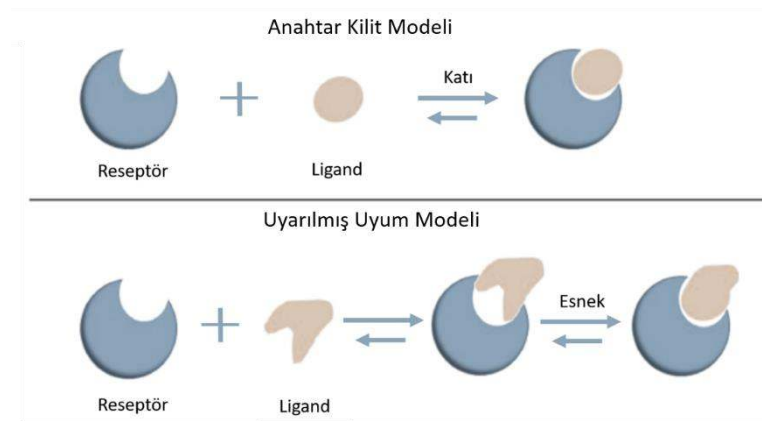
bulunmaktadır (Aygül, 2015; Bambeke vd., 2006; Li ve Nikaido, 2009; Tegos vd., 2011). Birkaç milbemisün türevinin, mantarlarda efflux pompa inhibisyonu için uyguladığı ve ABC süper ailesini hedeflediği bilinmektedir (Cannon vd., 2009) Milbemisinin yapısı Şekil 1.65’de verilmiştir (Tegos vd., 2011).



Şekil 1.65 Milbemisün yapısı

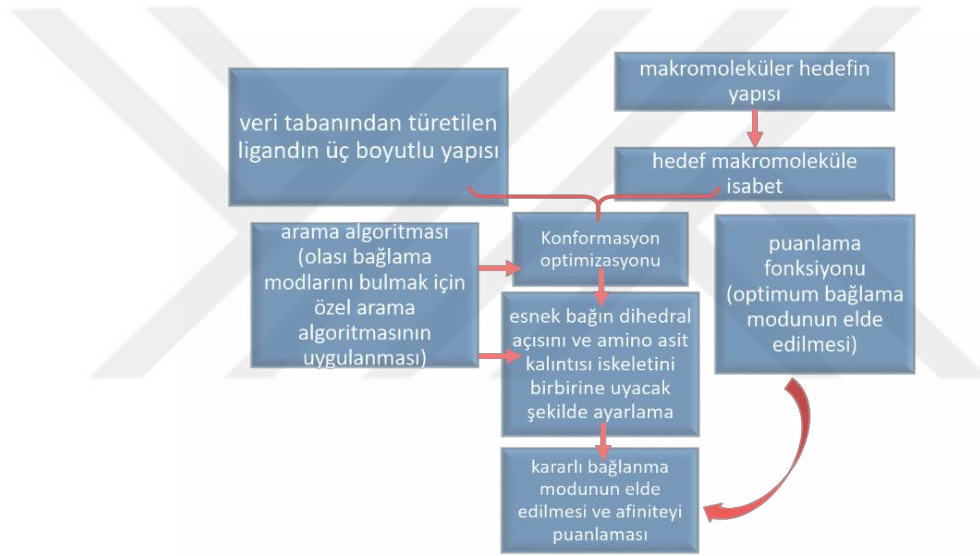
1.5 Moleküler Docking

Son yıllarda sıklıkla kullanılan moleküler docking yöntemi, moleküler etkileşimleri simüle eden ve reseptörlerle ligandlar arasında olan bağlanma modunu ve afiniteyi tahmin eden bir yöntemdir. Araştırma maliyetini azaltarak çalışma verimliliğini artırmaktadır. Moleküler docking’e ait iki model (kilit anahtar modeli ve uyarılmış uyum modeli) örneği Şekil 1.66’da verilmiştir.



Şekil 1.66 Anahtar kilit ve uyarılmış uyum modeli

Docking sürecinin esnekliği, reseptör ve ligandların birbirine iyi uyum sağlaması için konformasyonlarını değiştirmesi gerekmektedir. Geometrik tamamlayıcılığa dayalı olarak enerji tamamlayıcılığı ve ön organizasyon ligand ile reseptörlerin etkileşiminde en kararlı yapının elde etmesini sağlamaktadır. Moleküler docking yazılımı spesifik algoritma, tamamlayıcılık ve ön organizasyona göre en uygun olan konformasyonu sağlayarak yönelimin bulunmasına ve bağlanma afinitesini tahmin ederek, interaktif analiz modu için puanlama fonksiyonunun uygulanabilmesine yardımcı olmaktadır. Moleküler docking prosesine dair bir şema Şekil 1.67’de gösterilmiştir (Audie ve Scarlata, 2007; Fan vd., 2019; Morrison vd., 2006; Morris ve Lim-Wilby, 2008; Koshland, 2010).



Şekil 1.67 Moleküler docking prosesi

1.6 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)

Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi, ışığın infrared yoğunluğuna karşı dalga sayısını ölçen analitik metoddur. Bakterilerinde incelenebilmesi amacıyla, 1980’li yıllardan bugüne kadar kullanılan bir yöntemdir. Kimyasal bağların bükülmesi, gerilmesi ve kırılması gibi titreşimlerle kızıl ötesi radyasyon ile absorbe edilmektedir (Nauman vd., 1991). Bu kimyasal bağlardaki değişimden kaynaklı spektral pikler oluşmaktadır.

Kızıl ötesi bölgesi $14,000\text{ cm}^{-1}$ ile 10 cm^{-1} arasındadır. $4000\sim 14,000\text{ cm}^{-1}$ yakın dalga boylu, $400\sim 4000\text{ cm}^{-1}$ orta dalga boylu, $4\sim 400\text{ cm}^{-1}$ ise uzak dalga boylu kızıl ötesi aralıklarını içermek üzere üç ana bölgeden oluşur.

Orta dalga boylu bölgedeki bantlarda ($400\sim 4000\text{ cm}^{-1}$) bakteri hücrelerinin toplam bileşenleri (nükleik asit, hücre duvarı bileşenleri, proteinler) belirlenebilmektedir (van de Voort, 1992; Skoog vd., 1998). Bakterilerde FTIR yöntemi kolay uygulanabilir olmasına rağmen, sonuçları gözlemlerken yanılma ihtimali söz konusu olduğundan istatistiksel yöntemlerden de yararlanılmaktadır. PCA (temel bileşen analizi) de bu yöntemlerden biridir (Kansiz vd., 1999; Al-Qadiri vd., 2008).

FTIR'ın farklı kanser hücrelerinin tespiti (Lasch ve Naumann, 1998), süt tozunda bulunan proteinlerin belirlenmesi (Kher vd., 2007) β -laktoglobülinin yapısı (Boye vd., 1996), bakteri tanısı ve mikroorganizma sınıflandırması gibi kullanım alanları bulunmaktadır (Kılıç ve Karahan, 2010; Mariey vd., 2001; Papadimitriou vd., 2008; Wharfe vd., 2010). Hızlı ve ucuz bir yöntem olması sebebiyle farklı alanlarda kullanımı tercih edilmektedir.

Bakterilerde FTIR kullanımında önemli olan spektral pik aralıkları Tablo 1.4'de verilmiştir (Kılıç ve Karahan, 2010).

Tablo 1.4 Spektral pik aralıkları

Band Aralıkları cm^{-1}	Anlamı
3000–2800 cm^{-1}	Yağ asitleri
1700–1500 cm^{-1}	Amid bölgesi (amid I ve amid II bantları (proteinler ve peptitler))
1500–1200 cm^{-1}	Karma bölge; proteinlerin karboksilik grupları, serbest aminoasitler, polisakkaritler, yağ asitleri ve fosfat taşıyan bileşenler
1250–1200 cm^{-1}	RNA/DNA, fosfolipitler
1200–900 cm^{-1}	Polisakkarit bölge; hücre duvarında bulunan karbonhidratların parmak izi benzeri absorpsiyon bantları
<900 cm^{-1}	Parmak izi bölgesi; bazı belirli spektral desenleri ifade eden, henüz tam tanımlanmamış hücre bileşenleri veya fonksiyonel gruplar

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

Potansiyel efflux pompası inhibitörleri ile ilgili çeşitli çalışmalar söz konusudur. Bu tez çalışmasında da, ilgili ve benzer çalışmalara yer verilmiştir.

Simsir vd. (2021), AcrB ve RND ailesi proteinleri hakkında yaptıkları araştırmada, RND ailesi proteinlerinin, çoklu ilaç direncinin temelini oluşturan geniş spektrumlu ilaç taşıyıcıları olduğunu ortaya koymuştur. Bu proteinler, transmembran proteinler sınıfına girer ve ilaçları hücre dışına atmak için protonların hareket kuvvetini kullanırlar. AcrB, monomerik bir yapıya sahip transmembran (TM) trimerik bir proteindir ve 1049 aminoasit içerir. Üç ana domainden (funnel, porter, transmembran) ve 19 alt domainden oluşur (Simsir vd., 2021).

Du vd. (2015), efflux pompası süper ailelerine ait bazı proteinlerin PDB kodlarını ve substratlarını incelemişlerdir. Bu çalışmada, RND ailesinin bir üyesi olan AcrB proteininin (PDB kodu: 3W9H) substratının ABI-PP inhibitörü olduğu da belirtilmiştir (Du vd., 2015; Nakashima vd., 2011).

RND efflux pompası, karakteristik özelliktedir ve AcrAB-TolC kompleksi içerir. AcrA, periplazmik adaptör proteini; AcrB, iç zara gömülü protein ve TolC ise bir dış zar faktör proteindir (Altınöz vd., 2014; Du vd., 2014; Szal vd., 2023).

Bu tez çalışmasının moleküler docking analizinde de, AcrB proteini üzerinde majör ekstrakt bileşenlerinin efflux pompası inhibitör potansiyelleri denenmiştir.

Valıyeva ve arkadaşları (2023), efflux pompalarının *M. tuberculosis* bakterisinin ilaç direncine etkisini araştırdıkları çok aşamalı bir çalışmada rezerpin, verapamil, tiyordazin ve CCCP inhibitörlerini kullanmışlardır. İlk aşamada antibiyotiklerin MİK düzeylerini belirlemiş; ikinci aşamada, rezerpin, verapamil, tiyordazin ve CCCP'nin varlığında MİK düzeylerini ölçmüş ve üçüncü aşamada ise 6 adet *M. tuberculosis* suşunda ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile efflux pompası genlerinin ekspresyonunu belirleyerek inhibitörler varlığında MİK seviyelerini tespit etmişlerdir. Çalışmanın sonucunda rezerpin, verapamil ve CCCP varlığında

florokinolon MİK düzeylerinin 6 izolatta, rifampisin MİK düzeylerinin 4 izolatta ve streptomisin MİK düzeylerinin 3 izolatta azaldığını gözlemlemişlerdir. CCCP, verapamil ve rezerpin inhibitörlerinin antibiyotik MİK değerlerinde 2-16 kat arasında değişime neden olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, 6 izolatta 15 efflux pompası geninin tamamında aşırı ekspresyon gözlenmiş ve MİK değerlerinde azalma bildirilmiştir (Valiyeva vd., 2023).

Samreen vd. (2023), *E. coli*'ye karşı çoklu ilaç dirençli efflux pompası inhibitörü olarak fitobileşiklerin *in silico* taraması ve *in vitro* doğrulama çalışmasını yapmıştır. Bu çalışmada, doğal kaynaklardan elde edilen AcrB inhibitörünün çok az sayıda olduğunu vurgulamışlardır. Yapmış oldukları çalışmada, AcrB proteinine karşı efflux pompası inhibitör aktivitesi için 19 fitobileşik taranmış ve *E. coli* TG1 moleküler docking çalışmalarında kullanılmıştır. Ayrıca fitobileşiklerin ilaç benzerliği, ADMET taraması ve toksisite fitobileşiklerin tahminini için ise SwissADME kullanılmıştır. Çalışmada kullandıkları klorojenik asitin, taranan diğer bütün fitobileşikler arasında AcrB proteini ile en yüksek bağlanma afinitesini ($-9,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$) gösterdiği gösterilmiştir. Klorojenik asit ile EtBr floresansındaki artış yüzdesi %36,6, piperin ile olan artış ise %24,2 olarak görülmüştür. *In silico* ve *in vitro* çalışmalar sonucunda, klorojenik asidin, tetrasiklin ile kombine kullanıldığı takdirde *E. coli*'ye karşı kullanılabilecek potansiyel bir ajan olabileceğini öngörmüşlerdir (Samreen vd., 2023).

Li ve Ge (2023), berberin bileşiğinin *E. coli*'de bulunan MFS süper ailesine ait MdfA proteini üzerindeki etkilerini *in silico* ve *in vitro* çalışmalarda araştırmışlardır. Berberinin MdfA üzerindeki etkisini anlamak için, berberin konsantrasyon gradyanları kullanarak MdfA'nın içe ve dışa doğru moleküler dinamik simülasyonlarını gerçekleştirmişlerdir. Moleküler biyolojik yaklaşımlar kullanarak, düşük düzeydeki berberinin hücre içi siprofloksasin konsantrasyonunu artırabildiğini ve *E. coli*'nin antibiyotik duyarlılığını düzenleyebildiğini bildirmişlerdir (Li ve Ge, 2023).

Neves vd. (2022), trimetoksibenzoik asit ve gallik asit türevlerinin efflux pompası inhibitör potansiyellerini *in silico* ve *in vitro* çalışmalar ile incelemişlerdir. Bu çalışmada, dış membran kanalı TolC (AcrAB-TolC) efflux sistemine bağlı akridin direnç proteinleri (A ve B) ve kinolon direnç proteini NorA'nın üzerinde docking

çalışmaları yapılmıştır. 11 potansiyel biyoaktif trimetoksibenzoik asit ve gallik asit türevi, AutoDock Vina (Scripps, CA, ABD) (Trott ve Olson, 2010) kullanılarak G (+) ve G (-) bakterilerde bulunan ilgili efflux pompaları için docking çalışmaları ile test edilmiştir. AcrAB-TolC pompa sisteminin AcrB (2DRD) (Murakami vd., 2006), AcrA (2F1M) (Mikolosko vd., 2006) ve TolC (1EK9) (Koronakis vd., 2000) kısımlarının kristal yapıları üzerinde docking çalışmaları gerçekleştirilmiş olup, AcrA için helical hairpin (HH) ve lipoyl domain (LD) olmak üzere iki farklı bölge kullanılmıştır (Shi vd., 2019). Yapılan çalışmanın sonucunda çeşitli bileşiklerin AcrAB-TolC ve NorA üzerindeki etkilerini gösteren docking puanları;

- Bileşik 1: AcrB proteini için -5,9; AcrA HH için -5,1, AcrA LD için -4,5; TolC için -5,5 ve NorA için -4,1;
- Bileşik 2: AcrB proteini için -5,6; AcrA HH için -4,3, AcrA LD için -3,7; TolC için -5,5 ve NorA için -4,0 ve
- Pozitif kontrol rezepin: AcrB proteini için -8,1; AcrA HH için -5,6, AcrA LD için -4,6; TolC için -7,5 ve NorA için -4,1 olarak bulunmuştur.

NorA pompasının Protein Veri Bankasında (PDB) bir kristal yapısı bulunmadığı için, bu proteine yönelik bir homoloji modeli oluşturulmuştur. Bu model, Swiss Model sunucusu (Waterhouse vd., 2018) ve Uniprot (Q5HHX4) (Apweiler vd., 2017) kullanılarak *E. coli*'den EmrD pompası (PDB: 2GFP) homolog alınarak oluşturulmuştur. Sonuç olarak, 5, 6, 9 ve 10 numaralı bileşiklerin AcrB kısmı için en iyi docking skorlarına sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, rezepin gibi AcrAB-TolC efflux sisteminin AcrB kısmı için daha iyi bir afinite gösterdiği gözlemlenmiştir. Çoğu bileşiğin AcrA kısmı için düşük afinite gösterdiği ve bu nedenle bu kısmın efflux pompası inhibitörü aktivitesinde daha az etkili olduğu belirtilmiştir.

Buna ek olarak, Türev 5 ve 6'nın, AcrA geni inaktive edilmiş mutant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium SL1344'teki efflux pompaları; Türev 6'nın ise ayrıca *S. aureus* 272123'teki efflux pompaları inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Bu bileşiklerin molekül ağırlıklarının 500'ün altında olması ve tahmin edilen log P değerlerinin <5 olması, çoklu ilaç dirençli sistemlerde potansiyel efflux pompası inhibitörleri olarak kullanılabileceğini göstermektedir. İleri çalışmalar yapılması önerilmekle birlikte, bu

sonuçlar trimetoksibenzoik asit türevlerinin uygun efflux pompası inhibitörleri olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur (Neves vd., 2022).

Ashtiani vd. (2023), klinik *E. coli* ve *P. aeruginosa* eugenolün RND pompası üzerindeki inhibisyon etkisini *in silico* ve *in vitro* olarak incelemişlerdir. alışmalarında eugenolün, *E. coli* ve *P. aeruginosa* suşlarında MexA ve AcrA efflux pompalarına olan etkilerini gözlemlemişlerdir. Eugenoln bakteriler üzerindeki etkisini MİK ve minimum bakterisidal konsantrasyonu (MBK) testleriyle değerlendirmişlerdir. Efflux pompası inhibisyonunu EtBr'l cartwheel testi ile MexA ve AcrA genlerinin ekspresyonunu ise real-time PCR testiyle incelemişlerdir. Moleküler docking çalışmasında PatchDock Server 1.3 programını kullanmışlardır. Çalışmada kullandıkları antibiyotik diskleri ise gentamisin (10 g), siprofloksasin (5 g), amipenem (10 g), amikasin (30 g) ve seftazidim (30 g) şeklindeyir. Elde edilen moleküler docking sonuçlarına göre, eugenolün etkisi MexA proteini (6iok) için -29,28 kcal.mol⁻¹, AcrA proteini (5v5s) için -28,59 kcal.mol⁻¹ olarak ölçülmüştür. Antibiyogram test sonuçlarında bakterilerin direncinde bir azalma gözlemlemişlerdir. Real-time PCR çalışmasında da eugenol ile çalışılan suşların MexA ve AcrA genlerinin ekspresyonunda azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgulara dayanarak, eugenolün bakterilerin daha dirençli hale gelmesini önlemek için potansiyel bir inhibitör olarak kullanılabileceğini ne sürmüşlerdir (Ashtiani vd., 2023).

Siroua vd. (2022), *Cyperus rotundus* L. bitkisinin ana bileşenlerinin efflux pompasına olan etkisini gözlemek amacıyla moleküler docking analizi yapmışlardır. Çalışmada AcrB ve NorA proteinleri üzerinde durulmuş ve proteinlerin 3 boyutlu kristal yapıları PDB'den alınmıştır. Pozitif kontrol olarak ise klorpromazin ve flukonazol inhibitörleri kullanılmıştır. Ligandların dönebilen tüm bağları sabitlenmiş ve Gasteiger yükleri eklenmiştir. Efflux pompası proteinlerinin kristal yapılarından tüm su molekülleri ve heteroatomlar çıkarılmış, polar hidrojen atomları Discovery Studio Visualizer v19.1.0.18287 programı kullanarak eklenmiştir. Docking deneyleri *C. rotundus* esansiyel yağının ana bileşenleri için AcrB (*E. coli*), NorA (*S. aureus*) ve Cdr1p (*C. albicans*) protein hedefleri üzerinde gerçekleştirilmiştir. *E. coli* AcrB proteini için eudesmatriene (bağlanma enerjisi -9,7 kcal.mol⁻¹, aktif bölge amino asitleri Phe C628, 615, 610, 178; Val C612; Ala C279) ve -copaen-4-ol (bağlanma

enerjisi-8,6 kcal.mol⁻¹, aktif bölge amino asitleri Phe C628; Tyr C327; Val C139) bileşenlerinin en güçlü bağlanma afinitesini gösterdiğini, bu bileşenlerin minimum bağlanma enerjilerinin klorpromazin ve flukonazol standartlarına eşit veya yakın olduğu belirtilmiştir. AcrB'deki her iki kompleksin en yüksek stabilitesi, kısmen π -sigma etkileşimlerine dayanan yakın temas mesafelerine bağlanmıştır. Sonuç olarak *in silico* moleküler docking çalışmaları, incelenen ana bileşiklerin ilaç direnciyle mücadelede potansiyel inhibitör adayları olarak NorA, AcrB ve Cdr1p'nin efflux pompalarıyla etkin bir şekilde hidrofobik etkileşimler içerdiğini göstermiştir (Siroua vd., 2022).

Rafiq vd. (2022), *Punica granatum* kabuğundan izole edilen potansiyel punigratane bileşiğinin efflux pompası inhibitörü olarak işlev görebilme potansiyelini *in silico* yöntemlerle araştırmışlardır. Araştırma sonucunda punigratane bileşiğinin AcrB pompasıyla etkileşip etkileşmediğini ve bu pompayı engelleyebilme yeteneğini belirlemeyi hedeflemişlerdir. Çalışmada, AcrB pompasına ait PDB'den 1T9Y (PA β N için), 1T9X (EtBr için), 1T9V (Rhodamine 6G için), 1T9U (Siprofloksasin için), 2W1B (safra asidi için), ve 1OYE (siprofloksasin uygulaması için) şeklinde bazı yapıları seçmişlerdir. *In silico* analiz sonucunda, punigratane bileşiğinin MBX2319 inhibitörü ile ilaç benzerliği gösterdiği ve antimikrobiyal ajanlar için uygun bir ilaç sınıflandırmasına sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, bağırsaklardan iyi emilimi, artan biyoyararlanımı ve toksik olmaması nedeniyle potansiyel bir ilaç adayı olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma, punigratane bileşiğinin AcrB pompasına bağlanarak potansiyel bir inhibitör olarak işlev görebileceğini ortaya koymuştur (Rafiq vd., 2018).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyaller

3.1.1 Cihazlar

3.1.1.1 Döner buharlaştırıcı (Rotary evaporatör)

Çözücülerin uzaklaştırılması amaçlı kullanılmıştır (Buchi, İsviçre).

3.1.1.2 Orbital çalkalayıcı

Makrofungusların çözücülerle beraber çalkalanarak ekstrakte edilmesi aşamasında kullanılmıştır (Wisesake, Kore).

3.1.1.3 Hassas terazi

Deney aşamasında yapılan bütün tartım işlemleri için kullanılmıştır (Precisa, İsviçre).

3.1.1.4 GC/MS (Gaz Kromatografisi / Kütle Spektrometresi)

Elde edilen ekstraktlar için GC/MS (Shimadzu-QP 2010 Ultra) analizi Kastamonu Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi (Merlab) tarafından yapılmıştır.

3.1.1.5 FTIR

Ekstrakt-antibiyotik kombinasyonundaki etkilerin incelenmesi amacıyla Kastamonu Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi (Merlab) tarafından FTIR (Bruker Alpha) analizi yapılmıştır.

3.1.1.6 Microscale thermophoresis test (MST testi)

Fomes fomentarius aseton ve *Phellinus hartigii* metanol ekstraktlarının AcrA, AcrB ve TolC efflux pompası proteinlerine karşı bağlanma etkisi, Hamburg Fraunhofer Translasyonel Tıp ve Farmakoloji Enstitüsü’nde ölçülmüştür.

3.1.1.7 Otoklav

Deney malzemelerinin sterilizasyonunda otoklav (Daihan, Wiseclave, Kore) kullanılmıştır.

3.1.1.8 Biyogüvenlik kabini

Deney çalışmalarında steril ortam ihtiyacı bulunan işlemlerin gerçekleşmesi için güvenlik kabini (Heal Force, Çin) kullanılmıştır.

3.1.1.9 Etüv

Mikroorganizmaların 37°C’de üremesini sağlamak amaçlı ve kontaminasyon kontrolü için kullanılmıştır (Selecta, İspanya).

3.1.1.10 Ultraviyole el lambası

EtBr varlığında mikroorganizmalardaki ışımayı gözlemleyebilmek amaçlı UV el lambası (Merck, Almanya) kullanılmıştır.

3.1.1.11 Buzdolabı

Mikroorganizmaların muhafazası için kullanılmıştır (Vestel, Türkiye).

3.1.2 Kullanılan Bilgisayar Programları

3.1.2.1 Autodock 1.5.6

Efflux pompası proteinlerinin (ligandların), GC/MS analizinde elde edilen verilerdeki bileşenler ile ilgili moleküler docking analizi ve modellemesi için kullanılmıştır.

3.1.2.2 Biovia discovery studio

Docking analizinde kullanılacak olan reseptör proteinlerin üzerindeki ligand, su gibi kalıntıları temizlemek, elde edilen analiz verilerini modellemek amaçlı ve protein ligand ilişkisindeki amino asit dizilimi (bağlanma cebi bölgeleri) 3D görünümünden 2D görünüme çevirmek için kullanılmıştır.

3.1.2.3 Cygwin64 terminal

Autodock programında elde edilen verileri kodlayarak .pdb formatına dönüştürmek için kullanılmıştır.

3.1.2.4 Open Babel GUI

Docking analizi önce ve sonrasında çeşitli dosya uzantılarını farklı formatlara çevirmek için kullanılmıştır.

3.1.2.5 Orange

FTIR verileriyle spektrum oluşturulması amacıyla kullanılmıştır.

3.1.3 Mikroorganizmalar

Çalışmada kullanılmak üzere toplamda 10 adet çoklu ilaç direncine sahip mikroorganizma, 1 adet de *Escherichia coli* ATCC 9225 standart suş seçilmiştir. Suşların 7 adeti *Escherichia coli* (G(-)), diğerleri ise *Acinetobacter baumannii* (G(-)), *Proteus mirabilis* (G(-)) ve *Klebsiella pneumoniae*'dir (G(-)). MDR *E. coli* suşlarının daha önce yapılan çalışmalarda teşhisi ve direnç profili için Phoenix 100 cihazı, *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* suşlarının daha önce yapılan çalışmalarda teşhisi ve direnç profili için Vitek 2 Biomerieux cihazı çıktıları kullanılmıştır.

3.1.4 Deneysel Malzemeler

3.1.4.1 *Fomes fomentarius* ve *Phellinus hartigii* makrofunguslar

Bu makrofunguslar, Prof. Dr. Ilgaz AKATA'nın kişisel koleksiyonundan temin edilerek, potansiyel efflux pompası inhibitörlerinin varlığını tespit etmek için kullanılmıştır.

3.1.4.2 Çözücüler

Metanol (Merck, Almanya), etil asetat (Merck, Almanya) ve aseton (Merck, Almanya) çözücülerini makrofunguslardan potansiyel efflux pompası inhibitörlerinin ekstraksiyonu için kullanılmıştır.

3.1.4.3 DMSO

Ekstrakt stoğu hazırlanırken DMSO (Merck, Almanya) kullanılmış son uygulama konsantrasyonu %10 olarak ayalanmıştır.

3.1.4.4 Besiyeriler

Mikroorganizmalara üreme ortamı hazırlamak için Tryptic Soy Broth (TSB) (Merck, Almanya), Mueller Hinton Broth (MHB) (Merck, Almanya), Agar (Merck, Almanya), Luria Broth (LB) (Merck, Almanya) kullanılmıştır.

3.1.4.5 Etidyum Bromür (EtBr)

Ekstraktların efflux pompa inhibitörü olarak etkisinin gözlenmesi amaçlı cartwheel yöntemi aşamasında kullanılmıştır (Merck, Almanya).

3.1.4.6 Antibiyotik diskleri

MDR suşların direnç profillerine göre; aztreonam (ATM) (30µg), amoksisilin-klavulanat (AMC) (30µg), seftazidim (CAZ) (10µg), sefiksime (CFM) (5µg),

seftriakson (CRO) (30µg), piperasillin-tazobaktam (TZP) (36µg) antibiyotik diskleri (Oxoid, UK) kullanılmıştır.

3.1.4.7 Mikropipetler

10 µL – 100 µL ve 100 µL- 1000 µL’lik mikropipetler (Microlit, Hindistan) MİK testi ve suş transleri için kullanılmıştır. Mikropipet uçları da sterilizasyonu yapılarak kullanılmıştır (Isolab, Almanya).

3.1.4.8 Distile su

Tüm deneysel çalışmalarda Human Corporation (Kore) distile su cihazından elde edilmiş distile su kullanılmıştır.

3.1.4.9 Filtre kâğıdı

Ekstraktların çalkanma aşamasından sonra süzümeye işlemi için 125 milimetre çapında filtre kâğıdı (Sigma-Aldrich, ABD) kullanılmıştır.

3.1.5 Cam ve Diğer Sarf Malzemeler

Buharlaştırma balonu: Ekstraktan çözücünün uzaklaştırılması ve ekstrakt stoğu hazırlanması aşamasında kullanılmıştır.

Erlenmeyer: Ekstraksiyon işlemi için kullanılmıştır (İsolab, Almanya).

Dereceli mezür: Deney aşamasında hacim ölçümlerinde kullanılmıştır (İldam, Türkiye).

Cam deney tüpü: İnokulum hazırlanması sırasında kullanılmıştır.

Tartım kabı: Hassas terazi de tartım yapmak için kullanılmıştır.

Plastik steril petri kapları: Besiyeri hazırlamak için kullanılmıştır.

96'lık mikropalakalar: MİK testi için kullanılmıştır (Citotest, Çin).

24'lük mikropalakalar: Ekstrakt ve antibiyotik disklerinin kombine kullanımındaki etkileri görmek için kullanılmıştır (Cellstar).

15 mL'lik falcon tüp: Ekstrakt stoklarını muhafaza etmek için kullanılmıştır (Isolab, Almanya).

Ependorf tüp: GC/MS ve FTIR analizi için ekstraktların muhafaza edilmesi için kullanılmıştır.

Öze: Suşların ekimi ve transferi için kullanılmıştır (Loop plast, İtalya).

Enjektör (Helmed) ve enjektör filtresi (Sartorius stedim): EtBr ve ekstraktları filtrelemek (0,45 µm) için kullanılmıştır.

3.2 Yöntem

Deneyisel yöntemler aşağıda verilmiştir. Her aşama, gerekli durumlarda kendi içerisinde deneyisel kısımlara ayrılmıştır.

3.2.1 Mantar Örnekleri ve Ekstraksiyon

Bu tez çalışmasında *Phellinus hartigii* ve *Fomes fomentarius* mantarları kullanılmıştır. Ekstraksiyon aşamasında önce uygun çözücüler, polaritelerine göre seçilmiştir. Ekstraksiyonu için seçilen çözücüler, bu çözücülerin polarite indeksleri ve kaynama noktaları Tablo 3.1'de verilmiştir (Merck Laboratuvar El Kitabı, 2007).

Tablo 3.1 Kullanılan çözücülerin polarite indeksi ve kaynama noktası

Çözücü	Polarite İndeksi	Kaynama Noktası [760 mmHg (°C)]
Metanol	6,6	64,7°C
Aseton	5,4	56°C
Etil Asetat	4,3	77°C

Ekstraksiyon aşamasında toz haline getirilmiş *Phellinus hartigii* ve *Fomes fomentarius* mantarları hassas terazide tartılarak erlenmeyer içerisine konulmuş ve üzerine metanol, aseton ve etil asetat çözeltileri eklenerek 48 saat boyunca çalkalamaya (125 rpm) bırakılmıştır (Şekil 3.1).



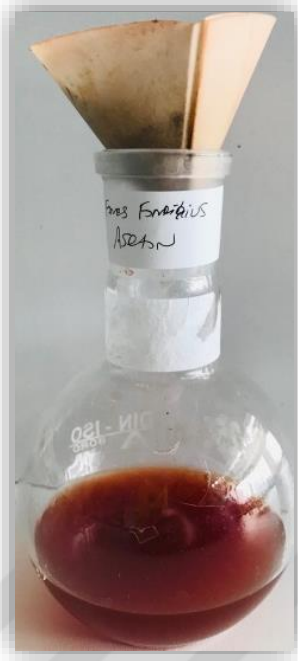
Şekil 3.1 Çalkalayıcı ve ekstraktlar

Tartılan mantarların miktarları Tablo 3.2’de, filtre kağıdında süzme işlemi Şekil 3.2’de, buharlaştırma işlemi 3.3’de, buhaştırma aşamasından sonraki işlem ise Şekil 3.4’de verilmiştir.

Tablo 3.2 Kullanılan mantarların tartımı

Kullanılan Mantar	Kullanılan Miktar	Kullanılan Çözücü/Miktarı
<i>Phellinus hartigii</i>	1 gr	Metanol / 100 mL
<i>Phellinus hartigii</i>	1 gr	Aseton / 100 mL
<i>Phellinus hartigii</i>	1 gr	Etil Asetat / 100 mL
<i>Fomes fomentarius</i>	1 gr	Metanol / 100 mL
<i>Fomes fomentarius</i>	1 gr	Aseton / 100 mL
<i>Fomes fomentarius</i>	1 gr	Etil Asetat / 100 mL

4 gün boyunca çalkalayıcıda çalkalanarak elde edilen mantar ekstraktları (Canli vd., 2016a), filtre kâğıdından süzülerek buharlaştırma balonlarına aktarılmıştır (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 Filtre kâğıdında ekstrakt süzme işlemi

Süzülen ekstratların içindeki çözücüler döner buharlaştırıcıda 50°C’de 60 rpm’de döndürülerek buharlaştırılmıştır (Şekil 3.3) (Canli vd., 2016b).



Şekil 3.3 Ekstrakt buharlaştırma işlemi

Evaporasyon sonrası ekstraktlar 2 mL DMSO ve 2 mL distile su içerisinde çözülmüş ve ana stok %50 DMSO içerecek şekilde elde edilmiştir.



Şekil 3.4 Ekstraktların buharlaşma sonrası görünümü

3.2.2 Efflux Pompası Aktif Olan MDR Suşların Seçilmesi

Mikroorganizmalar Kastamonu Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarında yapılan önceki çalışmalarda belirlenmiş ilaç direnci profillerine göre seçilmiştir.

3.2.3 Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) Çalışması

Elde edilen *Phellinus hartigii* ve *Fomes fomentarius* mantar ekstraktlarının seçilen çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobiyal etkileri 96 kuyucuklu mikrolakalar kullanılarak MİK testi yapılarak belirlenmiştir (Altuner ve Çetin, 2018). Elde edilen ekstraktlar ana stokta % 50'lik DMSO içerdiği için, mikroorganizmalar için toksik olmayan DMSO konsantrasyonuna (% 10) seyreltilmek suretiyle ara ekstrakt stoğu oluşturulmuştur. % 10'luk DMSO içeren ara ekstrakt stoğu kullanılarak MİK değerleri hesaplanmıştır. 96'lık plakalarda MİK çalışması Şekil 3.5 ve Şekil 3.6'de gösterilmiştir.



Şekil 3.5 *Phellinus hartigii* ekstraktları için MİK belirleme



Şekil 3.6 *Fomes fomentarius* ekstraktları için MİK belirleme

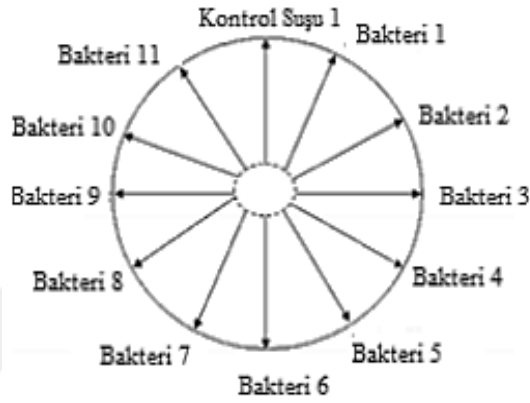
3.2.4 EtBr İçin MİK Çalışması

Etidyum bromür (EtBr) efflux pompası inhibisyonu tespitinde kullanılmakla birlikte, mikroorganizmalar için toksik bir maddedir. Dolayısıyla EtBr için MİK konsantrasyonu belirlenmelidir. Bu sebeple EtBr için 0,0 mg/L, 0,5 mg/L, 1,0 mg/L, 1,5 mg/L, 2,0 mg/L ve 2,5 mg/L konsantrasyon aralığı kullanılarak çalışılan mikroorganizmalar için EtBr MİK konsantrasyonu belirlenmiştir (Altınöz ve Altuner, 2020).

3.2.5 Cartwheel Yöntemi

Elde edilen makromantar ekstraktlarının efflux pompa inhibitör etkisini gözlemlemek amacıyla cartwheel yöntemi kullanılmıştır. TSB agar kullanılarak hazırlanan besiyerine bir önceki adıma belirlenen EtBr konsantrasyonuna uygun olacak şekilde

(2,0 mg/L) EtBr eklenmiştir. Ekstraksiyon aşamasında 2 adet makrofungustan toplamda 6 adet ekstrakt elde edilmiştir. Elde edilen ekstraktların MİK sonuçlarına göre, mikroorganizmaları öldürmeyecek konsantrasyon olan MİK/2 değerine göre, ekstraktlar hazırlanan EtBr'li TSB agara eklenmiştir (Martins vd., 2010). Hazırlanan besiyerlerine bakteri ekimleri Şekil 3.7'de gösterilen Cartwheel uygulama yöntemine göre yapılmıştır.



Şekil 3.7 Cartwheel yöntemi

3.2.6 Ekstraktların GC/MS Analizi

Ekstrakt içindeki % 5'den daha yüksek olan kimyasal bileşenler majör bileşenler olarak kabul edilmiştir. Elde edilen ekstraktlar için GC/MS analizi, Kastamonu Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvar'nda uygulanan metod kullanılarak yapılmıştır (Shimadzu-QP 2010 Ultra) (Canli vd., 2020).

3.2.7 MDR Suş+Antibiyotikler+Ekstrakt Çalışması

MDR suşlara *Fomes fomentarius* ve *Phellinus hartigii* makrofunguslarından elde edilen metanol, etil asetat ve aseton ekstraktlarının, antibiyotikler ile kombine kullanımında etkisi gözlenmiştir. Çalışmada kullanılacak antibiyotikler, suşların dirençli olduğu antibiyotiklere göre seçilmiştir.

Çalışmada kullanılan suşların dirençli (R) ve orta dirençli (I) oldukları antibiyotiklerin listesi Tablo 3.3’de verilmiştir.

Tablo 3.3 Suşların direnç profilleri

Suşlar	Antibiyotik Direnç Profilleri		
<i>E. coli</i> #3	ATM 4 (I)	CFM >2 (R)	-
<i>E. coli</i> #7	AMC >32/2 (R)	TZP >16/4 (R)	-
<i>E. coli</i> #8	AMC > 32/2 (R)	TZP >16/4 (I)	CRO > 4 (R)
<i>E. coli</i> #9	AMC > 32/2 (R)	-	-
<i>E. coli</i> #10	ATM 8 (R)	-	-
<i>A. baumannii</i>	TZP 64 (R)	CAZ 32 (R)	-
<i>K. pneumoniae</i>	CRO 2 (R)	-	-

Antibiyotik diskleri ile ekstraktların kombine kullanım testi 24 kuyucuklu plakalarda yapılmıştır. Uygulama sırasında her kuyucuğa 1 mL Mueller Hinton Broth (MHB) ve aktarılmış ve kuyucuklara mikroorganizmanın dirençli olduğu antibiyotikler eklenmiştir. Kuyucuklara 100 µL ekstrakt eklendikten sonra, kuyucuklara uygun mikroorganizma inkolumundan 10 µL transfer edilmiştir. Ardından, plakalar 24 saat boyunca 37°C’de etüvde inkübasyona bırakılmıştır. Hazırlanan plakalar Şekil 3.8’de gösterilmiştir.



Şekil 3.8 Antibiyotik diski + MDR suş + ekstrakt uygulaması

3.2.8 Suş+Antibiyotik+Ekstrakt Çalışmasına Göre FTIR Ölçümü

Mikroorganizmanın dirençli olduğu antibiyotiğe ekstraktın bulunduğu ortamdaki tepkisini incelemek amacıyla FTIR analizi yapılmıştır. Normalde mikroorganizmanın dirençli olduğu bir antibiyotiğin ekstrakt eklenmesiyle birlikte etkisinde geri kazanım olduğu durumlar seçilmiş ve bu durumlar FTIR analizine tabi tutulmuştur.

Mikroplakalardaki kuyucuklardan incelenecek olan ekstrakt+antibiyotik+suş ve antibiyotik+suş örneklerinden 100'er µL alınarak steril ependorf tüplere aktarılmıştır. Örneklerin analizi, Kastamonu Üniversitesi Merkezi Araştırma Merkezi Laboratuvarı'nda ATR-FTIR (Bruker Alpha, Almanya) cihazında 3 tekrarlı şekilde gerçekleştirilmiştir.

FTIR spektrumları 64 arka plan taramalı, 32 analiz taramalı, 2 cm⁻¹ çözünürlük ve 400 ile 4000 cm⁻¹ spektral aralıklı şeklinde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler, R Studio versiyon 4.3.2 (R Core Team, 2023) kullanılarak işlenmiştir. Spektral verilerin değerlerini analize hazırlamak için normalizasyon uygulanmış ve spektrumdaki her veri noktasından ortalama değer çıkarılarak sıfır merkezli ölçeklendirme yapılmıştır. Verilere daha sonra spektral özellikleri geliştirmek ve taban çizgisi değişimlerinin etkisini azaltmak için taban çizgisi düzeltmesi uygulanmıştır. Son olarak, gürültüyü azaltmak ve spektral verilerin netliğini artırmak için Savitzky-Golay filtresi kullanılmıştır.

Elde edilen veriler için FTIR spektrumu ve ikinci türev spektrumları 400 ila 4000 cm⁻¹ aralığında analiz edilmiştir.

Kullanılan cihazın görüntüsü Şekil 3.9'da verilmiştir.



Şekil 3.9 FTIR çalışması

3.2.9 MST Testi

Mikro ölçekli termoforez (MST) testi, bir hedef moleküle, başka bir ligand molekülün bağlanıp bağlanmadığını, bağlanıyorsa ne kadar sıkı bağlandığını ölçen bir yöntemdir. Bu test, iki molekül arasındaki etkileşimin gücünü analiz ederek hedef ve ligand arasındaki bağlanma afinitesini belirler.

MST testinde önce hedef moleküller, örneğin seçilen efflux pompaları, floresan boya ile işaretlenir. Etiketleme stratejisi olarak Kovalent / Lysine – NHS chemistry kullanılır. Arkasından F650’de hedef molekülünün floresansı ölçülür ve floresansın varlığı ve stabilitesi kontrol edilir. Bağlanma sonrasında, boyanın maksimum floresans değeri değişir. Bu aşamada floresans yoğunluğu, homojenliği, sinyal-gürültü oranı (S/N) değerlendirilir.

Bu aşamanın ardından hedef moleküle bağlanması planlanan ligand ortama eklenir. Eğer hedef molekül ve ligand arasında bir etkileşim söz konusu ise izotermal koşullar altında spektral kayma görülür ve F650 floresansı F670’ye kayar. Dolayısıyla hedef molekül - ligand etkileşimine bağlı olarak F650/F670 oranında değişim gözlenir.

F670 - F650 oranı ve uygulanan ligand konsantrasyonu kullanılarak grafik çizilir ve bu grafik kullanılarak bir K_d değeri ölçülür. K_d değeri, afiniteyi temsil eder. Düşük K_d değeri yüksek afiniteyi gösterirken, yüksek K_d ise düşük afiniteyi göstermektedir.

Bu aşamadan sonra gerekirse optimizasyon yapılır ve test tekrar edilir.

Tezin bu aşaması, Hamburg Fraunhofer Translasyonel Tıp ve Farmakoloji Enstitüsü'nde Dianthus X cihazında yapılmıştır. Çalışmada daha önceki adımlarda efflux pompası inhibitör potansiyeli olduğu düşünülen iki ekstrakt (*Fomes fomentarius* aseton ve *Phellinus hartigii* metanol ekstraktları) kullanılmıştır. Bu ekstraktların AcrA, AcrB ve TolC proteinlerine karşı bağlanma etkisi ölçülmüştür.

3.2.10 Moleküler Docking

Moleküler docking için ekstraktlardan GC/MS sonucu elde edilen ve >%10 olan majör bileşenler seçilmiştir. Seçilen bileşenler (nonacosane, nonadecane, hexacontane, 1-hexadecanol, 1-methylhexacontane, octacosane, diacetone, eicosane) PubChem'den “.pdb” formatlı indirilmiştir (URL-1, 2024). Moleküler docking çalışması, Autodock 1.5.6 programı kullanılarak yapılmıştır. AcrB protein yapısı protein veri tabanından .pdb formatında indirilmiştir. PubChem'den “.sdf” formatında indirildikten sonra Open Babel GUI programı ile “.pdb” dosyasına dönüştürülmüştür. Ligand ve su kalıntıları reseptör proteininden çıkarıldıktan sonra moleküler yerleştirme işlemleri yapılmıştır. Analiz sonuçları, Biovia Discovery Studio programı kullanılarak oluşturulmuştur.

3.2.11 ADMET Analizi

ADMET (absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity of drugs) analizinde, seçilen bileşenlerin ilaca benzerlikleri, emilim ve toksisite özellikleri *in silico* incelenmiştir. Bunun için SWISSADME ve admetSAR web siteleri kullanılmıştır (URL-2, 2024).

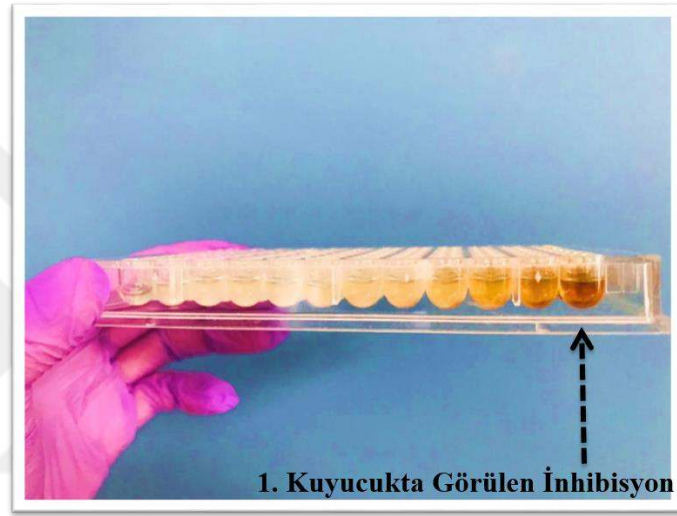
3.3 İstatistiksel Hesaplama

Verilerdeki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı t-test ile analiz edilmiş olup ($p=0,05$), analizlerde R Studio 2024.04.2 programı kullanılmıştır.

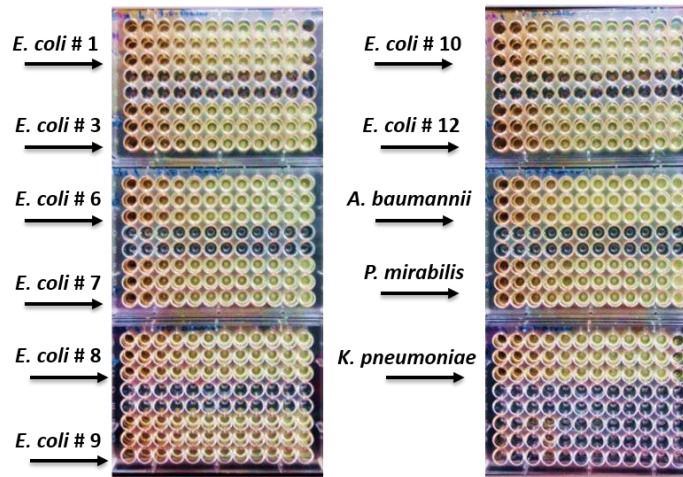
4. BULGULAR

4.1 Ekstraktların MİK Değerleri

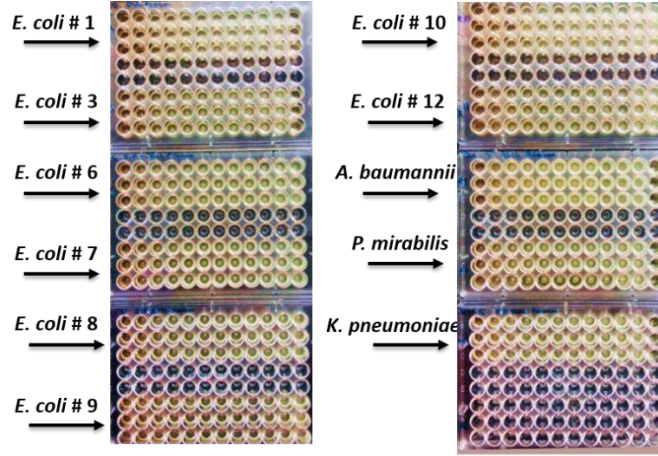
Ekstraktlar %10'luk DMSO içerecek şekilde seyreltildikten sonra 96'lık plakalarda MİK çalışması yapılmıştır. MİK çalışma örnekleri Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7'de verilmiştir.



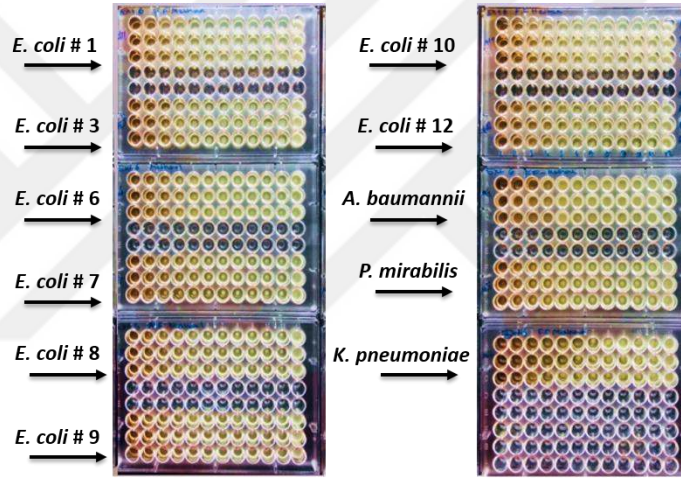
Şekil 4.1 MİK örneği



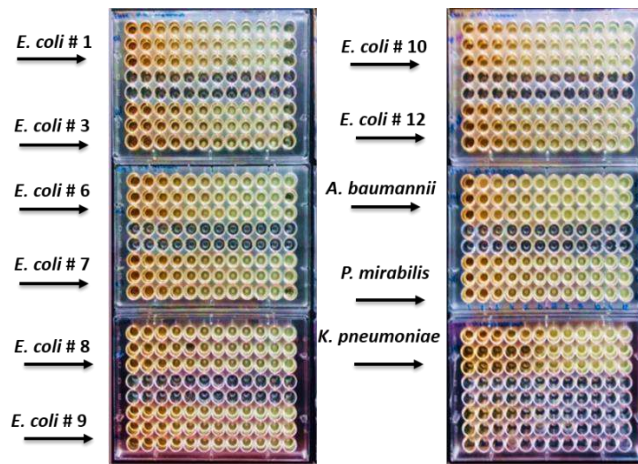
Şekil 4.2 *F. fomentarius* aseton ekstraktı MİK çalışması



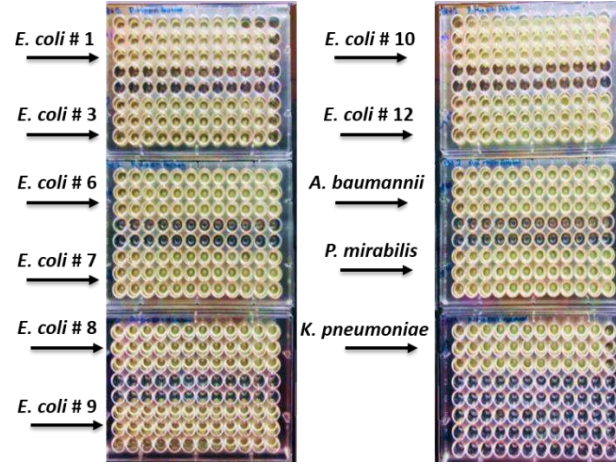
Şekil 4.3 *F. fomentarius* etil asetat ekstraktı MİK çalışması



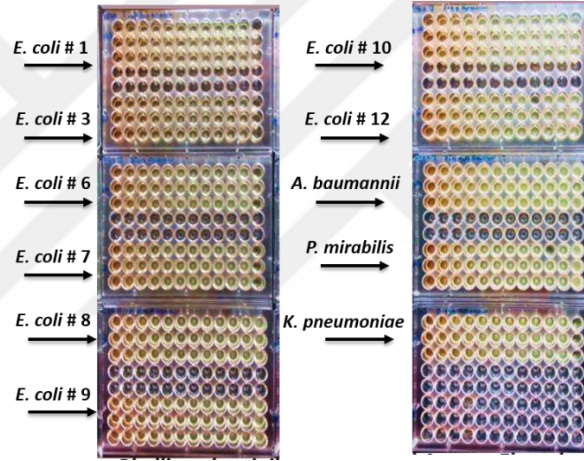
Şekil 4.4 *F. fomentarius* metanol ekstraktı MİK çalışması



Şekil 4.5 *P. hartigii* metanol ekstraktı MİK çalışması



Şekil 4.6 *P. hartigii* etil asetat ekstraktı MİK çalışması



Şekil 4.7 *P. hartigii* aseton ekstraktı MİK çalışması

Yapılan MİK testi sonucunda elde edilen *F. fomentarius* ile *P. hartigii*'nin MİK değerleri ise Tablo 4.1, Tablo 4.2, Tablo 4.3, Tablo 4.4, Tablo 4.5 ve Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.1 *F. fomentarius* etil asetat ekstraktı MİK değerleri

<i>Fomes fomentarius</i> Etil Asetat Ekstraktı	
Mikroorganizma	MİK Sonucu
<i>E. coli</i> ATCC 25922	MİK Gözlenmedi
<i>E. coli</i> #3	1,268 mg/mL
<i>E. coli</i> #6	1,268 mg/mL
<i>E. coli</i> #7	1,268 mg/mL
<i>E. coli</i> #8	1,268 mg/mL
<i>E. coli</i> #9	1,268 mg/mL
<i>E. coli</i> #10	1,268 mg/mL
<i>E. coli</i> #12	1,268 mg/mL
<i>Proteus mirabilis</i>	1,268 mg/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,268 mg/mL
<i>Acinetobacter baumannii</i>	MİK Gözlenmedi
<i>Enterococcus faecium</i>	1,268 mg/mL

Tablo 4.2 *F. fomentarius* metanol ekstraktı MİK değerleri

<i>Fomes fomentarius</i> Metanol Ekstraktı	
Mikroorganizma	MİK Sonucu
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,08 mg/mL
<i>E. coli</i> #3	0,08 mg/mL
<i>E. coli</i> #6	MİK Gözlenmedi
<i>E. coli</i> #7	MİK Gözlenmedi
<i>E. coli</i> #8	MİK Gözlenmedi
<i>E. coli</i> #9	MİK Gözlenmedi
<i>E. coli</i> #10	MİK Gözlenmedi
<i>E. coli</i> #12	0,08 mg/mL
<i>Proteus mirabilis</i>	MİK Gözlenmedi
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MİK Gözlenmedi
<i>Acinetobacter baumannii</i>	MİK Gözlenmedi
<i>Enterococcus faecium</i>	MİK Gözlenmedi

Tablo 4.3 *F. fomentarius* aseton ekstraktı MİK değerleri

<i>Fomes fomentarius</i> Aseton Ekstraktı	
Mikroorganizma	MİK Sonucu
<i>E. coli</i> ATCC 25922	MİK Gözlenmedi
<i>E. coli</i> #3	MİK Gözlenmedi
<i>E. coli</i> #6	MİK Gözlenmedi
<i>E. coli</i> #7	0,345 mg/mL
<i>E. coli</i> #8	MİK Gözlenmedi
<i>E. coli</i> #9	0,345 mg/mL
<i>E. coli</i> #10	MİK Gözlenmedi
<i>E. coli</i> #12	0,345 mg/mL
<i>Proteus mirabilis</i>	MİK Gözlenmedi
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,345 mg/mL
<i>Acinetobacter baumannii</i>	MİK Gözlenmedi
<i>Enterococcus faecium</i>	MİK Gözlenmedi

Tablo 4.4 *P. hartigii* etil asetat ekstraktı MİK değerleri

<i>Phellinus hartigii</i> Etil Asetat Ekstraktı	
Mikroorganizma	MİK Sonucu
<i>E. coli</i> ATCC 25922	MİK Gözlenmedi
<i>E. coli</i> #3	MİK Gözlenmedi
<i>E. coli</i> #6	MİK Gözlenmedi
<i>E. coli</i> #7	MİK Gözlenmedi
<i>E. coli</i> #8	0,258 mg/mL
<i>E. coli</i> #9	0,258 mg/mL
<i>E. coli</i> #10	0,258 mg/mL
<i>E. coli</i> #12	0,258 mg/mL
<i>Proteus mirabilis</i>	MİK Gözlenmedi
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MİK Gözlenmedi
<i>Acinetobacter baumannii</i>	MİK Gözlenmedi
<i>Enterococcus faecium</i>	MİK Gözlenmedi

Tablo 4.5 *P. hartigii* metanol ekstraktı MİK değerleri

<i>Phellinus hartigii</i> Metanol Ekstraktı	
Mikroorganizma	MİK Sonucu
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,323 mg/mL
<i>E. coli</i> #3	0,323 mg/mL
<i>E. coli</i> #6	0,323 mg/mL
<i>E. coli</i> #7	0,323 mg/mL
<i>E. coli</i> #8	0,323 mg/mL
<i>E. coli</i> #9	0,323 mg/mL
<i>E. coli</i> #10	0,323 mg/mL
<i>E. coli</i> #12	0,323 mg/mL
<i>Proteus mirabilis</i>	0,323 mg/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,323 mg/mL
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0,323 mg/mL
<i>Enterococcus faecium</i>	0,323 mg/mL

Tablo 4.6 *P. hartigii* aseton ekstraktı MİK değerleri

<i>Phellinis hartigii</i> Aseton Ekstraktı	
Mikroorganizma	MİK Sonucu
<i>E. coli</i> ATCC 25922	MİK Gözlenmedi
<i>E. coli</i> #3	0,128 mg/mL
<i>E. coli</i> #6	0,128 mg/mL
<i>E. coli</i> #7	0,128 mg/mL
<i>E. coli</i> #8	MİK Gözlenmedi
<i>E. coli</i> #9	0,128 mg/mL
<i>E. coli</i> #10	MİK Gözlenmedi
<i>E. coli</i> #12	0,128 mg/mL
<i>Proteus mirabilis</i>	MİK Gözlenmedi
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MİK Gözlenmedi
<i>Acinetobacter baumannii</i>	MİK Gözlenmedi
<i>Enterococcus faecium</i>	0,128 mg/mL

4.2 EtBr MİK Sonucu

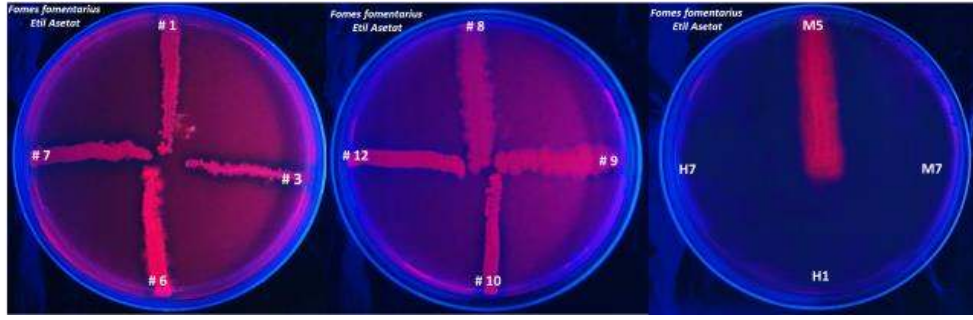
Yapılan çalışmada uygulanan 0,0 mg/L, 0,5 mg/L, 1,0 mg/L, 1,5 mg/L, 2,0 mg/L ve 2,5 mg/L aralığında mikroorganizmalar için EtBr açısından bir MİK değeri tespit edilememiştir, yani uygulanan EtBr konsantrasyonlarının tamamında mikroorganizmalar yaşamaya devam etmektedir.

4.3 Cartwheel Metoduyla EPİ Aktivitesinin Gözlenmesi

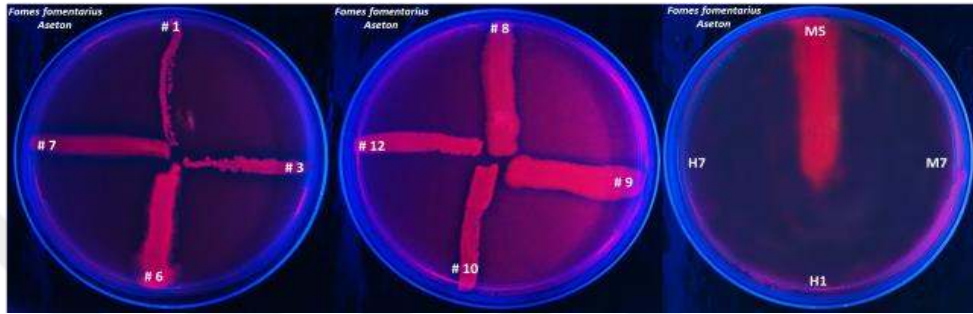
Cartwheel metodunda kullanılacak ekstrakt konsantrasyonu bulunan MİK değerinin yarısı olacak şekilde (MİK/2) belirlenmiştir. Yapılan çalışma sonrasında *E.coli* ve *P. mirabilis* için efflux pompası inhibitör (EPİ) potansiyeli gözlenirken, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* ve *E. faecium* mikroorganizmaları için EPİ potansiyeli olduğunu gösterecek herhangi bir sonuç elde edilememiştir.

Cartwheel yöntemiyle elde edilen bulgular Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11, Şekil 4.12 ve Şekil 4.13’de gösterilmiştir.

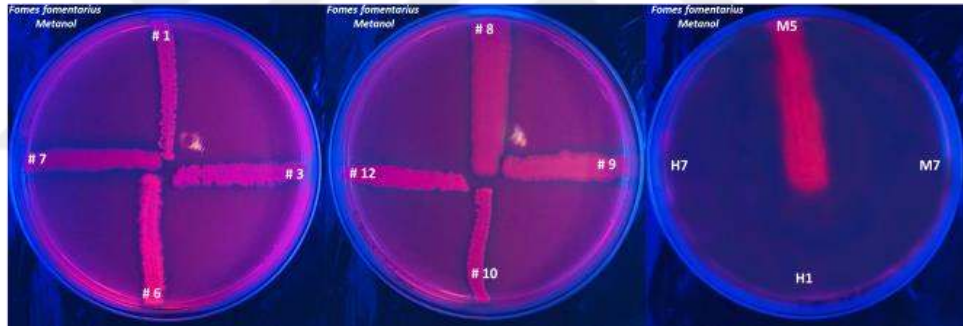
Şekillerde *E. coli* ATCC 25922 (#1), *E. coli* #3 (#3), *E. coli* #6 (#6), *E. coli* #7 (#7), *E. coli* #8 (#8), *E. coli* #9 (#9), *E. coli* #10 (#10), *E. coli* #12 (#12), *P. mirabilis* (#M5), *K. pneumoniae* (#M7), *A. baumannii* (#H1) ve *E. faecium* ise (#H7) şeklinde kodlanarak gösterilmiştir.



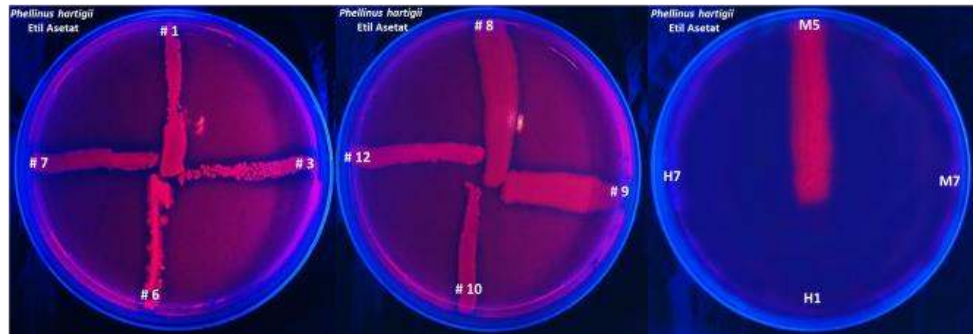
Şekil 4.8 *Fomes fomentarius* etil asetat



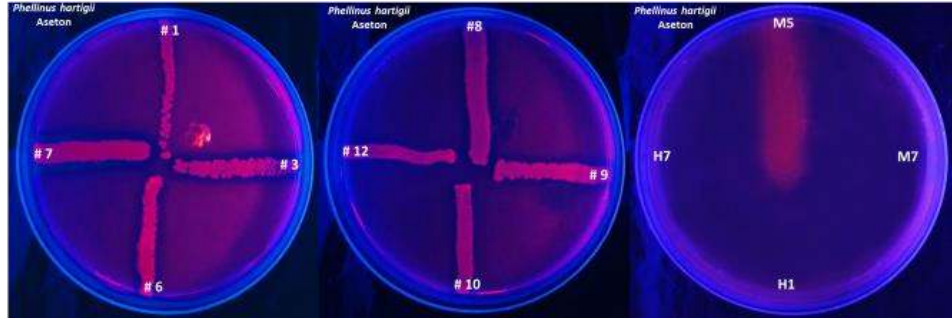
Şekil 4.9 *Fomes fomentarius* aseton



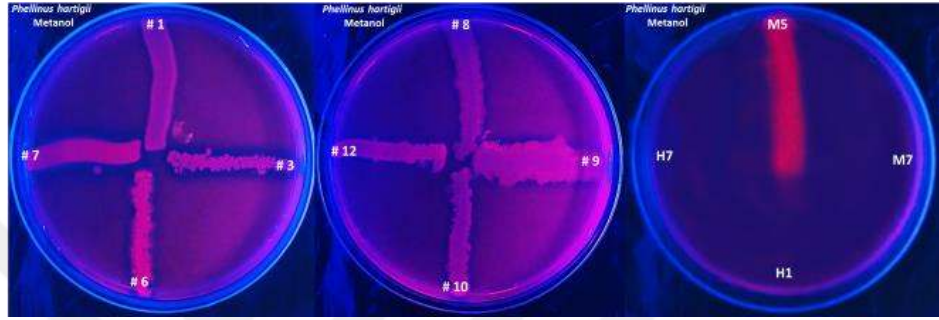
Şekil 4.10 *Fomes fomentarius* metanol



Şekil 4.11 *Phellinus hartigii* etil asetat



Şekil 4.12 *Phellinus hartigii* aseton



Şekil 4.13 *Phellinus hartigii* metanol

4.4 *F. fomentarius* ve *P. hartigii* Ekstraktlarının GC/MS Sonuçları

GC/MS sonuçlarında bileşen yüzdesi $\geq$ %5 olanlar Tablo 4.7, Tablo 4.8, Tablo 4.9, Tablo 4.10, Tablo 4.11 ve Tablo 4.12’de verilmiştir. Analiz sonuçlarının geneli ise Tablo 4.13, Tablo 4.14, Tablo 4.15, Tablo 4.16, Tablo 4.17 ve Tablo 4.18’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7 *Fomes fomentarius* etil asetat $\geq$ %5 GC/MS verileri

%	Bileşen Adı
18,99	Eicosane
12,74	1-Hexadecanol (CAS)
7,50	Tridecanol (CAS)
6,17	Tetracosyl trifluoroacetate
5,36	Hexadecane

Tablo 4.8 *Fomes fomentarius* aseton $\geq$ %5 GC/MS verileri

%	Bileşen Adı
19,69	Nonacosane
14,82	Docosane (CAS)
1279	2-pentanone,4-hydroxy-4-methyl-
6,79	13-Docosenamide, (Z)-
5,95	1-Hexadecanol (CAS)

Tablo 4.9 *Fomes fomentarius* metanol $\geq$ %5 GC/MS verileri

%	Bileşen Adı
67,34	Hexacontane
6,71	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-
5,47	Octadec-9-enoic acid

Tablo 4.10 *Phellinus hartigii* etil asetat $\geq$ %5 GC/MS verileri

%	Bileşen Adı
11,72	1-Hexadecanol (CAS)
8,87	Eicosane
5,97	1-Decanol, 2-hexyl-
5,64	Tetracosane
5,07	9-Octadecenamide, (Z)-
5,03	Hexacosyl pentafluoropropionate

Tablo 4.11 *Phellinus hartigii* aseton $\geq$ %5 GC/MS verileri

%	Bileşen Adı
28,22	Nonadecane (CAS)
15,95	2-pentanone, 4-hydroxy-4-methyl-
13,03	Octacosane (CAS)
8,18	1-Hexadecanol (CAS)
5,31	Tetracosyl pentafluoropropionate

Tablo 4.12 *Phellinus hartigii* metanol $\geq$ %5 GC/MS verileri

%	Bileşen Adı
59,10	2-methylhexacosane
9,65	Nonadecyl heptafluorobutyrate
5,79	6-Octadecenoic acid, (Z)-
5,01	14-.Beta.-H-Pregna

Tablo 4.13 *Fomes fomentarius* etil asetat tüm GC/MS sonuçları

%	Bileşen Adı
18,99	Eicosane
12,74	1-Hexadecanol (CAS)
7,50	Tridecanol (CAS)
6,17	Tetracosyl trifluoroacetate
5,36	Hexadecane
4,29	Hexatriacontyl trifluoroacetate
2,96	Pentadecane, 2,6,10,14-tetramethyl- (CAS)
2,77	1-hexadecanol,3,7,11,15-tetramethyl- (cas)
2,52	Cyclopentane, 1-pentyl-2-propyl-
2,47	Heptadecane
2,28	9-Octadecenamide, (Z)-
2,13	Octadecane
2,10	Methyl stearate
1,97	Triacetyl heptafluorobutyrate

Tablo 4.14 devamı

1,91	Isotridecanol-
1,83	1-Dodecanol, 2-hexyl-
1,83	1-Decanol, 2-hexyl-
1,78	Octadecanoic acid
1,52	Salicylate< 2-ethylhexyl->
1,41	Sebacic acid, 2-ethylbutyl propyl ester
1,35	Nonadecyl pentafluoropropionate
1,33	Palmitic acid
1,33	Cyclooctacosane
1,23	Homosalate
1,15	Tetratetracontane
1,03	phenol, 2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-
1,03	Heptacosyl heptafluorobutyrate
1,00	Tetrapentacontane, 1,54-dibromo-
1,00	2-Propenoic acid, 3-(4-methoxyphenyl)-, 2-ethylhexyl ester

Tablo 4.14 *Fomes fomentarius* aseton tüm GC/MS sonuçları

%	Bileşen Adı
19,69	Nonacosane
14,82	Docosane (CAS)
12,79	2-pentanone,4-hydroxy-4-methyl-
6,79	13-Docosenamide, (Z)-
5,95	1-Hexadecanol (CAS)
4,64	2-Cyclohexylnonadecane
4,36	Tridecanol (CAS)
2,81	Hexadecane
2,38	p-Xylene
2,05	1-Hexadecanol,3,7,11,15-tetramethyl- (CAS)
1,99	Palmitic acid
1,79	Tetracosyl pentafluoropropionate
1,72	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-
1,54	Oleyl alcohol, trifluoroacetate
1,50	Octadecane
1,41	Nonadecyl pentafluoropropionate
1,33	6-Tridecanol, 3,9-diethyl- (CAS)
1,26	6-Tridecanol, 3,9-diethyl-
1,22	Cetyl alcohol
1,15	Lauryl alcohol
1,03	Tridecanol, 2-ethyl-2-methyl-
1,03	Tetratriacontyl heptafluorobutyrate
1,02	2-Isopropyl-5-methyl-1-heptanol
1,02	Octadecanoic acid

Tablo 4.15 *Fomes fomentarius* metanol tüm GC/MS sonuçları

%	Bileşen Adı
67,34	Hexacontane
6,71	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-
5,47	Octadec-9-enoic acid
4,91	Palmitic acid
4,23	3,3-Dimethoxy-2-butanone
3,85	Nonane (CAS)
3,84	L-Ascorbic acid, 6-octadecanoate
3,65	1-Dodecanol (CAS)

Tablo 4.16 *Phellinus hartigii* etil asetat tüm GC/MS sonuçları

%	Bileşen Adı
11,72	1-Hexadecanol (CAS)
8,87	Eicosane
5,97	1-Decanol, 2-hexyl-
5,64	Tetracosane
5,07	9-Octadecenamide, (Z)-
5,03	Hexacosyl pentafluoropropionate
4,8	Tetratriacontyl heptafluorobutyrate
3,70	Hexatriacontyl trifluoroacetate
3,32	Nonadecyl heptafluorobutyrate
3,08	Hexatriacontyl trifluoroacetate
2,95	1-Hexadecanesulfonyl chloride
2,40	Dotriacontyl pentafluoropropionate
2,30	Hexadecane
2,30	Octadecanoic acid
2,25	Fumaric acid, heptadecyl 2-methylallyl ester
2,02	Nonadecane, 9-methyl-
2,00	Hexacosyl trifluoroacetate
1,99	Methyl stearate
1,85	Cyclopentane, 1-pentyl-2-propyl-
1,78	1-Hentetracontanol (CAS)
1,75	Bacteriochlorophyll-c-stearyl
1,75	Hexacontane
1,71	1-Decanol, 2-hexyl-
1,70	Heptadecane
1,68	Phenol, 2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-
1,68	Octadecane
1,20	Isotridecanol-
1,19	Heneicosane
1,18	Nonadecyl pentafluoropropionate
1,17	17-Pentatriacontene
1,13	Nonadecane
1,13	Hexadecanoic acid, methyl ester
1,12	Tetracosyl pentafluoropropionate

Tablo 4.17 *Phellinus hartigii* aseton tüm GC/MS sonuçları

%	Bileşen Adı
28,22	Nonadecane (CAS)
15,05	2-pentanone, 4-hydroxy-4-methyl-
13,03	Octacosane (CAS)
8,18	1-Hexadecanol (CAS)
5,31	Tetracosyl pentafluoropropionate
2,44	Eicosane
2,43	Cyclohexane, eicosyl- (CAS)
2,14	2-Propanone (CAS)
2,06	Octadecane (CAS)
2,00	Heptadecane
1,99	Hexadecane
1,74	Benzene, 1,2-dimethyl- (CAS)
1,40	Octadecanoic acid
1,35	1-Hexadecanol, 3,7,11,15-tetramethyl- (CAS)
1,21	6-Octadecenoic acid, (Z)-
1,15	1-Tridecene
1,07	Myristic alcohol
1,03	Isotridecanol-
1,02	Nonadecyl pentafluoropropionate
1,00	Palmitic acid

Tablo 4.18 *Phellinus hartigii* metanol tüm GC/MS sonuçları

%	Bileşen Adı
59,10	2-methylhexacosane
9,65	Nonadecyl heptafluorobutyrate
5,79	6-Octadecenoic acid, (Z)-
5,01	14-.Beta.-H-Pregna
4,00	Palmitic Acid
3,72	Octadecanoic acid
2,54	1-Dodecanol (CAS)
2,31	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-
2,13	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate
1,64	Benzenesulfonamide, 2-methyl
1,62	Tricyclo[7.2.0.0(2,6)]undecan-5-ol, 2,6,10,10-tetramethyl- (isomer 2)
1,30	9-Octadecenoic acid (Z)-, methyl ester (CAS)
1,20	Phthalate<diethyl->

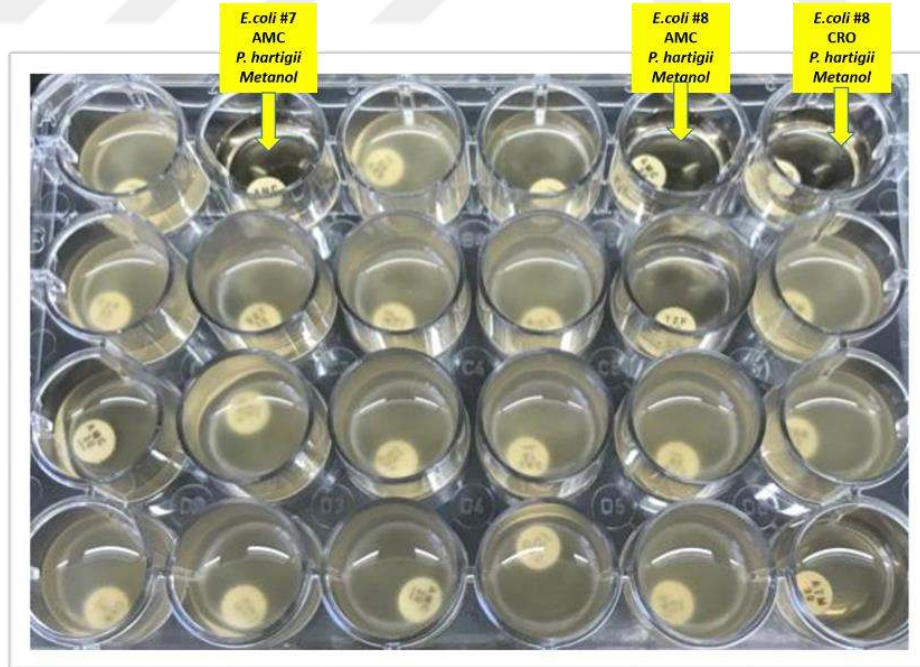
4.5 MDR Suş+Antibiyotik Diskleri+Ekstrakt Çalışması

Bu aşamada seçilen suşların direnç profilleri ve antibiyotik listesi Tablo 4.19’da verilmiştir.

Tablo 4.19 Suşların direnç profilleri

Suşlar	Antibiyotik Direnç Profilleri		
<i>E. coli</i> #3	ATM 4 (I)	CFM >2 (R)	-
<i>E. coli</i> #7	AMC >32/2 (R)	TZP >16/4 (R)	-
<i>E. coli</i> #8	AMC > 32/2 (R)	TZP >16/4 (I)	CRO > 4 (R)
<i>E. coli</i> #9	AMC > 32/2 (R)	-	-
<i>E. coli</i> #10	ATM 8 (R)	-	-
<i>A. baumannii</i>	TZP 64 (R)	CAZ 32 (R)	-
<i>K. pneumoniae</i>	CRO 2 (R)	-	-

Çalışmanın bu aşamasında besiyeri ve antibiyotik bulunan kuyucuklara daha önce belirlenmiş olan MİK değerlerinin yarısı (MİK/2) olacak şekilde ekstraktlar eklenmiş ve mikroorganizmalar eklendikten sonra inkübasyona bırakılmıştı (Martins vd., 2010). Çalışma örneği ve inhibisyon etkisi Şekil 4.14’de verilmiştir. Şekil 4.14’de ekstraktın inhibisyon etkisi gösterdiği kuyucuklarda besiyerleri parlak ve temiz bir görünüm kazanmıştır.



Şekil 4.14 Antibiyotik diskleri ekstrakt uygulaması inhibisyonu

Bu aşamada elde edilen veriler Tablo 4.20, Tablo 4.21 ve Tablo 4.22’de verilmiştir.

Tablo 4.20 *E. coli* + ekstrakt etkisi geri kazanılan antibiyotik listesi

Mikroorganizma	Antibiyotik	Etki Eden Ekstrakt
<i>E. coli</i> 3	ATM	<i>F. fometarius</i> Aseton(FFA)
<i>E. coli</i> 10	ATM	<i>F. fometarius</i> Aseton
<i>E. coli</i> 3	ATM	<i>F. fometarius</i> Metanol
<i>E. coli</i> 10	ATM	<i>F. fometarius</i> Metanol
<i>E. coli</i> 3	ATM	<i>P. hartigii</i> Aseton
<i>E. coli</i> 10	ATM	<i>P. hartigii</i> Aseton
<i>E. coli</i> 3	CFM	<i>F. fometarius</i> Aseton
<i>E. coli</i> 3	CFM	<i>F. fometarius</i> Metanol
<i>E. coli</i> 7	AMC	<i>P. hartigii</i> Metanol
<i>E. coli</i> 8	AMC	<i>P. hartigii</i> Metanol
<i>E. coli</i> 7	TZP	<i>F. fometarius</i> Aseton

Tablo 4.21 *E. coli* + ekstrakt etkisi geri kazanılan

Mikroorganizma	Antibiyotik	Etki Eden Ekstrakt
<i>E.coli</i> 8	TZP	<i>F. fomentarius</i> Aseton
<i>E. coli</i> 7	TZP	<i>F. fometarius</i> Etil Asetat
<i>E. coli</i> 8	TZP	<i>F. fometarius</i> Etil Asetat
<i>E. coli</i> 7	TZP	<i>P. hartigii</i> Aseton
<i>E. coli</i> 8	TZP	<i>P. hartigii</i> Aseton
<i>E. coli</i> 8	TZP	<i>P. hartigii</i> Etil Asetat
<i>E. coli</i> 8	TZP	<i>F. fometarius</i> Metanol
<i>E. coli</i> 8	AMC	<i>F. fometarius</i> Metanol
<i>E. coli</i> 9	AMC	<i>F. fometarius</i> Metanol
<i>E. coli</i> 8	AMC	<i>F. fometarius</i> Etil Asetat
<i>E. coli</i> 9	AMC	<i>F. fometarius</i> Etil Asetat
<i>E. coli</i> 8	CRO	<i>P. hartigii</i> Metanol
<i>E. coli</i> 10	ATM	<i>P. hartigii</i> Metanol

Tablo 4.22 *A. baumannii* + ekstrakt etkisi geri kazanılan antibiyotik listesi

Mikroorganizma	Antibiyotik	Etki Eden Ekstrakt
<i>A. baumannii</i>	TZP	<i>F.fometarius</i> Metanol
<i>A. baumannii</i>	TZP	<i>P. hartigii</i> Metanol
<i>A. baumannii</i>	TZP	<i>P. hartigii</i> Aseton
<i>A. baumannii</i>	CFM	<i>F. fometarius</i> Metanol
<i>A. baumannii</i>	CAZ	<i>P. hartigii</i> Metanol
<i>A. baumannii</i>	CAZ	<i>P. hartigii</i> Aseton
<i>A. baumannii</i>	CRO	<i>F. fometarius</i> Aseton

K. pneumoniae + ekstrakt + antibiyotik çalışmasında inhibisyon gerçekleşmediği için ileriki çalışmalarda kullanılmamıştır. En etkili sonuçlar *E. coli* MDR suşlarında olduğu için yapılan çalışmaya *E. coli* suşları ile devam edilmiştir.

En çok etkili olduğu görülen ekstraktlar Tablo 4.23’ te verilmiştir.

Tablo 4.23 En çok etkisi görülen ekstraktlar

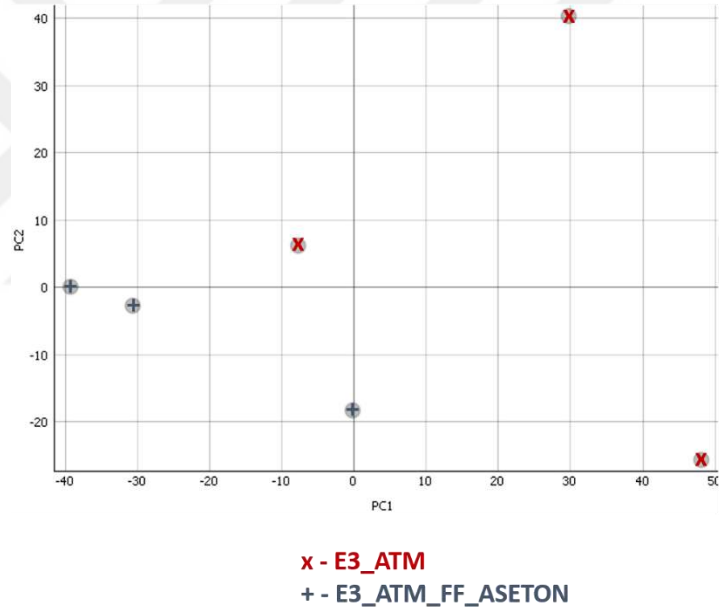
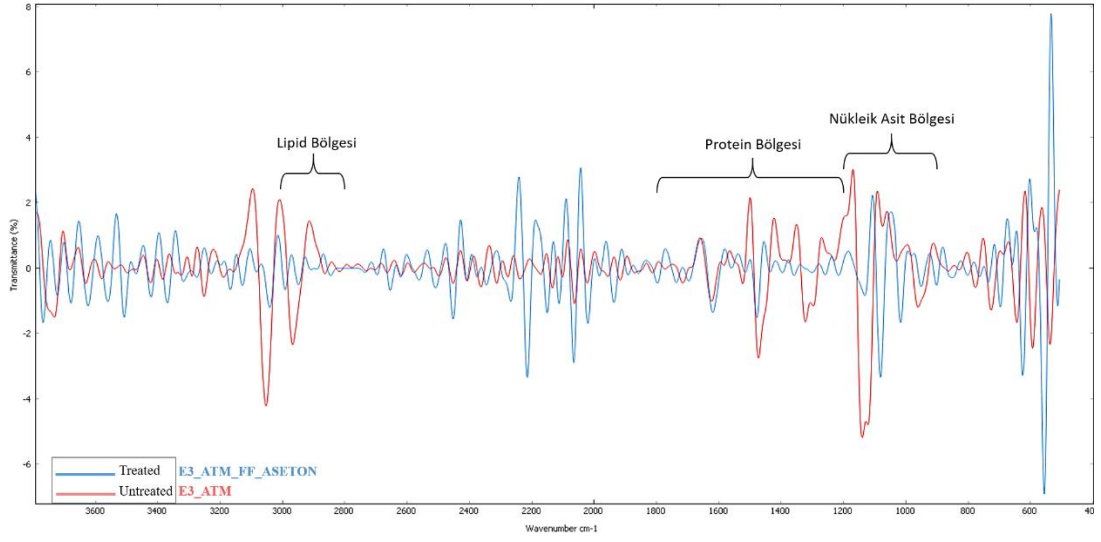
Makrofungus	Çözücü	Mikroorganizma	Antibiyotik
<i>Fomes fomentarius</i>	Aseton	<i>E. coli</i> #3	ATM
<i>Fomes fomentarius</i>	Aseton	<i>E. coli</i> #7	TZP
<i>Fomes fomentarius</i>	Aseton	<i>E. coli</i> #10	ATM
<i>Fomes fomentarius</i>	Metanol	<i>E. coli</i> #3	ATM
<i>Fomes fomentarius</i>	Metanol	<i>E. coli</i> #8	AMC
<i>Fomes fomentarius</i>	Metanol	<i>E. coli</i> #8	TZP
<i>Fomes fomentarius</i>	Metanol	<i>E. coli</i> #9	AMC
<i>Phellinus hartigii</i>	Metanol	<i>E. coli</i> #8	AMC

4.6 FTIR ve PCA Analizi (Suş+Antibiyotik+Ekstrakt)

Önceki aşamalarda etkisi görülen ve etkisinin az olduğu düşünülen ekstraktlar için FTIR analizi yapılmıştır. FTIR analizi sonucunda elde edilen veriler aşağıda verilmiştir.

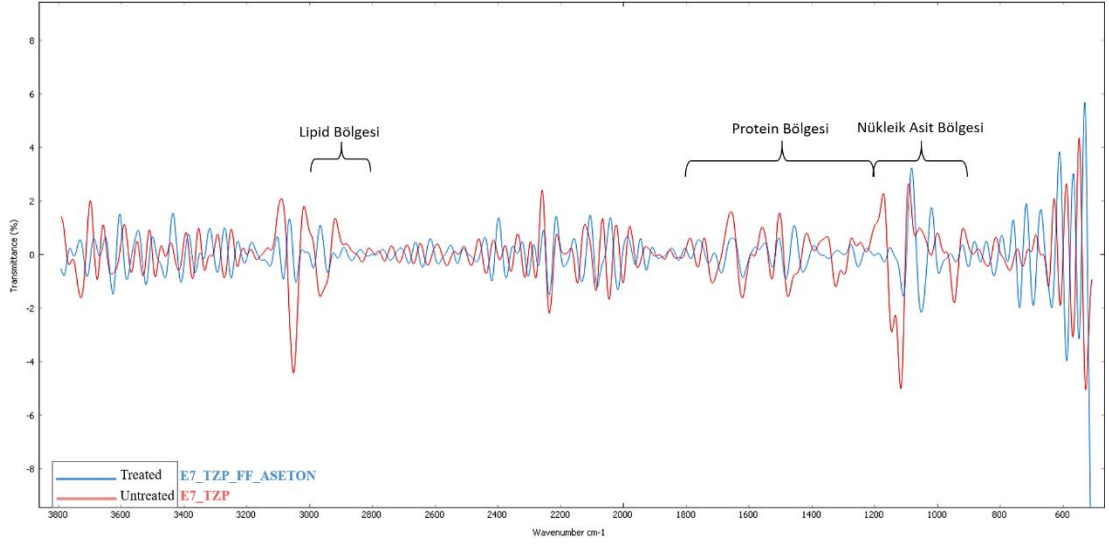
Etkili olduğu görülenlere ait sonuçlar;

E. coli #3 + ATM vs. *E. coli* #3 + ATM + *F. fomentarius* Aseton ekstraktı için FTIR analizi (ikinci türev) Şekil 4.15’de, PCA sonuçları Grafik 4.1’de gösterilmiştir.

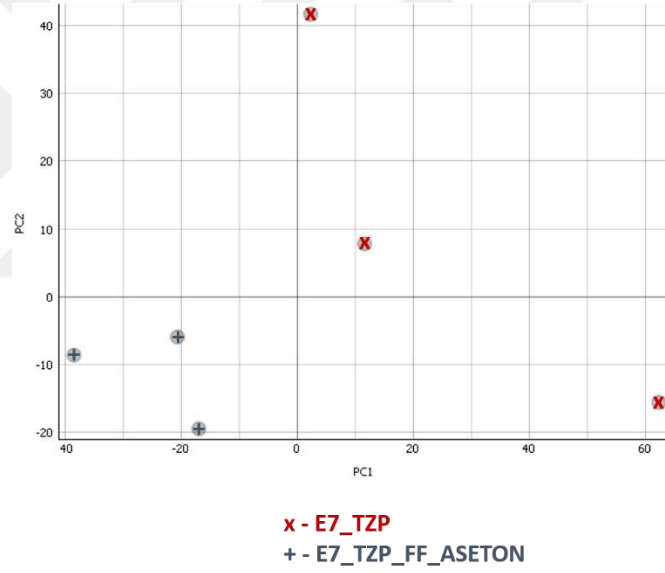


Grafik 4.1 *E. coli* #3 + ATM vs. *E. coli* #3 + ATM + FFA PCA

E. coli #7 + TZP vs. *E. coli* #7 + TZP+ *F. fomentarius* Aseton ekstraktı için FTIR analizi (ikinci türev) Şekil 4.16'da, PCA sonuçları Grafik 4.2'de gösterilmiştir.

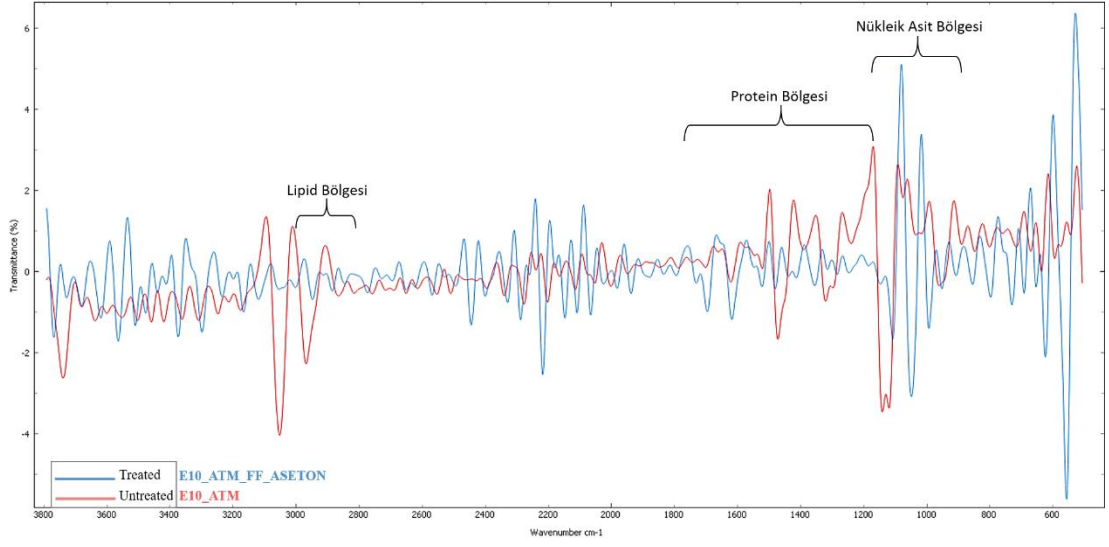


Şekil 4.16 *E. coli* #7 + TZP vs. *E. coli* #7 + TZP+ FFA FTIR

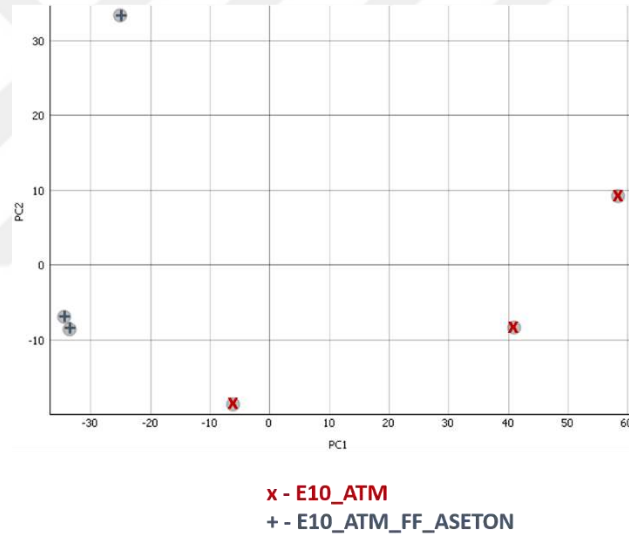


Grafik 4.2 *E. coli* #7 + TZP vs. *E. coli* #7 + TZP + FFA PCA

E. coli #10 + ATM vs. *E. coli* #10 + ATM+ *F. fomentarius* Aseton ekstraktı için FTIR analizi (ikinci türev) Şekil 4.17’de, PCA sonuçları Grafik 4.3’de gösterilmiştir.

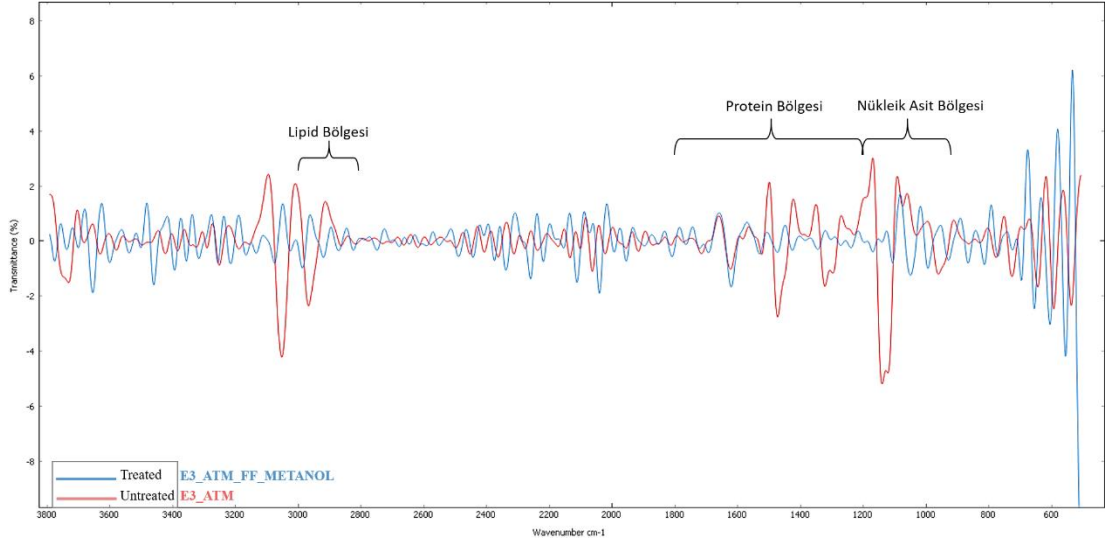


Şekil 4.17 *E. coli* #10 + ATM vs. *E. coli* #10 + ATM+ FFA FTIR

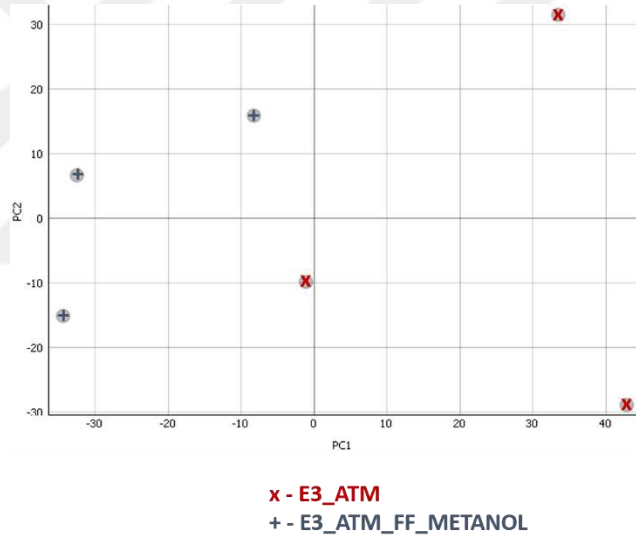


Grafik 4.3 *E. coli* #10 + ATM vs. *E. coli* #10 + ATM + FFA PCA

E. coli #3 + ATM vs. *E. coli* #3 + ATM + *F. fomentarius* Metanol ekstraktı için FTIR analizi (ikinci türev) Şekil 4.18’de, PCA sonuçları Grafik 4.4’de gösterilmiştir.

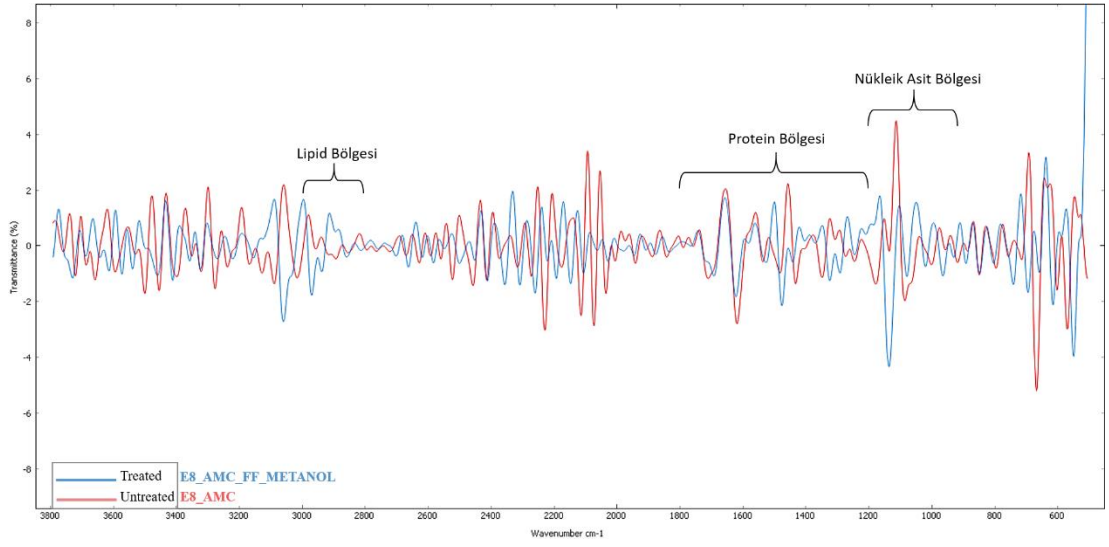


Şekil 4.18 *E. coli* #3 + ATM vs. *E. coli* #3 + ATM + FFM FTIR

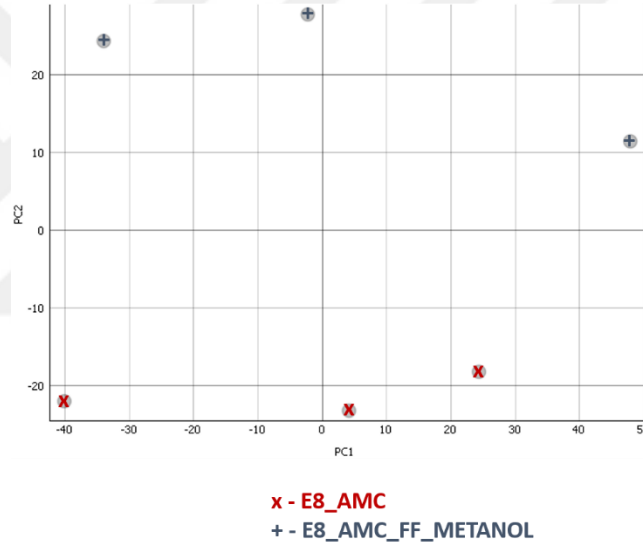


Grafik 4.4 *E. coli* #3 + ATM vs. *E. coli* #3 + ATM + FFM PCA

E. coli #8 + AMC vs. *E. coli* #8 + AMC + *F. fomentarius* Metanol ekstraktı için FTIR analizi (ikinci türev) Şekil 4.19’da, PCA sonuçları Grafik 4.5’de gösterilmiştir.

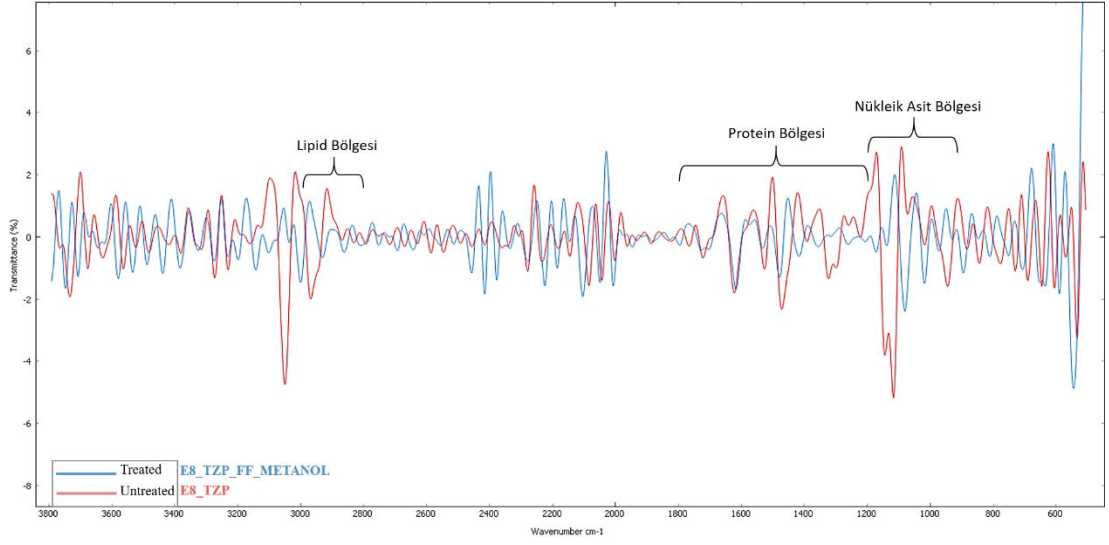


Şekil 4.19 *E. coli* #8 + AMC vs. *E. coli* #8 + AMC + FFM FTIR

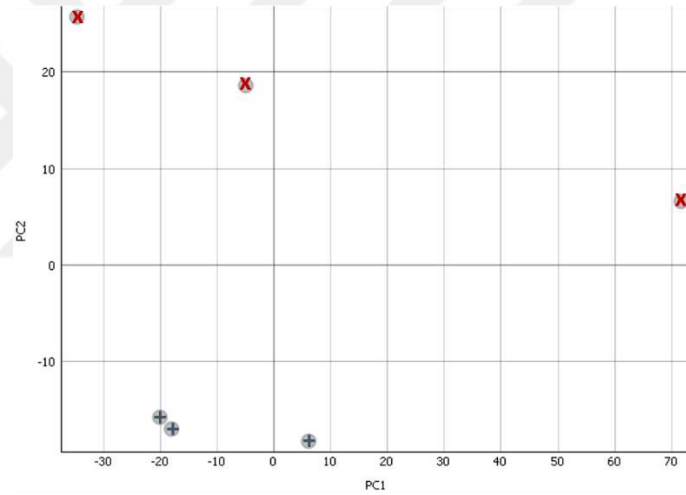


Grafik 4.5 *E. coli* #8 + AMC vs. *E. coli* #8 + AMC + FFM PCA

E. coli #8 + TZP vs. *E. coli* #8 + TZP + *F. fomentarius* Metanol ekstraktı için FTIR analizi (ikinci türev) Şekil 4.20’de, PCA sonuçları Grafik 4.6’da gösterilmiştir.



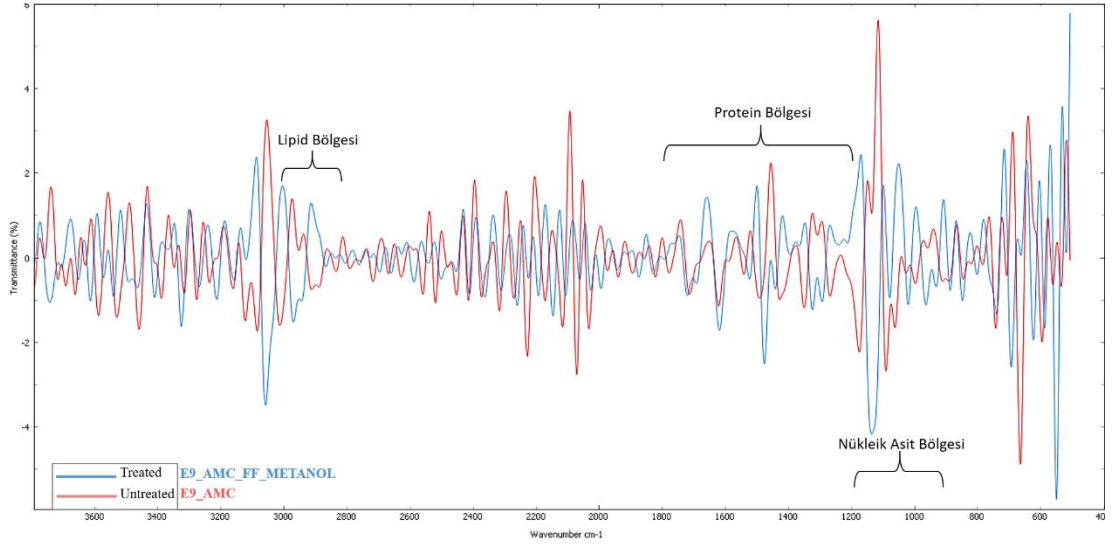
Şekil 4.20 *E. coli* #8 + TZP vs. *E. coli* #8 + TZP + FFM FTIR



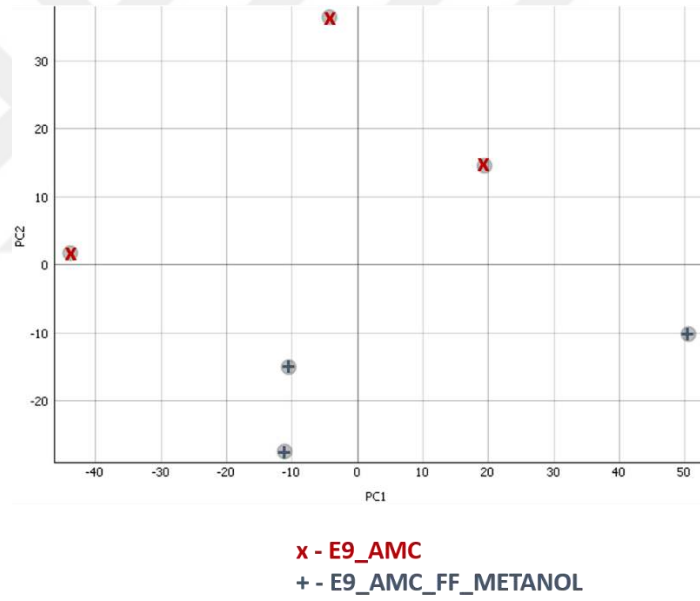
x - E8_TZP
+ - E8_TZP_FF_METANOL

Grafik 4.6 *E. coli* #8 + TZP vs. *E. coli* #8 + TZP + FFM PCA

E. coli #9 + AMC vs. *E. coli* #9 + AMC + *F. fomentarius* Metanol ekstraktı için FTIR analizi (ikinci türev) Şekil 4.21’de, PCA sonuçları Grafik 4.7’de gösterilmiştir.

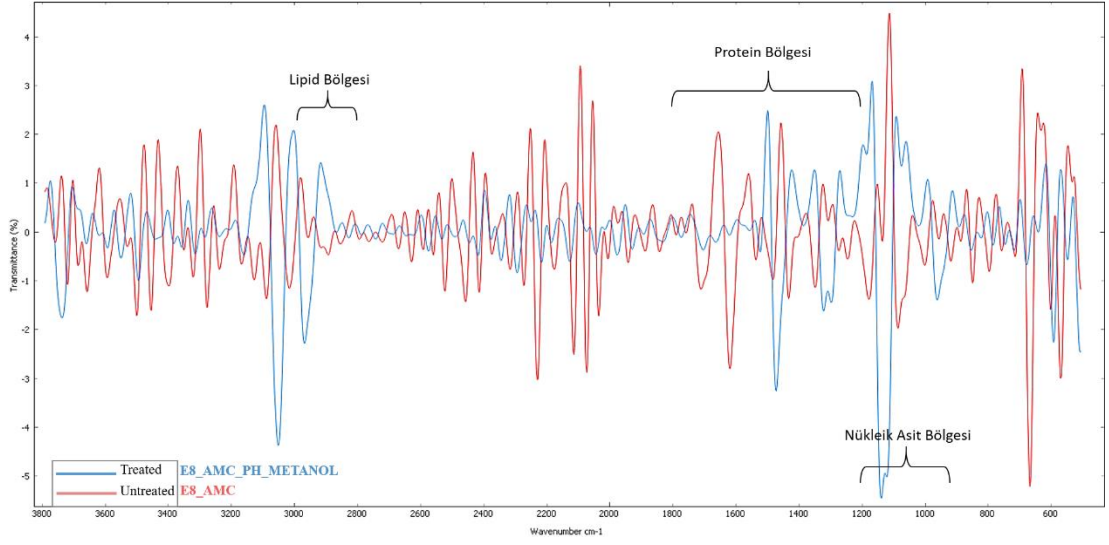


Şekil 4.21 *E. coli* #9 + AMC vs. *E. coli* #9 + AMC + FFM FTIR

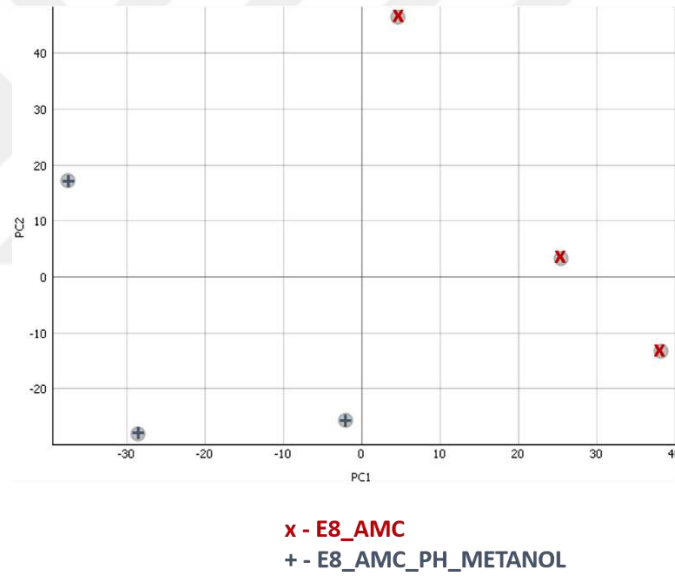


Grafik 4.7 *E. coli* #9 + AMC vs. *E. coli* #9 + AMC + FFM PCA

E. coli #8 + AMC vs. *E. coli* #8 + AMC + *P. hartigii* Metanol ekstraktı için FTIR analizi (ikinci türev) Şekil 4.22’de, PCA sonuçları Grafik 4.8’de gösterilmiştir.



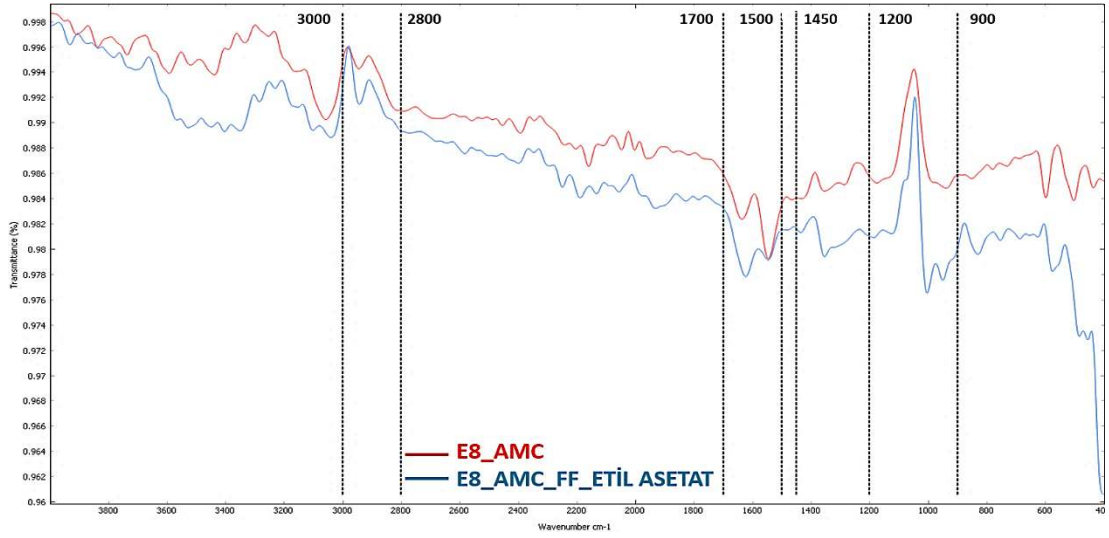
Şekil 4.22 *E. coli* #8 + AMC vs. *E. coli* #8 + AMC + PHM FTIR



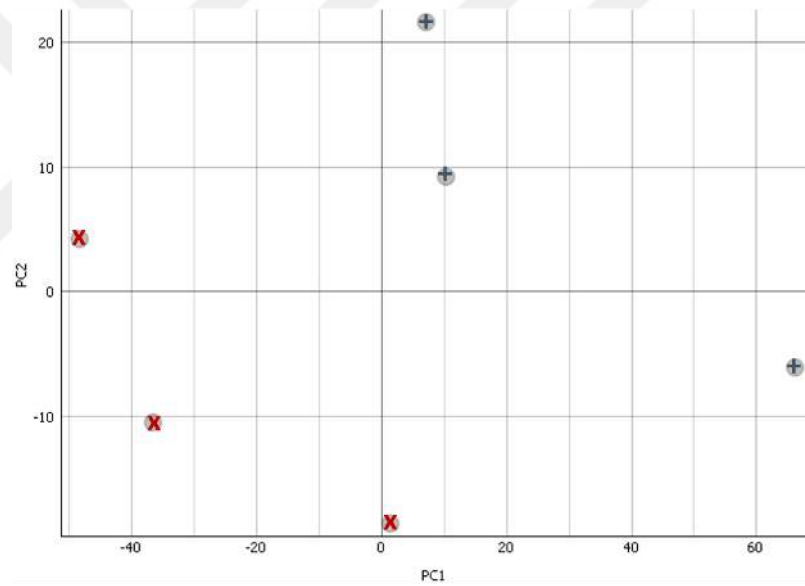
Grafik 4.8 *E. coli* #8 + AMC vs. *E. coli* #8 + AMC + PHM PCA

Etkisinin az olduğu görülenlerden bazı sonuçlar;

Etkisi az olduğu düşünülen bir ekstraktın çalışması ise örneklendirme ve kıyaslama açısından Şekil 4.23, Şekil 4.24, Şekil 4.25’de, PCA sonuçları ise Grafik 4.9, Grafik 4.10 ve Grafik 4.11’de gösterilmiştir.

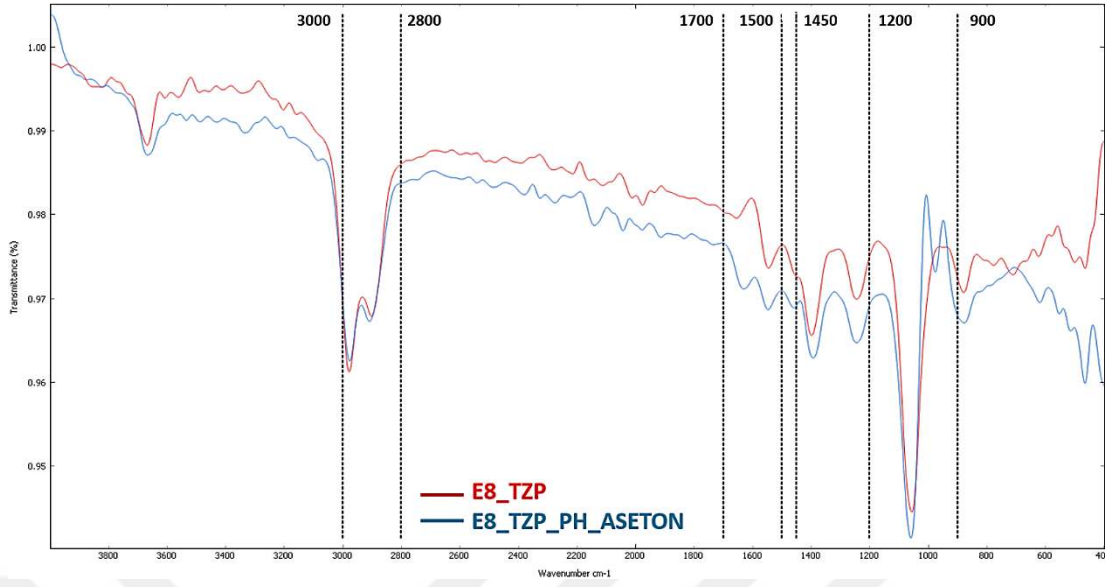


Şekil 4.23 *E. coli* #8 + AMC vs. *E. coli* #8 + AMC + FFEA FTIR

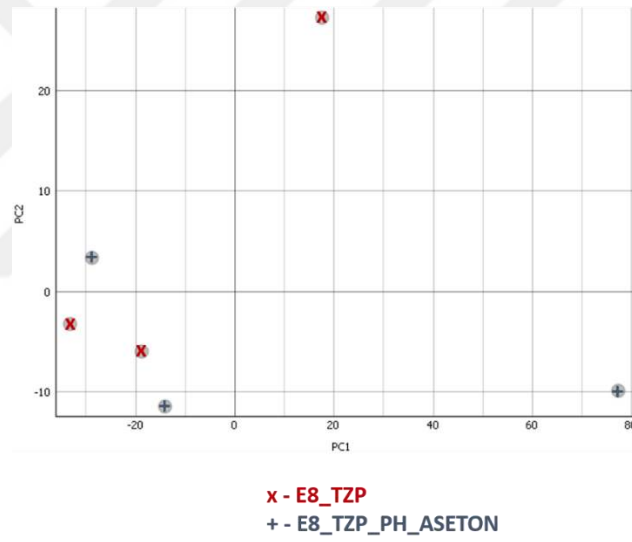


x - E8_AMC
+ - E8_AMC_FF_ETİL ASETAT

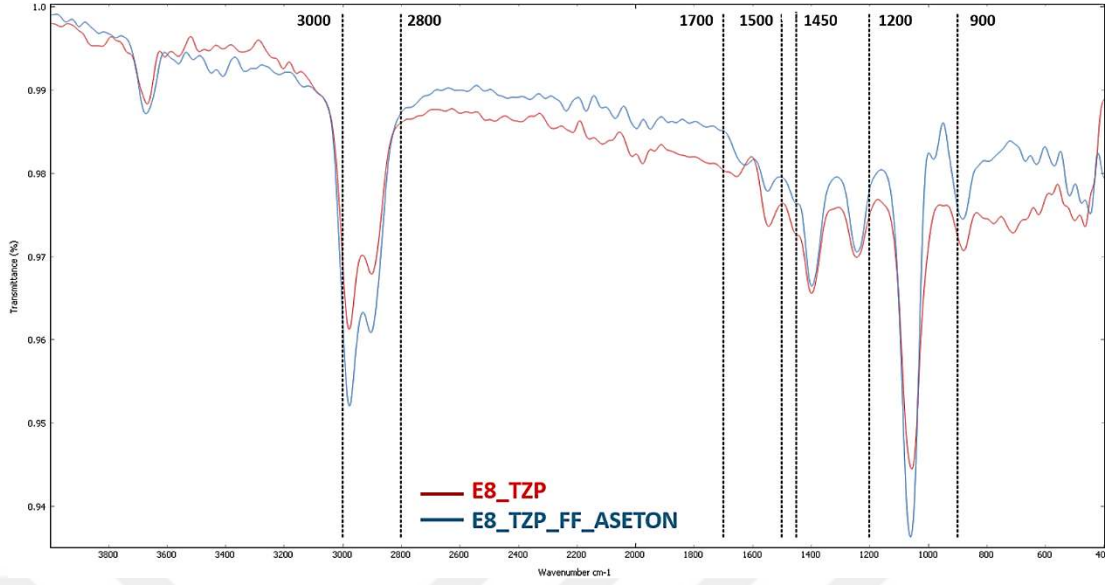
Grafik 4.9 *E. coli* #8 + AMC vs. *E. coli* #8 + AMC + FFEA PCA



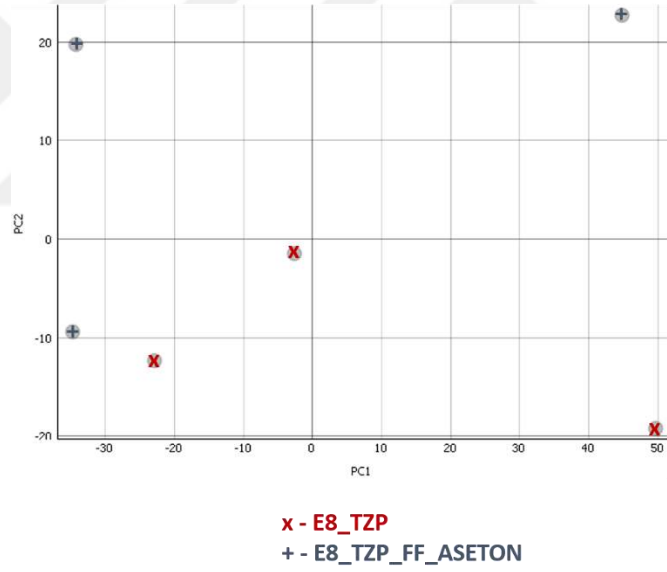
Şekil 4.24 *E. coli* #8 + TZP vs. *E. coli* #8 + PHA FTIR



Grafik 4.10 *E. coli* #8 + TZP vs. *E. coli* #8 + PHA PCA



Şekil 4.25 *E. coli* #8 + TZP vs. *E. coli* #8 + TZP + FFA FTIR



Grafik 4.11 *E. coli* #8 + TZP vs. *E. coli* #8 + TZP + FFA PCA

4.7 FTIR Pik Sonuçları

Ekstraktların, istatistiksel olarak anlamlı değişim gösteren FTIR piklerine göre band sonuçları aşağıda verilmiştir.

4.7.1 *E. coli* 3 ATM vs *E. coli* 3 ATM FFA Ekstraktı

E. coli 3 suşunun ATM antibiyotiği ile *Fomes fomentarius* aseton (FFA) ekstraktı anlamlı pik değişimleri Tablo 4.24, Tablo 4.25, Tablo 4.26 ve Tablo 27’de verilmiştir.

Tablo 4.24 *E.coli* 3 ATM vs *E.coli* 3 ATM FFA lipid bölgesi

<i>E. coli</i> 3 ATM vs <i>E. coli</i> 3 ATM <i>Fomes fomentarius</i> Aseton Ekstraktı- Lipid Bölgesi 3000-2800 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
Anlamlı değişen pik yok		

Tablo 4.25 *E.coli* 3 ATM vs *E.coli* 3 ATM FFA protein bölgesi

<i>E. coli</i> 3 ATM vs <i>E. coli</i> 3 ATM <i>Fomes fomentarius</i> Aseton Ekstraktı- Protein Bölgesi 1800-1200 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
1659	Amide I	(Talari vd., 2017; Wang vd., 2011)
1623	Flavonoidlerin C=O gerilmesi	(Zhang vd., 2014)
1596	Metillenmiş nükleotitler	(Choo vd., 1995; Talari vd., 2017)
1350	δ(CH ₂) ve δ(CH ₃) absorpsiyon (emilim)	(Belbachir vd., 2009)

Tablo 4.26 *E.coli* 3 ATM vs *E.coli* 3 ATM FFA nükleik asit bölgesi

<i>E. coli</i> 3 ATM vs <i>E. coli</i> 3 ATM <i>Fomes fomentarius</i> Aseton Ekstraktı- Nükleik Asit Bölgesi 1200-900 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
913	OH deformasyonu	(Reddy vd., 2017)

Tablo 4.27 *E.coli* 3 ATM vs *E.coli* 3 ATM FFA parmak izi bölgesi

<i>E. coli</i> 3 ATM vs <i>E. coli</i> 3 ATM <i>Fomes fomentarius</i> Aseton Ekstraktı- Parmak İzi Bölgesi $<900\text{ cm}^{-1}$		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
Anlamlı değişen pik yok		

4.7.2 *E. coli* 3 ATM vs *E. coli* 3 ATM FFM Ekstraktı

E. coli 3 suşunun ATM antibiyotiği ile *Fomes fomentarius* metanol (FFM) ekstraktı anlamlı pik değişimleri Tablo 4.28, Tablo 4.29, Tablo 4.30 ve Tablo 4.31’de verilmiştir.

Tablo 4.28 *E.coli* 3 ATM vs *E.coli* 3 ATM FFM lipid bölgesi

<i>E. coli</i> 3 ATM vs <i>E. coli</i> 3 ATM <i>Fomes fomentarius</i> Metanol Ekstraktı- Lipid Bölgesi $3000-2800\text{ cm}^{-1}$		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
Anlamlı değişen pik yok		

Tablo 4.29 *E.coli* 3 ATM vs *E.coli* 3 ATM FFM bölgesi

<i>E. coli</i> 3 ATM vs <i>E. coli</i> 3 ATM <i>Fomes fomentarius</i> Metanol Ekstraktı- Protein Bölgesi $1800-1200\text{ cm}^{-1}$		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
1774	Amino asit yan zincirleri	(Nie vd., 2007)
1623	Flavonoidlerin C=O gerilmesi	(Zhang vd., 2014)

Tablo 4.30 *E.coli* 3 ATM vs *E.coli* 3 ATM FFM nükleik asit bölgesi

<i>E. coli</i> 3 ATM vs <i>E. coli</i> 3 ATM <i>Fomes fomentarius</i> Metanol Ekstraktı- Nükleik Asit Bölgesi $1800-1200\text{ cm}^{-1}$		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
1033	$\nu(\text{CC})$ iskelet <i>cis</i> konformasyonu, $\nu(\text{CH}_2\text{OH})$, $\nu(\text{CO})$ C-O bükme ile birleştirilmiş germe	(Hammody vd., 2008; Junhom vd., 2016; Talari vd., 2017)
913	OH deformasyonu	(Reddy vd., 2017)

Tablo 4.31 *E.coli* 3 ATM vs *E.coli* 3 ATM FFM parmak izi bölgesi

<i>E. coli</i> 3 ATM vs <i>E. coli</i> 3 ATM <i>Fomes fomentarius</i> Metanol Ekstraktı- Parmak İzi Bölgesi <900 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
Anlamlı değişen pik yok		

4.7.3 *E. coli* 7 TZP vs *E. coli* 7 TZP FFA Ekstraktı

E. coli 7 suşunun TZP antibiyotiği ile *Fomes fomentarius* aseton ekstraktı anlamlı pik değişimleri Tablo 4.32, Tablo 4.33, Tablo 4.34 ve Tablo 4.35’de verilmiştir.

Tablo 4.32 *E.coli* 7 TZP vs *E.coli* 7 TZP FFA lipid bölgesi

<i>E. coli</i> 7 TZP vs <i>E. coli</i> 7 TZP <i>Fomes fomentarius</i> Aseton Ekstraktı- Lipid Bölgesi 3000-2800 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
2981		
2959	C-H germe, ν_{as} CH ₃ lipid, DNA ve proteinler, hücrel proteinlerdeki metil gruplarının asimetrik gerilme modu, nükleik asit ve lipidler	(Fung vd., 1996; Noreen vd., 2011; Stone vd., 2004; Talari vd., 2017)
2940	CH ve CH ₂ alifatik germe grubu	(Mecozzi ve Sturchio, 2017)
2905	piranoid halkada C-H'nin asimetrik olarak esneyen titreşimi	(Jia vd., 2011)
2893	CH ₃ simetrik germe	(Liu vd., 2011; Talari vd., 2017)
2875	CH ₃ simetrik germe	(Liu vd., 2011; Talari vd., 2017)

Tablo 4.33 *E.coli* 7 TZP vs *E.coli* 7 TZP FFA protein bölgesi

<i>E. coli</i> 7 TZP vs <i>E. coli</i> 3 TZP <i>Fomes fomentarius</i> Aseton Ekstraktı- Protein Bölgesi 1800-1200 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
1757	Ester C=O	(Igisu vd., 2018)
1739	$\nu(C=O)$ (polisakkaritler, hemiselüloz) / C=O germe	(Talaria vd., 2017)
1713	C=O timin	(Choo vd., 1995; Talari vd., 2017)
1619	$\nu C=N$	(Kačuráková vd., 2002)
1588	C=C kinoid halkaların gerilmesi	(Sukuta ve Bruch, 1999; Talari vd., 2017)
1537	Amide II Emilimi	(Guerra vd., 1996)

Tablo 4.33 devamı

1433	CH ₂ 'nin C-H bükülmesi	(Pozo vd., 2018)
1415	COO (vs COO) simetrik germe	(Zhou vd., 2010)
1403	Proteinlerin metil gruplarının simetrik CH ₃ bükülme modları, $\delta[(CH_3)]$ simetrik, $\delta[C(CH_3)_2]$ simetrik	(Hammody vd., 2008; Junhom vd., 2016; Talari vd., 2017)
1376		
1260	PO germe titreşimi, asimetrik germe O-P-O	(Rai vd., 2014)
1243	C-O germe titreşimleri	(Ramasamy, 2016)

Tablo 4.34 *E.coli* 7 TZP vs *E.coli* 7 TZP FFA nükleik asit bölgesi

<i>E. coli</i> 7 TZP vs <i>E. coli</i> 3 TZP <i>Fomes fomentarius</i> Aseton Ekstraktı- Nükleik Asit Bölgesi 1200-900 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
1178	S=O asimetrik germe titreşimi	(Guan vd., 2023)
1152	CH ₈ ,CH'' ₈ deformasyonları	(Talaria vd., 2017; Xiaozhou Li vd., 2004)
1135		
1113	P-O-C simetrik germe	(Choo vd., 1995; Talari vd., 2017)
1088	Phosphate I (PO ₂ ⁻ simetrik germe titreşimi) B-form DNA	(Mossoba vd., 2005; Talari vd., 2017)
1042	Şeker kısmının C-O-H titreşimleri	(Beljebbar vd., 2009; Talari vd., 2017)
976		

Tablo 4.35 *E.coli* 7 TZP vs *E.coli* 7 TZP FFA parmak izi bölgesi

<i>E. coli</i> 7 TZP vs <i>E. coli</i> 7 TZP <i>Fomes fomentarius</i> Aseton Ekstraktı- Parmak İzi Bölgesi <900 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
868	Left-handed helix DNA(Z form)	(Xiang Li vd., 2012; Talari vd., 2017)

4.7.4 *E. coli* 8 AMC vs *E. coli* 8 AMC FFM Ekstraktı

E. coli 8 suşunun AMC antibiyotiği ile *Fomes fomentarius* metanol ekstraktı anlamlı pik değişimleri Tablo 4.36, Tablo 4.37, Tablo 4.38 ve Tablo 4.39'da verilmiştir.

Tablo 4.36 *E.coli* 8 AMC vs *E.coli* 8 AMC FFM lipid bölgesi

<i>E. coli</i> 8 AMC vs <i>E. coli</i> 8 AMC <i>Fomes fomentarius</i> Metanol Ekstraktı- Lipid Bölgesi 3000-2800 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
2981		
2959	C-H germe, ν_{as} CH ₃ lipid, DNA ve proteinler, hücrel proteinlerdeki metil gruplarının asimetric gerilme modu, nükleik asit ve lipidler	(Fung vd., 1996; Noreen vd., 2011; Stone vd., 2004; Talari vd., 2017)
2940	CH ve CH ₂ alifatik germe grubu	(Mecozzi ve Sturchio, 2017)
2905	piranoid halkada C-H'nin asimetric olarak esneyen titreşimi	(Jia vd., 2011)
2893	CH ₃ simetric germe	(Liu vd., 2011; Talari vd., 2017)
2875	CH ₃ simetric germe	(Liu vd., 2011; Talari vd., 2017)

Tablo 4.37 *E.coli* 8 AMC vs *E.coli* 8 AMC FFM protein bölgesi

<i>E. coli</i> 8 AMC vs <i>E. coli</i> 8 AMC <i>Fomes fomentarius</i> Metanol Ekstraktı- Protein Bölgesi 1800-1200 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
1757	Ester C=O	(Igisu vd., 2018)
1739	$\nu(C=O)$ (polisakkaritler, hemiselüloz) / C=O germe	(Talaria vd., 2017)
1713	C=O timin	(Choo vd., 1995; Talari vd., 2017)
1619	$\nu C=N$	(Kačuráková vd., 2002)
1588	C=C kinoid halkaların gerilmesi	(Sukuta ve Bruch, 1999; Talari vd., 2017)

Tablo 4.38 *E.coli* 8 AMC vs *E.coli* 8 AMC FFM nükleik asit bölgesi

<i>E. coli</i> 8 AMC vs <i>E. coli</i> 8 AMC <i>Fomes fomentarius</i> Metanol Ekstraktı- Nükleik Asit Bölgesi 1200-900 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
1433	CH ₂ 'nin C-H bükülmesi	(Pozo vd., 2018)
1415	COO (ν_s COO) simetric germe	(Zhou vd., 2010)
1403	Proteinlerin metil gruplarının simetric CH ₃ bükülme modları, $\delta[(CH_3)]$ simetric, $\delta[C(CH_3)_2]$ simetric	(Hammoddy vd., 2008; Junhom vd., 2016; Talari vd., 2017)

Tablo 4.38 devamı

1376		
1260	PO germe titreşimi, asimetrik germe O-P-O	(Rai vd., 2014)
1243	C-O germe titreşimleri	(Ramasamy, 2016)

Tablo 4.39 *E. coli* 8 AMC vs *E. coli* 8 AMC PHM nükleik asit bölgesi

<i>E. coli</i> 8 AMC vs <i>E. coli</i> 8 AMC <i>Fomes fomentarius</i> Metanol Ekstraktı- Parmak İzi Bölgesi <900 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
868	Left-handed helix DNA(Z form)	(Xiang Li vd., 2012; Talari vd., 2017)

4.7.5 *E. coli* 8 AMC vs *E. coli* 8 AMC PHM Ekstraktı

E. coli 8 suşunun AMC antibiyotiği ile *Phellinus hartigii* metanol ekstraktı anlamlı pik değişimleri Tablo 4.40, Tablo 4.41, Tablo 4.42 ve Tablo 4.43’de verilmiştir.

Tablo 4.40 *E. coli* 8 AMC vs *E. coli* 8 AMC PHM lipid bölgesi

<i>E. coli</i> 8 AMC vs <i>E. coli</i> 8 AMC <i>Phellinus hartigii</i> Metanol Ekstraktı- Lipid Bölgesi 3000-2800 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
2940	CH ve CH ₂ alifatik germe grubu	(Mecozzi ve Sturchio, 2017)
2893	CH ₃ simetrik germe	(Liu vd., 2011; Talari vd., 2017)

Tablo 4.41 *E. coli* 8 AMC vs *E. coli* 8 AMC PHM protein bölgesi

<i>E. coli</i> 8 AMC vs <i>E. coli</i> 8 AMC <i>Phellinus hartigii</i> Metanol Ekstraktı- Protein Bölgesi 1800-1200 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
1788		
1739	ν (C=O)(polisakkaritler, hemiselüloz) / C=O germe	(Talaria vd., 2017)
1713	C=O timin	(Choo vd., 1995; Talari vd., 2017)
1619	ν C=N	(Kačuráková vd., 2002)
1560	-COO- grubunun asimetrik gerilmesi	(Foucaud vd., 2021)
1537	Amide II emilimi	(Guerra vd., 1996)
1458		

Tablo 4.42 *E.coli* 8 AMC vs *E.coli* 8 AMC PHM nükleik asit bölgesi

<i>E. coli</i> 8 AMC vs <i>E. coli</i> 8 AMC <i>Phellinus hartigii</i> Metanol Ekstraktı -Nükleik Asit Bölgesi 1200-900 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
1135		
1115	Fosfat grubunun simetrik gerilme titreşimi (PO ₂ ⁻)	(Choo vd., 1995)
1086	Simetrik fosfat germe modları $\nu(\text{PO}_2^-)$, PO ₂ ⁻ simetrik, $\nu(\text{PO}_2^-)$, fosfodiesterin simetrik gerilmesi, şeker kısmının C-O-H titreşimleri	(Agarwal vd., 2006; Beljebbar vd., 2009; Caine vd., 2012; Junhom vd., 2016; Talari vd., 2017)
1040	Simetrik PO ₂ ⁻ RNA ve DNA'da gerilme	(Fabian vd., 1995; Talari vd., 2017)
976		
942		

Tablo 4.43 *E.coli* 8 AMC vs *E.coli* 8 AMC PHM parmak izi bölgesi

<i>E. coli</i> 8 AMC vs <i>E. coli</i> 8 AMC <i>Phellinus hartigii</i> Metanol Ekstraktı- Parmak İzi Bölgesi <900 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
Anlamlı değişen pik yok		

4.7.6 *E. coli* 8 TZP vs *E. coli* 8 TZP FFM Ekstraktı

E. coli 8 suşunun TZP antibiyotiği ile *Fomes fomentarius* metanol ekstraktı anlamlı pik değişimleri Tablo 4.44, Tablo 4.45, Tablo 4.46 ve Tablo 4.47'de verilmiştir.

Tablo 4.44 *E.coli* 8 TZP vs *E.coli* 8 TZP FFM lipid bölgesi

<i>E. coli</i> 8 TZP vs <i>E. coli</i> 8 TZP <i>Fomes fomentarius</i> Metanol Ekstraktı- Lipid Bölgesi 3000-2800 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
2993	C-H halkası	(Choo vd., 1995; Talari vd., 2017)
2969	Lipidlerde CH ₃ asimetrik gerilme	(Sivakumar vd., 2014)
2916	Kolesterol, fosfolipidler ve kreatin, fosfolipitlerin, kolesterol ve kreatinin CH ₂ ve CH ₃ 'ün germe titreşimleri	(Khanmohammadi ve Garmarudi, 2011; Talari vd., 2017)

Tablo 4.45 *E.coli* 8 TZP vs *E.coli* 8 TZP FFM protein bölgesi

<i>E. coli</i> 8 TZP vs <i>E. coli</i> 8 TZP <i>Fomes fomentarius</i> Metanol Ekstraktı- Protein Bölgesi 1800-1200 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
1790		
1766		
1723	C=O germe	(Zhang vd., 2013)
1702	C=O timin	(Choo vd., 1995; Talari vd., 2017)
1692		
1659		
1623	Flavonoidlerin C=O gerilmesi	(Zhang vd., 2014)
1594		
1350	$\delta(\text{CH}_2)$ ve $\delta(\text{CH}_3)$ absorpsiyon (emilim)	(Belbachir vd., 2009)
1323		
1276	N-H thymine	(Choo vd., 1995; Talari vd., 2017)
1260	PO germe titreşimi, asimetric germe O-P-O	(Rai vd., 2014)

Tablo 4.46 *E.coli* 8 TZP vs *E.coli* 8 TZP FFM nükleik asit bölgesi

<i>E. coli</i> 8 TZP vs <i>E. coli</i> 8 TZP <i>Fomes fomentarius</i> Metanol Ekstraktı- Nükleik Asit Bölgesi 1200-900 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
1199	O-C-H, C-C-H ve C-O-H bükülmesi	(Damto vd., 2023)
1184		
1019	$\nu(\text{C-O})$, $\nu(\text{C-C})$	(Kačuráková vd., 2002)
997	DNA'nın deoksiriboz-fosfat omurgasında oksidatif hasar ve nükleik asitlerin osidik yapılarında değişiklikler	(Gault vd., 2005)
972		
960	$\nu_1\text{PO}_4^{3-}$ (phosphate of HA) simetrik gerilme titreşimi	(Talaria vd., 2017; Xiaozhou Li vd., 2004)
913	OH deformasyonu	(Reddy vd., 2017)

Tablo 4.47 *E.coli* 8 AMC vs *E.coli* 8 AMC FFM parmak izi bölgesi

<i>E. coli</i> 8 TZP vs <i>E. coli</i> 8 TZP <i>Fomes fomentarius</i> Metanol Ekstraktı- Parmak İzi Bölgesi <900 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
626		

4.7.7 *E. coli* 9 AMC vs *E. coli* 9 AMC FFM Ekstraktı

E. coli 9 suşunun AMC antibiyotiği ile *Fomes fomentarius* metanol ekstraktı anlamlı pik değişimleri Tablo 4.48, Tablo 4.49, Tablo 4.50 ve Tablo 4.51’de verilmiştir.

Tablo 4.48 *E.coli* 9 AMC vs *E.coli* 9 AMC FFM lipid bölgesi

<i>E. coli</i> 9 AMC vs <i>E. coli</i> 9 AMC <i>Fomes fomentarius</i> Metanol Ekstraktı- Lipid Bölgesi 3000-2800 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
2975		
2954	CH ₃ 'ün antisimetrik ve simetrik gerilmesi	(S. Y. Lee vd., 2009; Talari vd., 2017)
2938		
2914		
2901		
2887	C-H'nin gerilme titreşimleri	(Jiao vd., 2013)

Tablo 4.49 *E.coli* 9 AMC vs *E.coli* 9 AMC FFM protein bölgesi

<i>E. coli</i> 9 AMC vs <i>E. coli</i> 9 AMC <i>Fomes fomentarius</i> Metanol Ekstraktı- Protein Bölgesi 1800-1200 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
1778		
1743	CH ₃ ve CH ₂ germe	(Ricci vd., 2015)
1713	C=O timin	(Choo vd., 1995; Talari vd., 2017)
1696		
1621	C=O simetri gerilmesi	(Renuga Devi ve Gayathri, 2010)
1541		
1427		
1268	C-O germe	(Cheng vd., 2016)

Tablo 4.50 *E.coli* 9 AMC vs *E.coli* 9 AMC FFM nükleik asit bölgesi

<i>E. coli</i> 9 AMC vs <i>E. coli</i> 9 AMC <i>Fomes fomentarius</i> Metanol Ekstraktı- Nükleik Asit Bölgesi 1200-900 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
1135		
1115	Fosfat grubunun simetrik gerilme titreşimi (PO ₂ ⁻)	(Choo vd., 1995)
1091	Simetrik PO ₂ ⁻ gerilmesi	(Vrbanović Mijatović vd., 2017)
1074	Kalsiyum karbonat	(Parida vd., 2015)
1029	Metoksi gruplarının O-CH ₃ gerilmesi	(Talari vd., 2017; Xiaozhou Li vd., 2004)
915	Riboz halkası titreşimleri: RNA/DNA	(Mostaço-Guidolin vd., 2010; Talari vd., 2017)
901	Fosfodiester germe	(Silva vd., 2020)

Tablo 4.51 *E.coli* 9 AMC vs *E.coli* 9 AMC FFM parmak izi bölgesi

<i>E. coli</i> 9 AMC vs <i>E. coli</i> 9 AMC <i>Fomes fomentarius</i> Metanol Ekstraktı- Parmak İzi Bölgesi <900 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
Anlamlı değişen pik yok		

4.7.8 *E. coli* 10 ATM vs *E. coli* 10 ATM FFA Ekstraktı

E. coli 10 suşunun ATM antibiyotiği ile *Fomes fomentarius* aseton ekstraktı anlamlı pik değişimleri Tablo 4.52, Tablo 4.53, Tablo 4.54 ve Tablo 4.55’de verilmiştir.

Tablo 4.52 *E.coli* 10 ATM vs *E.coli* 10 ATM FFA lipid bölgesi

<i>E. coli</i> 10 ATM vs <i>E. coli</i> 10 ATM <i>Fomes fomentarius</i> Aseton Ekstraktı- Lipid Bölgesi 3000-2800 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
2969	Lipidlerde CH ₃ asimetric gerilme	(Sivakumar vd., 2014)
2865	Alifatik C-H germe	(Sukuta ve Bruch, 1999; Talari vd., 2017)

Tablo 4.53 *E.coli* 10 ATM vs *E.coli* 10 ATM FFA protein bölgesi

<i>E. coli</i> 10 ATM vs <i>E. coli</i> 10 ATM <i>Fomes fomentarius</i> Aseton Ekstraktı- Protein Bölgesi 1800-1200 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
1786		
1763	C=O germe	(Ricci vd., 2015)
1743	CH ₃ ve CH ₂ germe	(Ricci vd., 2015)
1727	C=O germe	(Renuga Devi ve Gayathri, 2010)
1700	Yağ asidi esterleri, C= O guanin	(Choo vd., 1995; Dovbeshko, 2000; Talari vd., 2017)
1676		
1662		
1649	Amide I'in sırasız rastgele bobinleri ve dönüşleri	(Talari vd., 2017; Verdonck vd., 2016)
1621	C=O simetrik germe	(Renuga Devi ve Gayathri, 2010)
1592	C=N, NH ₂ adenin	(Choo vd., 1995; Talari vd., 2017)
1547		
1537	Amide II emilimi	(Guerra vd., 1996)
1521	Yarım Daire Aromatik Esnetme	(Ricci vd., 2015)
1421	Lipidlerin CH ₂ bükülme titreşimi	Shah, 2023
1472	CH ₂ ve CH ₃ gruplarının C-H bükülmesi	(Mezzetti vd., 2015)
1321		
1352	Aromatik bir bileşiğin -C-N-C- asimetric titreşimi	(Choong vd., 2011)
1268	C-O germe	(Cheng vd., 2016)

Tablo 4.54 *E.coli* 10 ATM vs *E.coli* 10 ATM FFA nükleik asit bölgesi

<i>E. coli</i> 10 ATM vs <i>E. coli</i> 10 ATM <i>Fomes fomentarius</i> Aseton Ekstraktı- Nükleik Asit Bölgesi 1200-900 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
1142	Fosfat ve oligosakkaritler	(Holden vd., 2022; Talari vd., 2017)
1119	Simetrik germe P-O-C / C-O germe modu	(Choo vd., 1995; Talari vd., 2017)
1093	C-H bükme	(Güney vd., 2023)
1076	DNA'nın iskelet cis konformasyonu (CC), Simetrik fosfat [PO ₂ ⁻ , (sym)] gerilmesi	(Khanmohammadi ve Garmarudi, 2011; Talari vd., 2017)
1025	Karbonhidratların -CH ₂ OH gruplarının (glukoz, fruktoz, glikojen vb. dâhil) / Glikojen/-CH ₂ OH gruplarının titreşim frekansı ve karbonhidratların C-OH gruplarının (glukoz, fruktoz, glikojen vb. dâhil) C eğilmesiyle birleştirilmiş C-O gerilme titreşimi	(Khanmohammadi ve Garmarudi, 2011; Menzies vd., 2014; Talari vd., 2017; Zelig vd., 2011)

Tablo 4.54 devamı

991		
915	Riboz halkası titreşimleri: RNA/DNA	(Mostaço-Guidolin vd., 2010; Talari vd., 2017)
1170	ν_{as} CO-O-C / Glikomateriyallerden ve proteinlerden C-O bantları / CO-OC asimetrik germe	(Andrus ve Strickland, 1998; Caine vd., 2012; Lucassen, 1998; Talari vd., 2017)
1195	C-O gerilme titreşimleri	(Zhou vd., 2010)

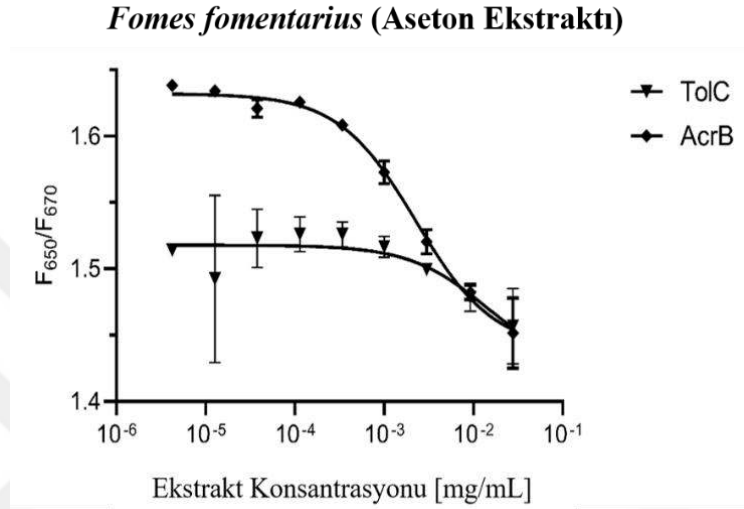
Tablo 4.55 *E.coli* 10 AMC vs *E.coli* 10 ATM FFA parmak izi bölgesi

<i>E. coli</i> 10 ATM vs <i>E. coli</i> 10 ATM <i>Fomes fomentarius</i> Aseton Ekstraktı- Parmak İzi Bölgesi <900 cm ⁻¹		
FTIR Pik	Anlamı	Referans
524	Al-O-Si bükme	(Hayati-Ashtiani, 2012)

4.8 MST Test Bulguları

4.8.1 *Fomes fomentarius* Aseton Ekstraktı MST Verisi

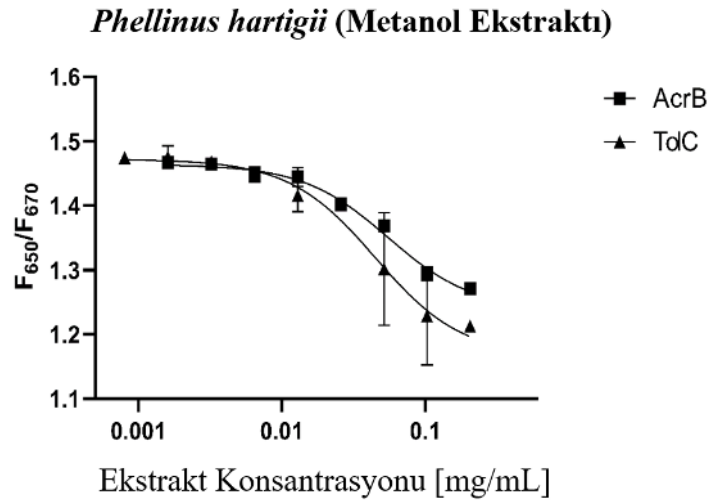
TolC-AcrB *F. fomentarius* aseton MST grafiği Grafik 4.12’de verilmiştir.



Grafik 4.12 TolC-AcrB FF aseton MST grafiği

4.8.2 *Phellinus hartigii* Metanol Ekstraktı MST verisi

TolC-AcrB *P. hartigii* metanol MST grafiği Grafik 4.13’de verilmiştir.



Grafik 4.13 TolC-AcrB PH metanol MST grafiği

4.9 Moleküler Docking Bulguları

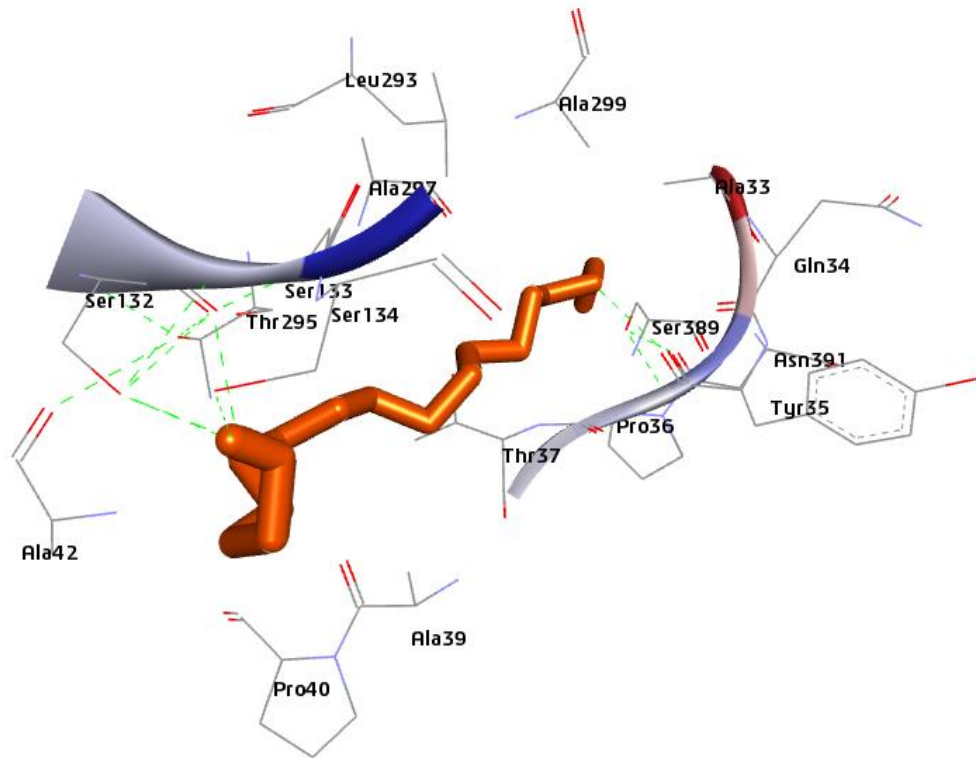
Autodock 1.5.6 programıyla analizi yapılan ve Biovia Discovery Studio programıyla modellemeleri yapılan 8 adet proteinin (1OYE, 1T9U, 1T9V, 1T9X, 1T9Y, 2W1B, 3W9H, 4DX5) 9 adet bileşen (1-hexadecanol, 2-methylhexacosane, diacetone, docosane, eicosane, hexacontane, nonacosane, nonadecane, octacosane) ile ilgili modelleme sonuçları aşağıda verilmiştir.

4.9.1 1OYE Proteinini ve Ligand (Bileşik) Modellemeleri

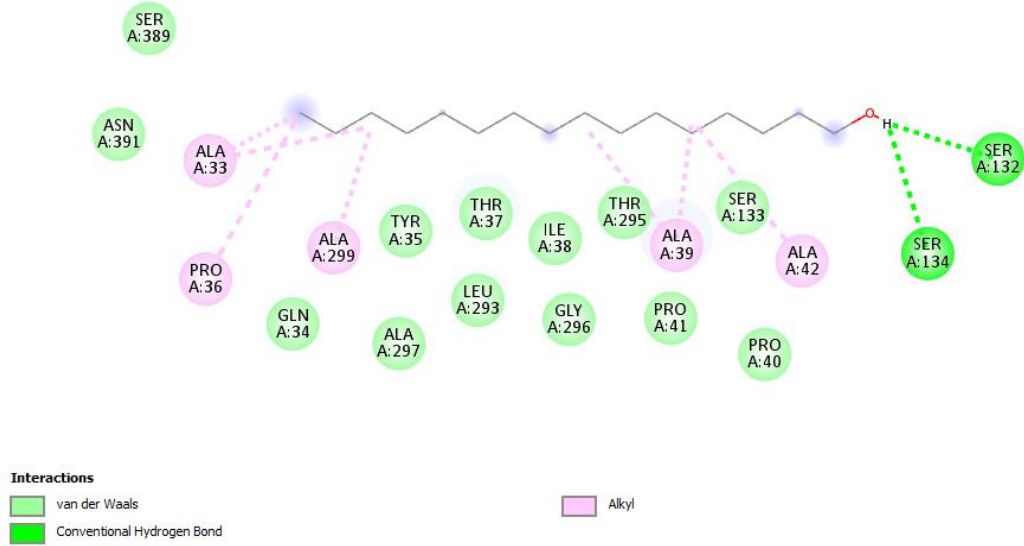
4.9.1.1 1OYE ve 1-hexadecanol modellemesi



Şekil 4.26 1OYE proteinini 1-Hexadecanol ligand uyumu



Şekil 4.27 1OYE proteini 1-Hexadecanol ligand uyumu 3D görünüm

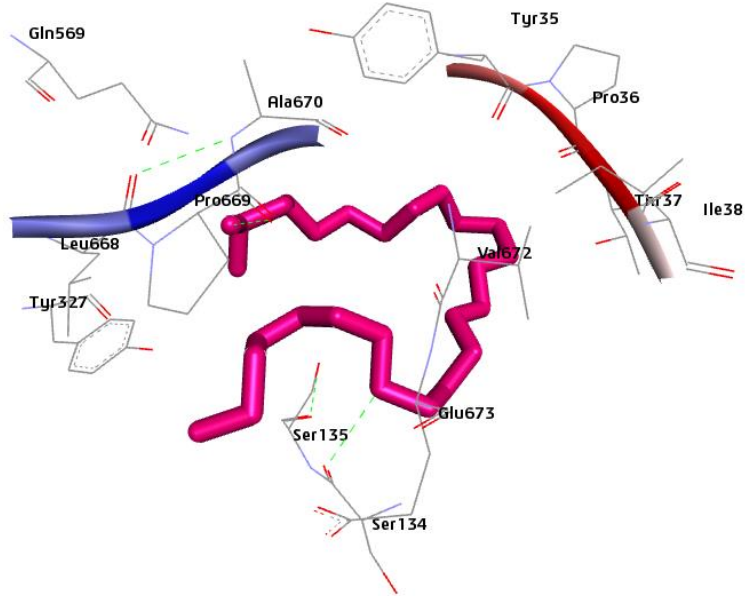


Şekil 4.28 1OYE proteini 1-Hexadecanol ligand uyumu 2D görünüm

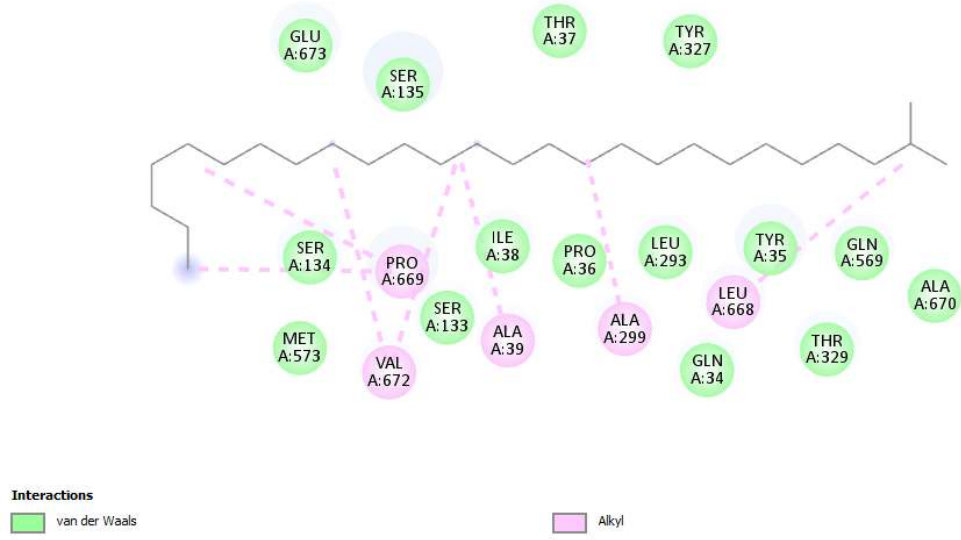
4.9.1.2 1OYE ve 2-methylhexacosane modellemesi



Şekil 4.29 1OYE proteini 2-Methylhexacosane ligand uyumu

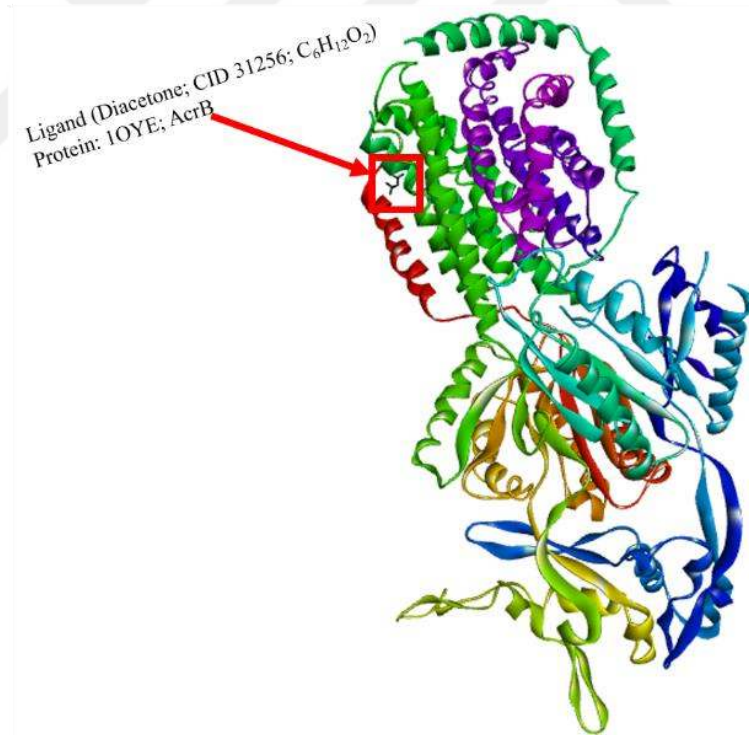


Şekil 4.30 1OYE proteini 2-Methylhexacosane ligand uyumu 3D görünüm

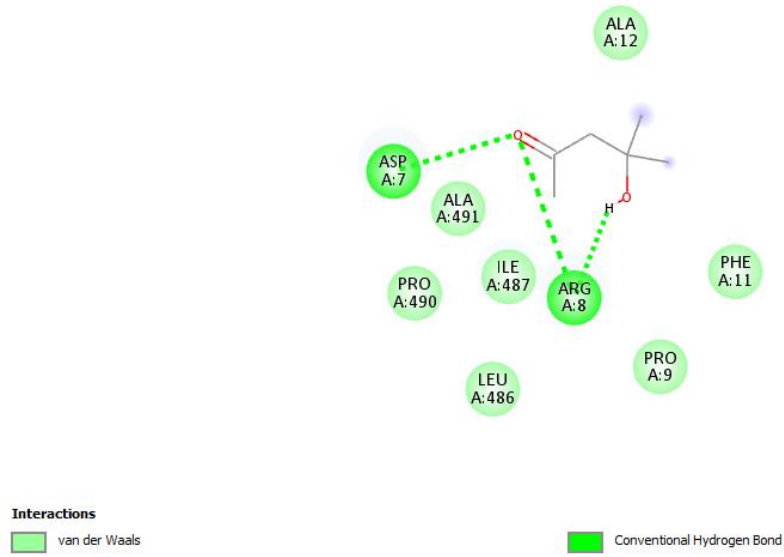
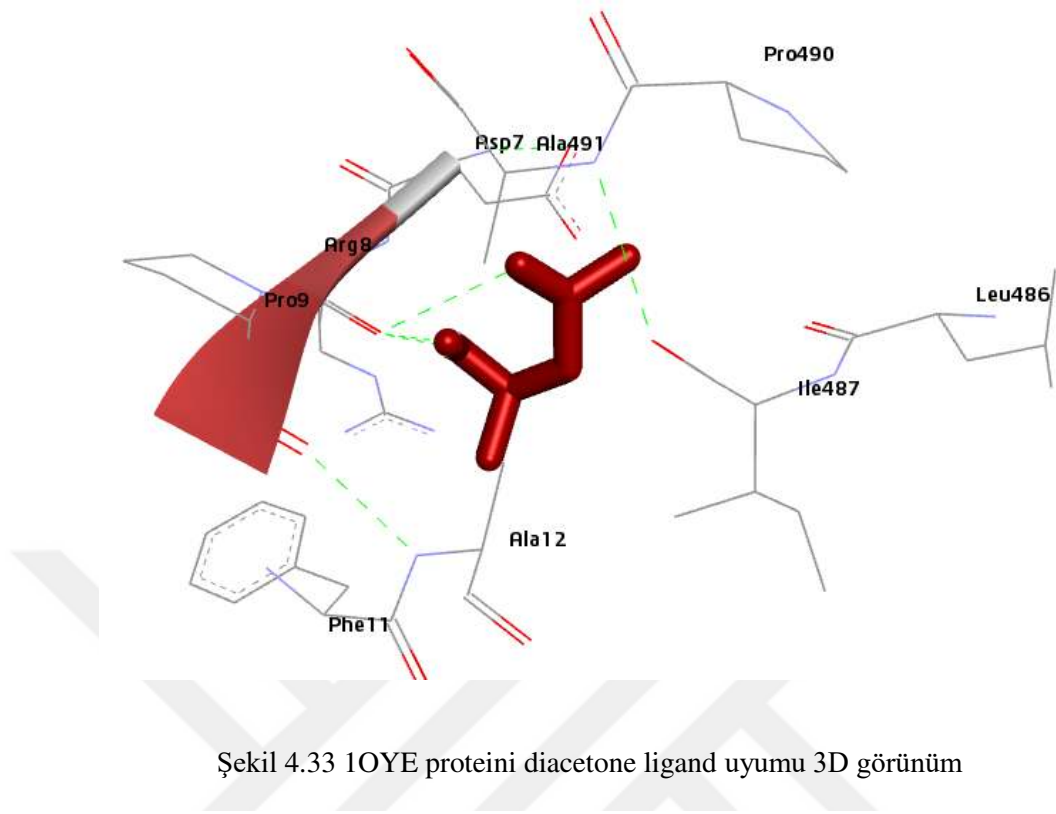


Şekil 4.31 10YE proteini 2-Methylhexacosane ligand uyumu 2D görünüm

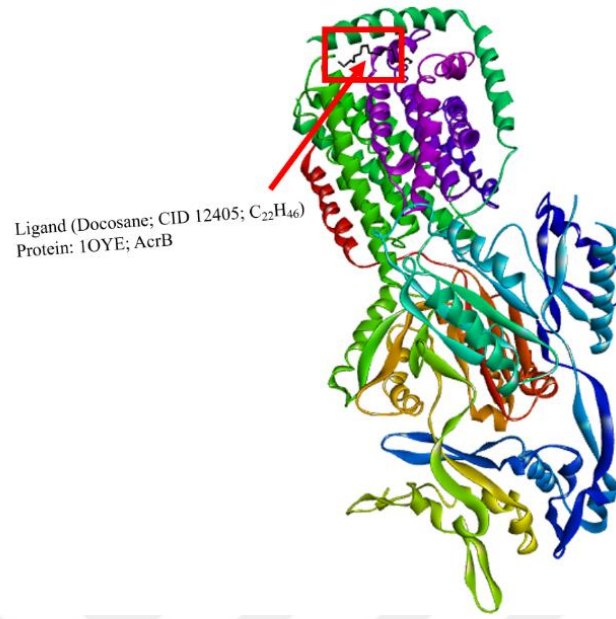
4.9.1.3 10YE ve diacetone modellemesi



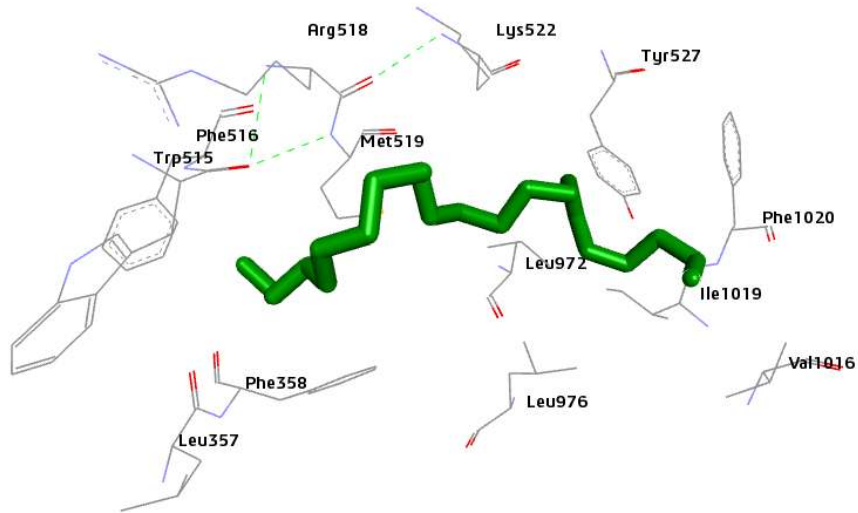
Şekil 4.32 10YE proteini diacetone ligand uyumu



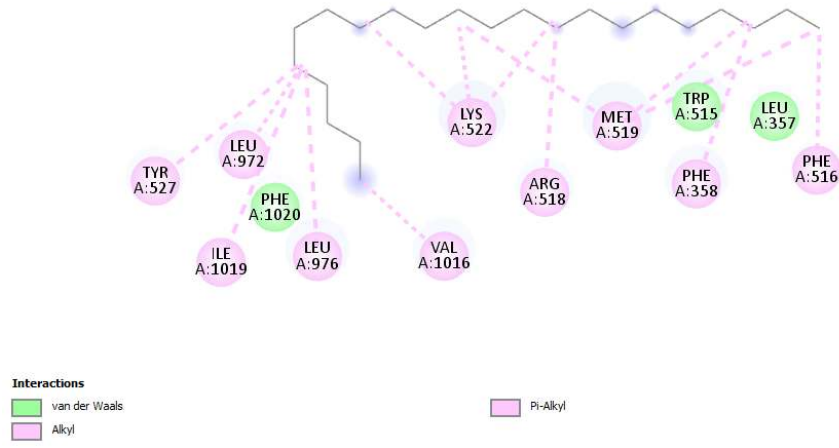
4.9.1.4 1OYE ve docosane modellemesi



Şekil 4.35 1OYE proteini docosane ligand uyumu

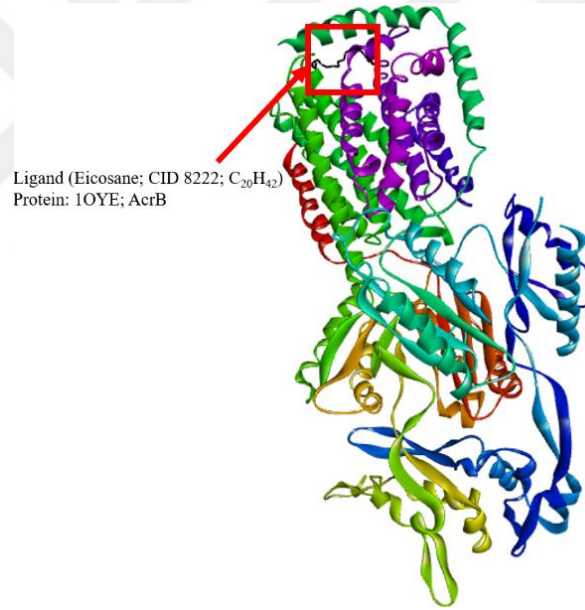


Şekil 4.36 1OYE proteini docosane ligand uyumu 3D görünüm

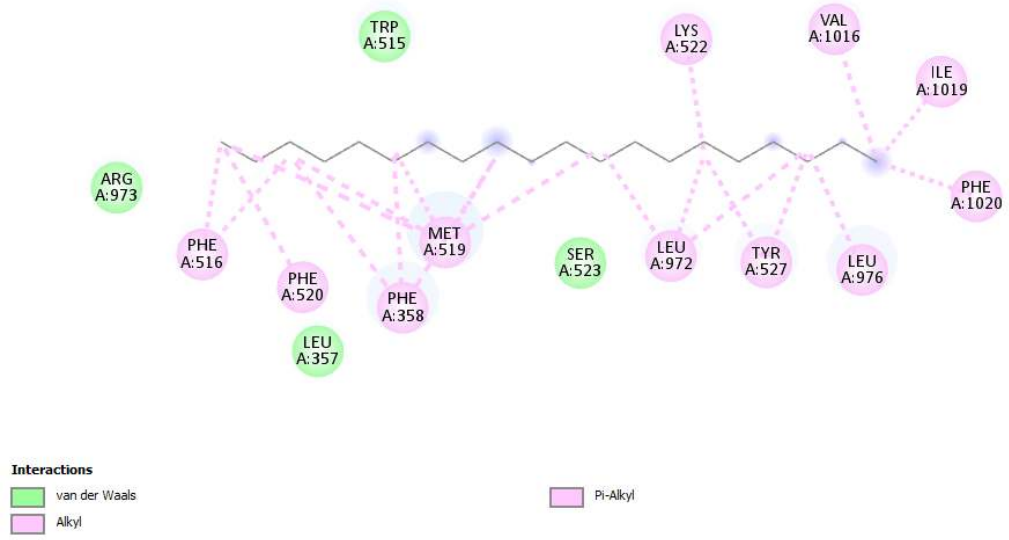
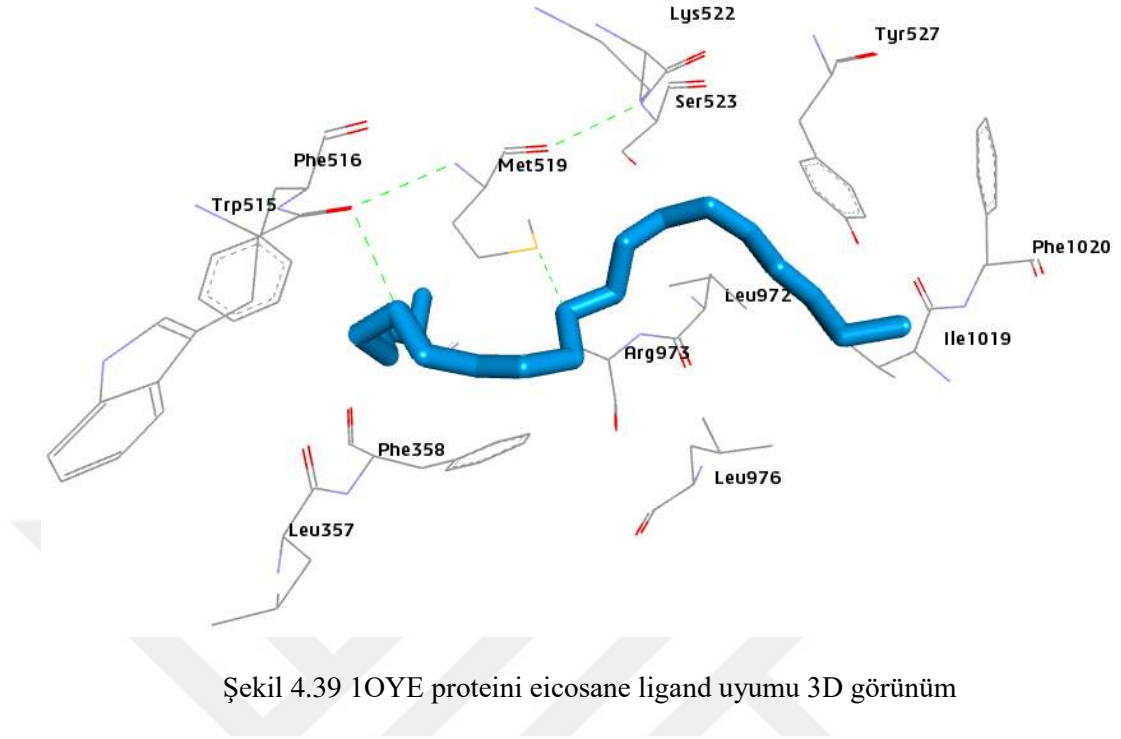


Şekil 4.37 1OYE proteini docosane ligand uyumu 2D görünüm

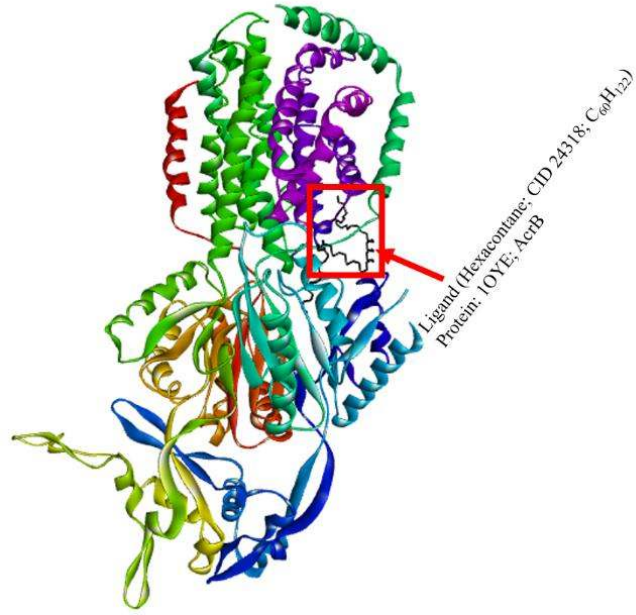
4.9.1.5 1OYE ve eicosane modellemesi



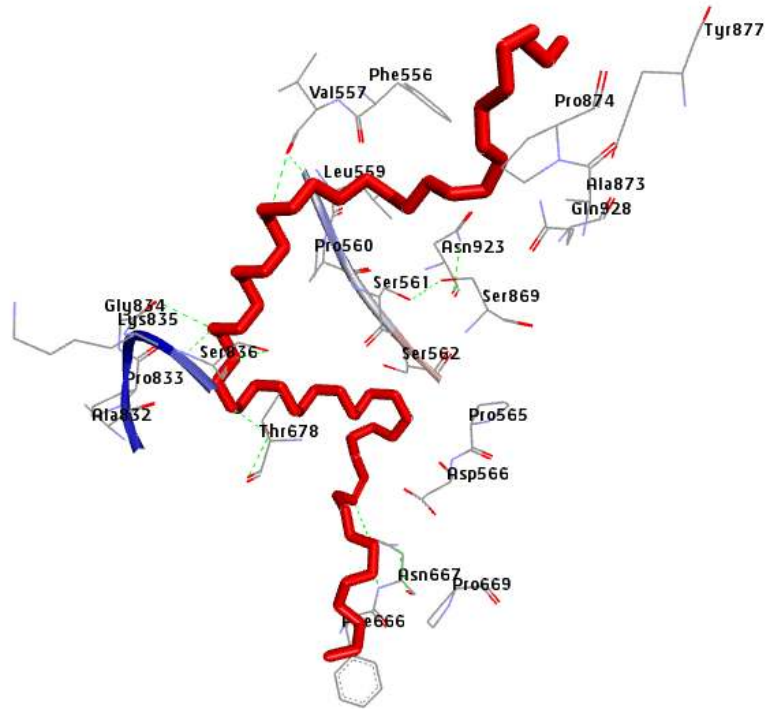
Şekil 4.38 1OYE proteini eicosane ligand uyumu



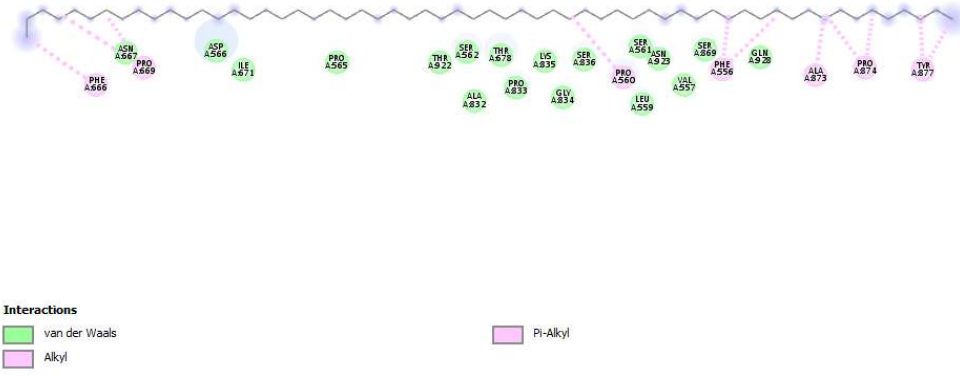
4.9.1.6 1OYE ve hexacontane modellemesi



Şekil 4.41 1OYE proteini hexacontane ligand uyumu



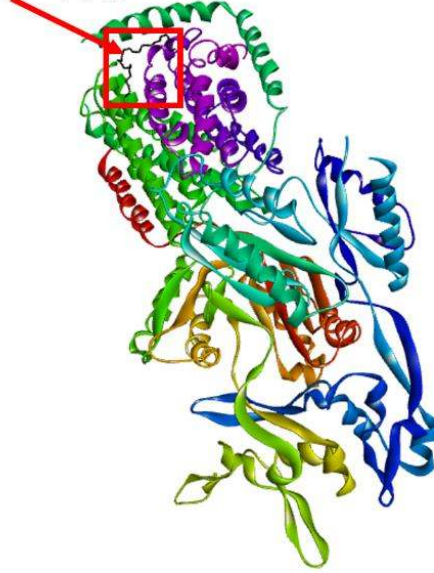
Şekil 4.42 1OYE proteini hexacontane ligand uyumu 3D görünüm



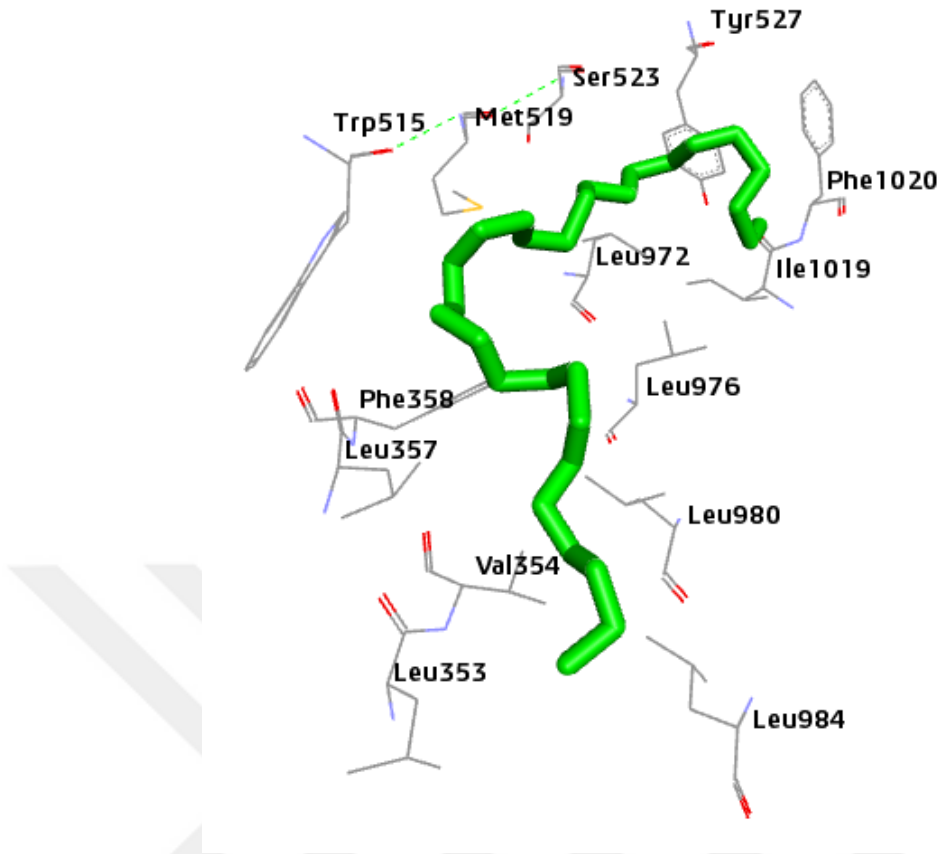
Şekil 4.43 1OYE proteini hexacosane ligand uyumu 2D görünüm

4.9.1.7 1OYE ve nonacosane modellemesi

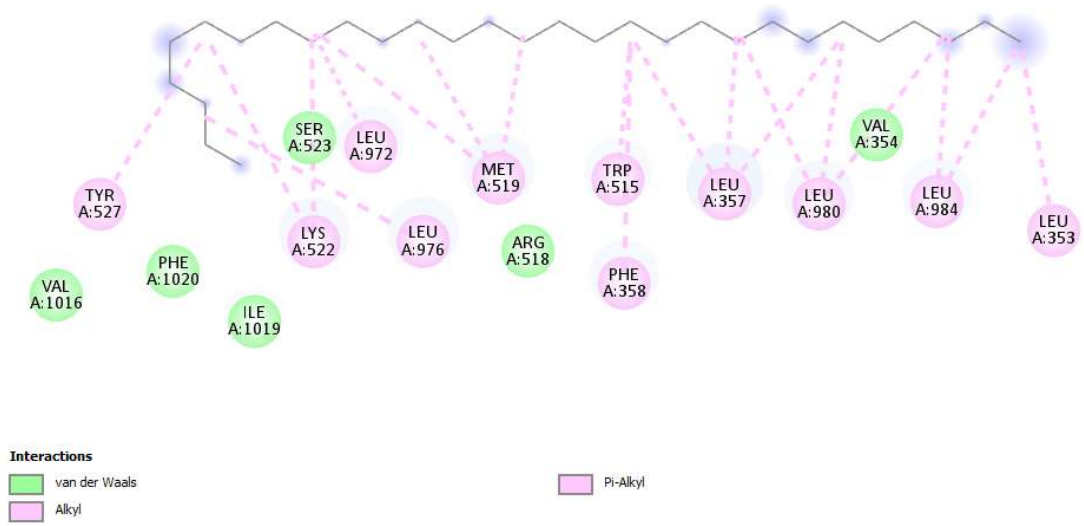
Ligand (Nonacosane; CID 12409; $C_{29}H_{60}$)
Protein: 1OYE; AcrB



Şekil 4.44 1OYE proteini nonacosane ligand uyumu

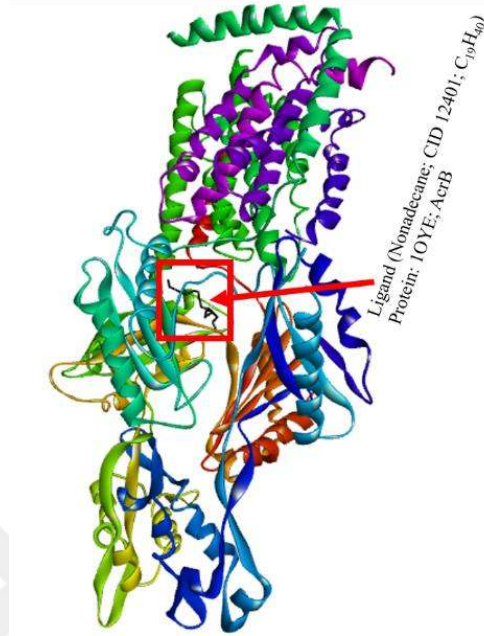


Şekil 4.45 1OYE proteini nonacosane ligand uyumu 3D görünüm

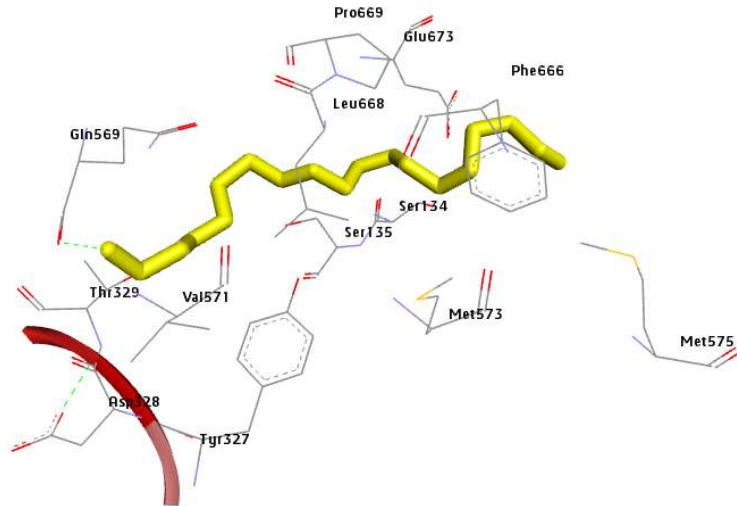


Şekil 4.46 1OYE proteini nonacosane ligand uyumu 2D görünüm

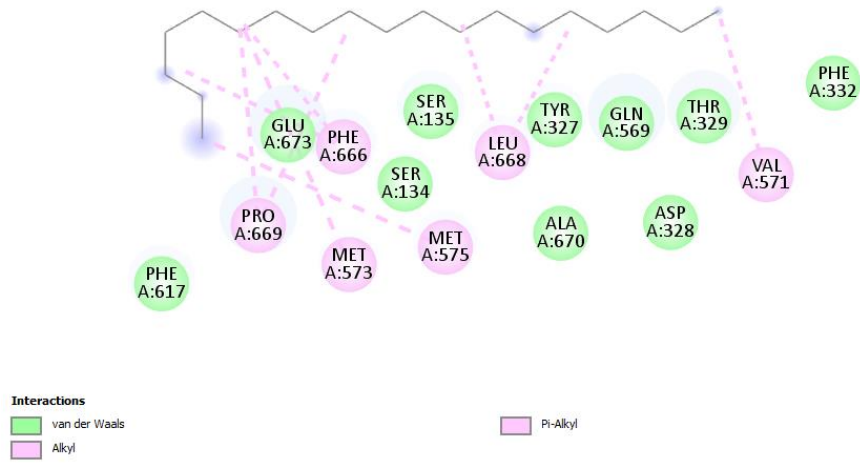
4.9.1.8 1OYE ve nonadecane modellemesi



Şekil 4.47 1OYE proteini nonadecane ligand uyumu

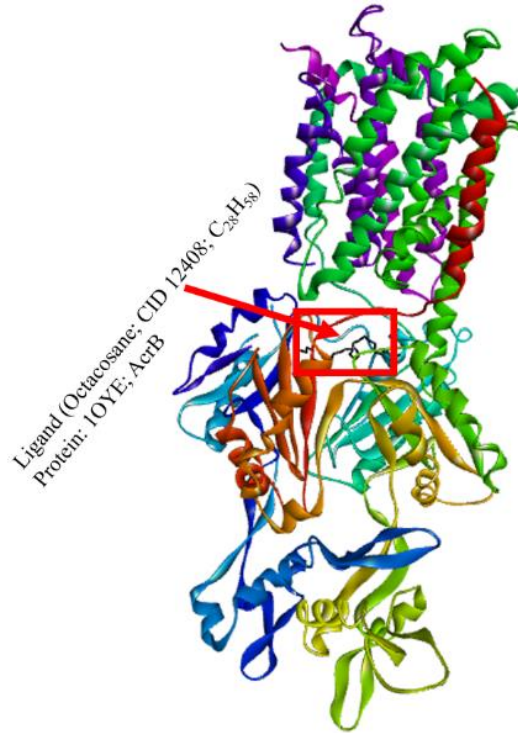


Şekil 4.48 1OYE proteini nonadecane ligand uyumu 3D görünüm

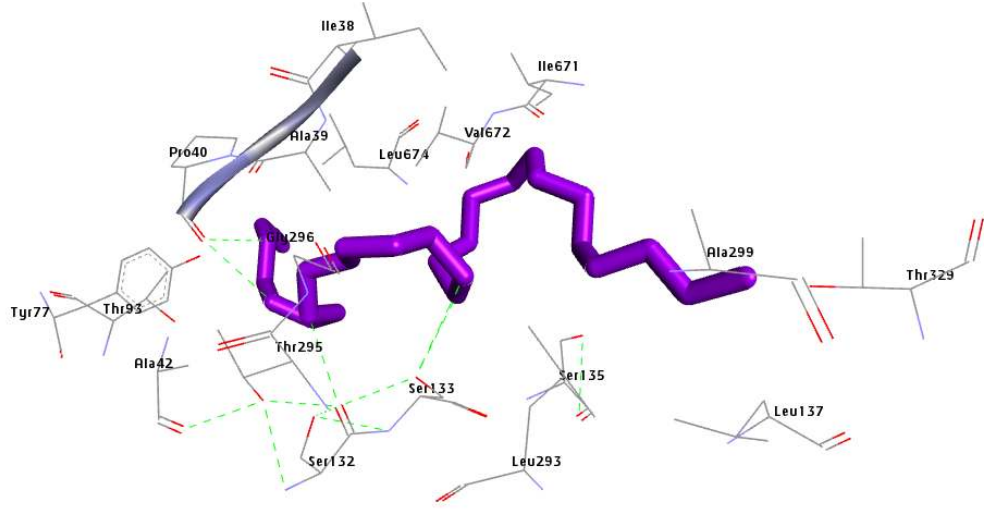


Şekil 4.49 10YE proteini nonadecane ligand uyumu 2D görünüm

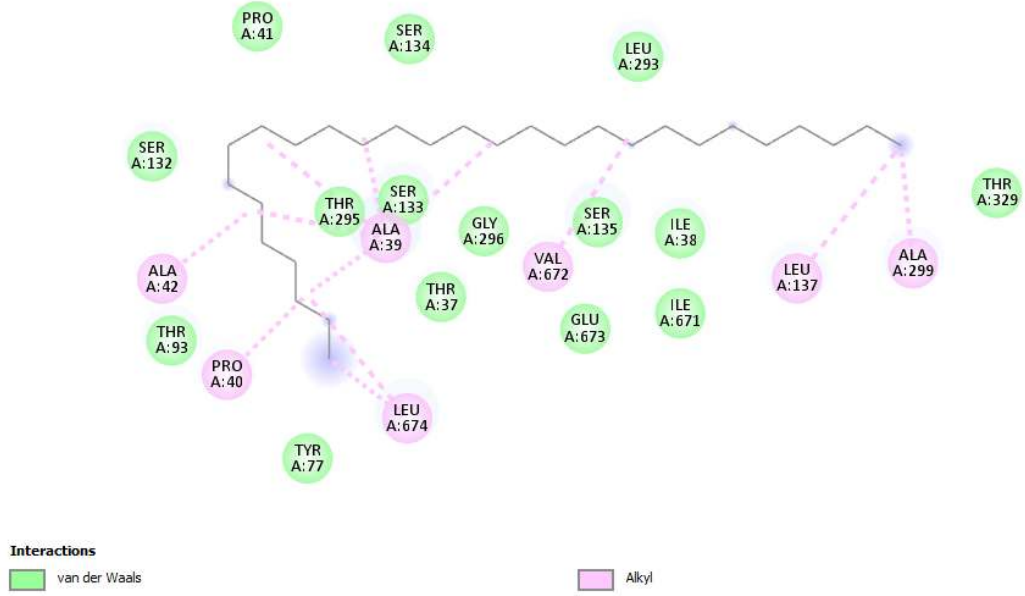
4.9.1.9 10YE ve octacosane modellemesi



Şekil 4.50 10YE proteini octacosane ligand uyumu



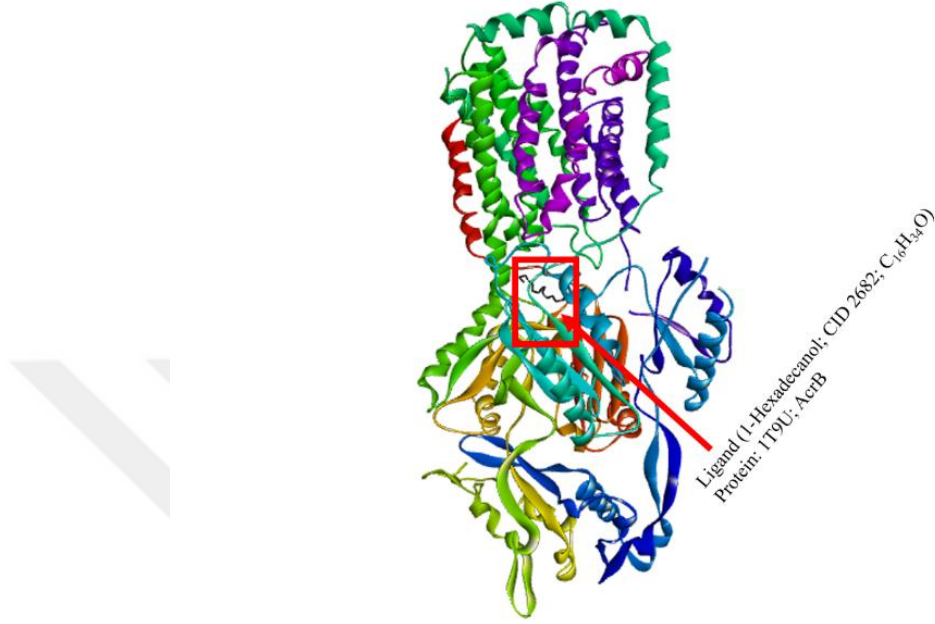
Şekil 4.51 IOYE proteini octacosane ligand uyumu 3D görünüm



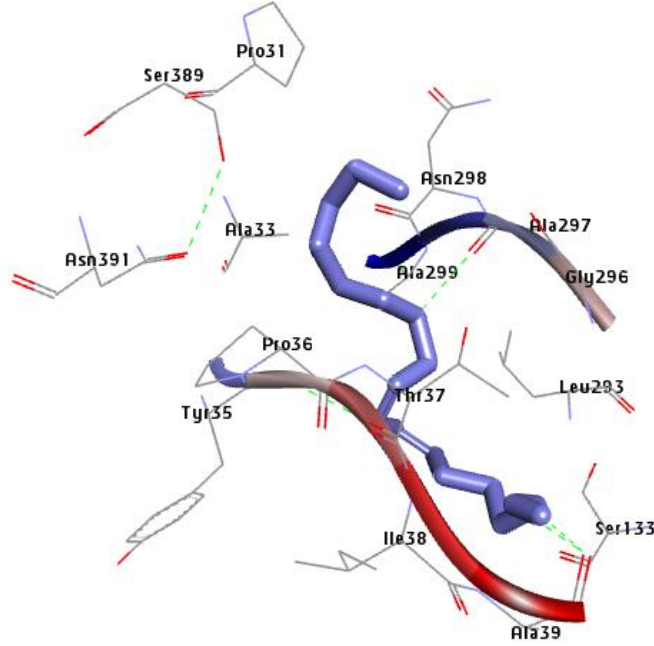
Şekil 4.52 IOYE proteini octacosane ligand uyumu 2D görünüm

4.9.2 1T9U Proteini ve Ligand (Bileşik) Modellemeleri

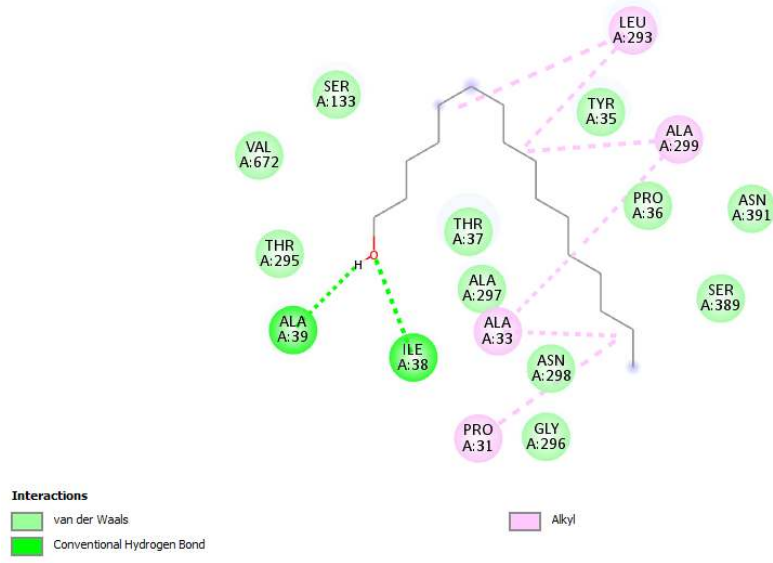
4.9.2.1 1T9U ve 1-hexadecanol modellemesi



Şekil 4.53 1T9U proteini 1-hexadecanol ligand uyumu

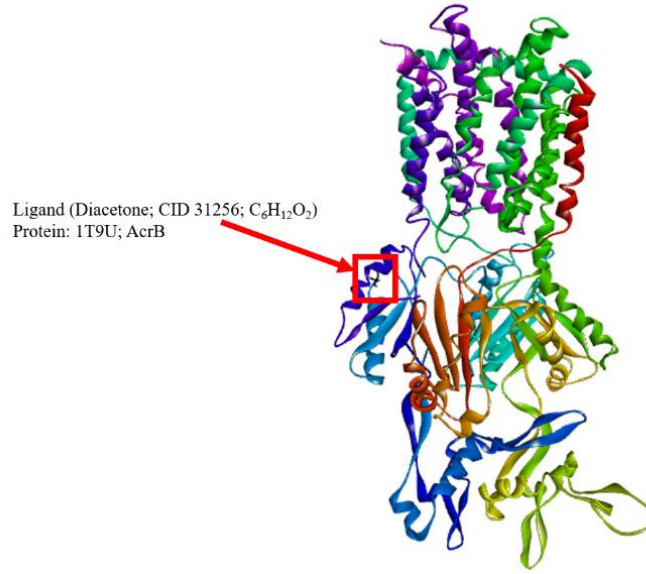


Şekil 4.54 1T9U proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 3D görünüm

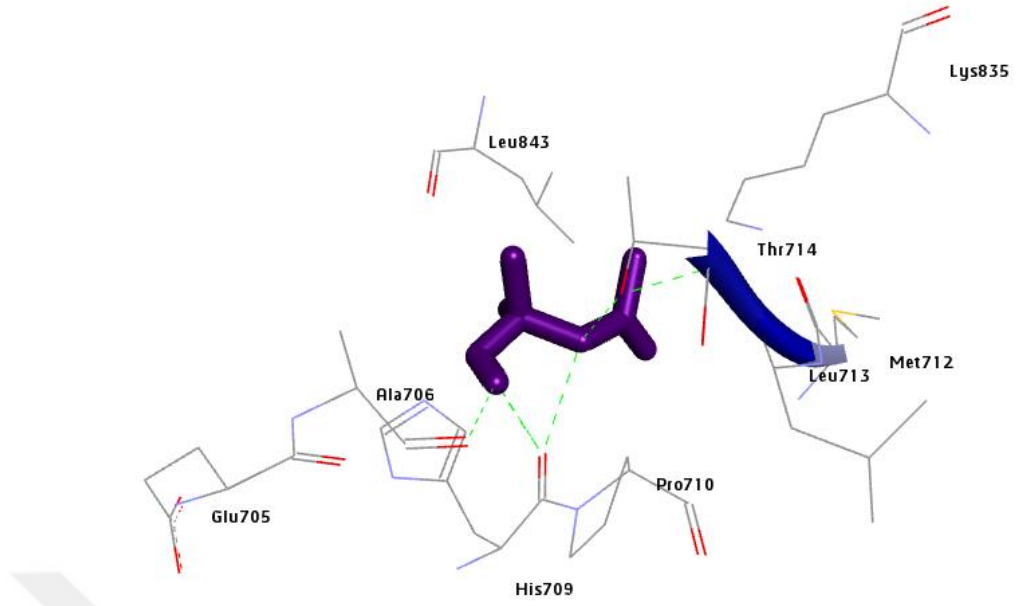


Şekil 4.55 1T9U proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 2D görünüm

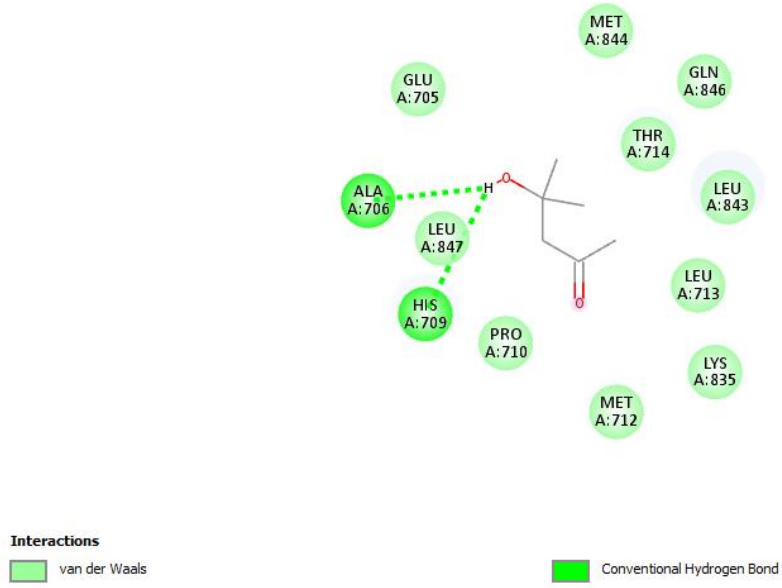
4.9.2.2 1T9U ve diacetone modellemesi



Şekil 4.56 1T9U proteini diacetone ligand uyumu



Şekil 4.57 1T9U proteini diacetone ligand uyumu 3D görünüm

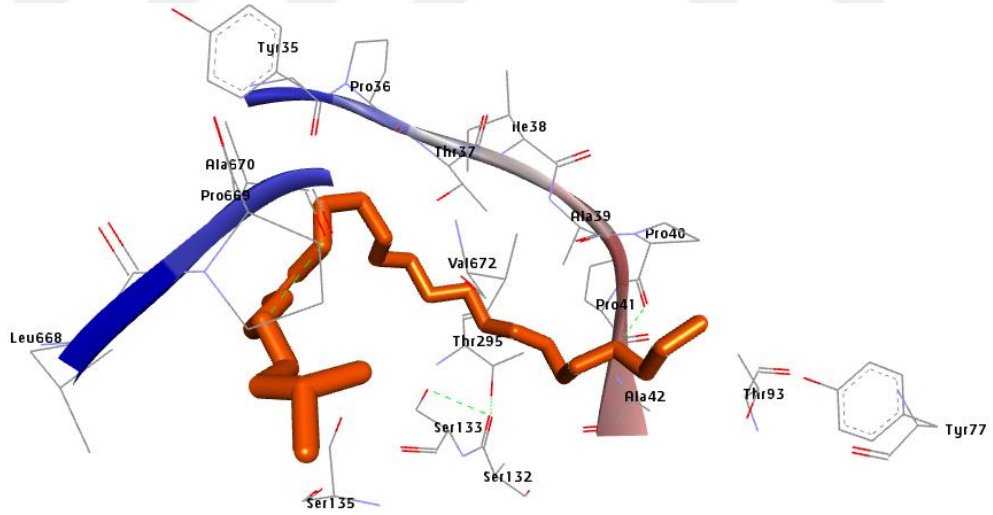


Şekil 4.58 1T9U proteini diacetone ligand uyumu 2D görünüm

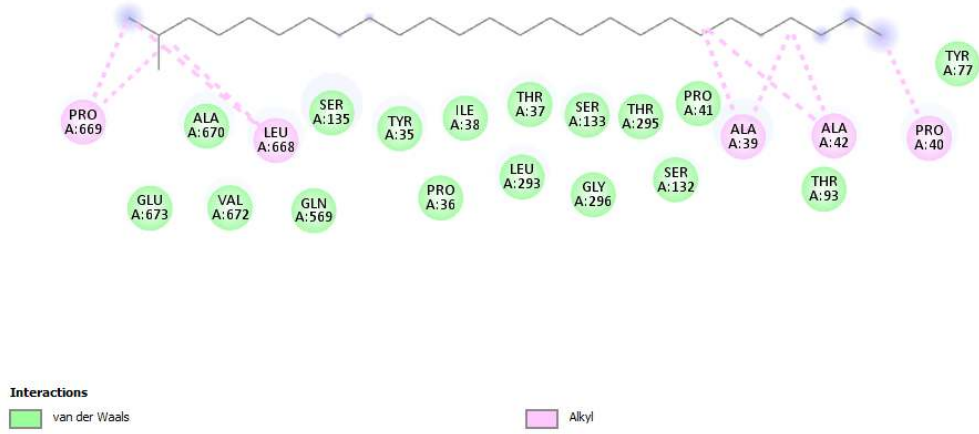
4.9.2.3 1T9U ve 2-methylhexacosane modellemesi



Şekil 4.59 1T9U proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu

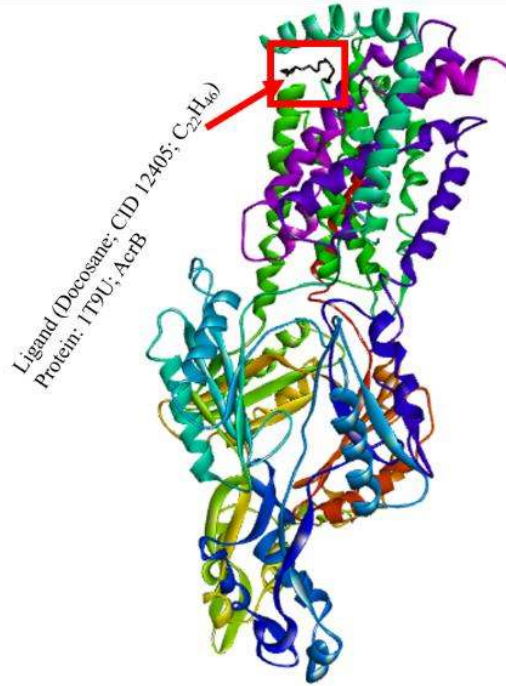


Şekil 4.60 1T9U proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 3D görünüm

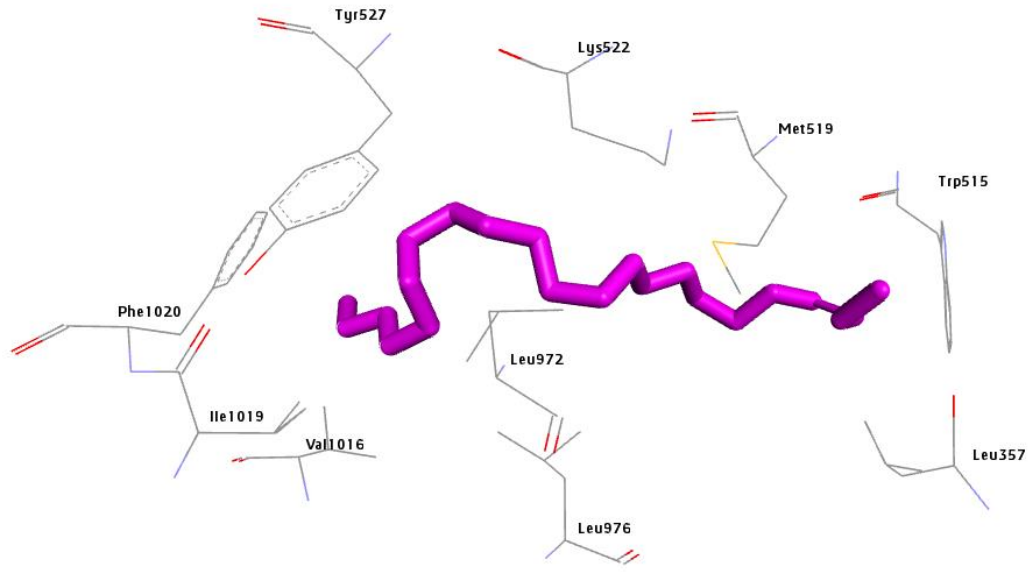


Şekil 4.61 1T9U proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 2D görünüm

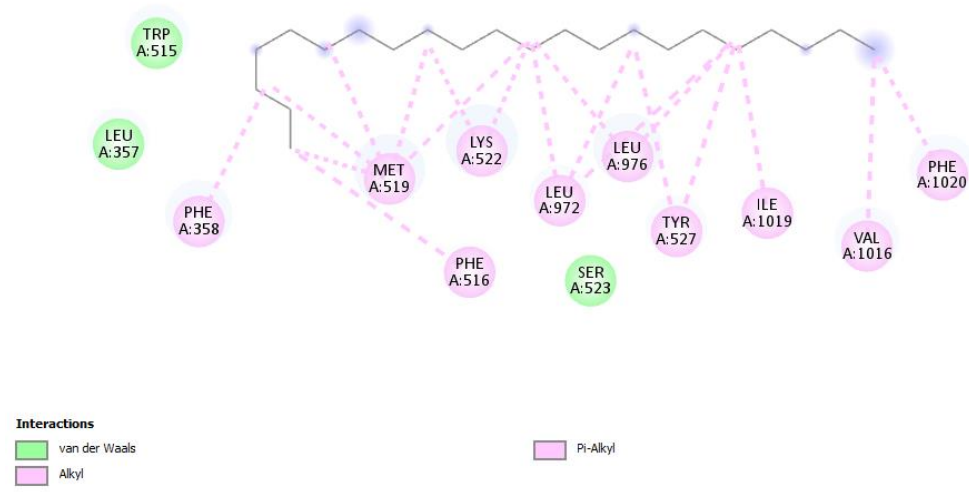
4.9.2.4 1T9U ve docosane modellemesi



Şekil 4.62 1T9U proteini docosane ligand uyumu



Şekil 4.63 1T9U proteini docosane ligand uyumu 3D görünüm

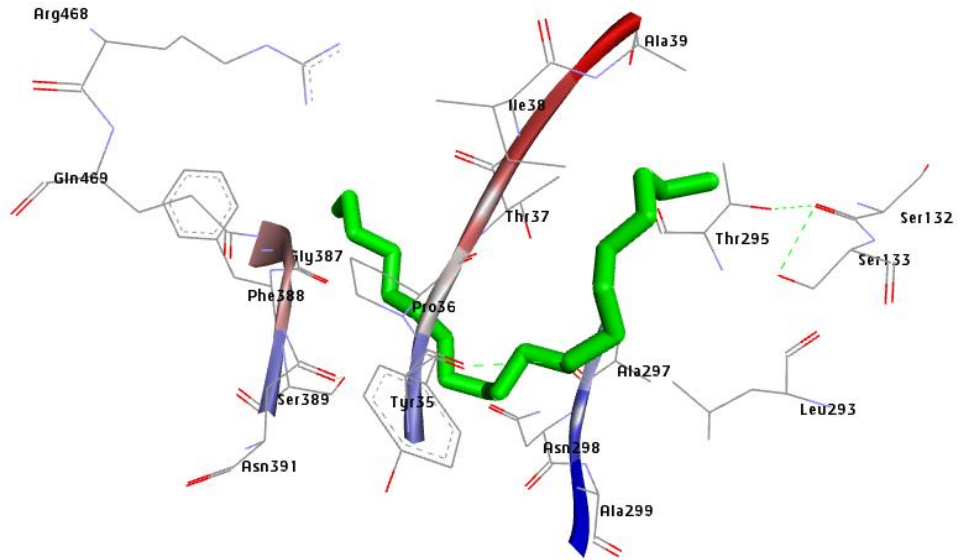


Şekil 4.64 1T9U proteini docosane ligand uyumu 2D görünüm

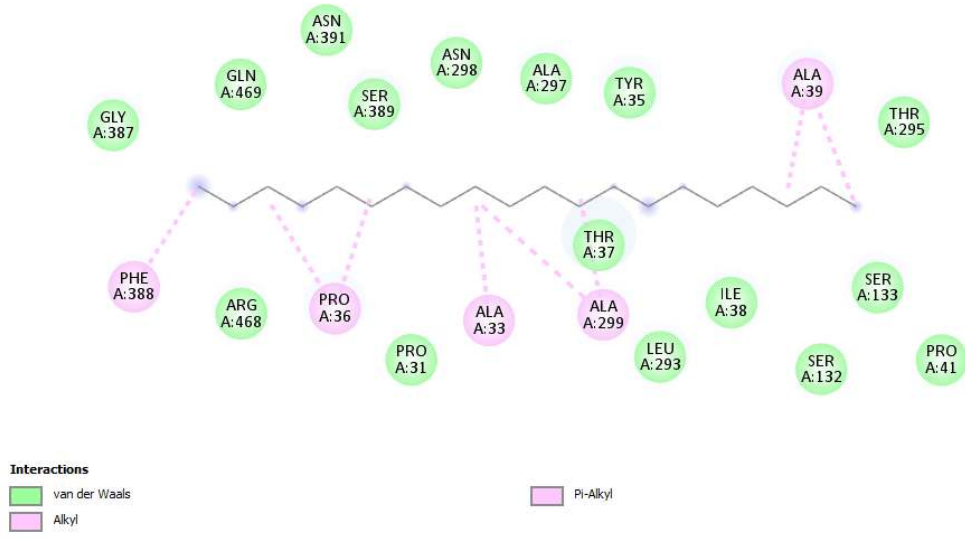
4.9.2.5 1T9U ve eicosane modellemesi



Şekil 4.65 1T9U proteini eicosane ligand uyumu

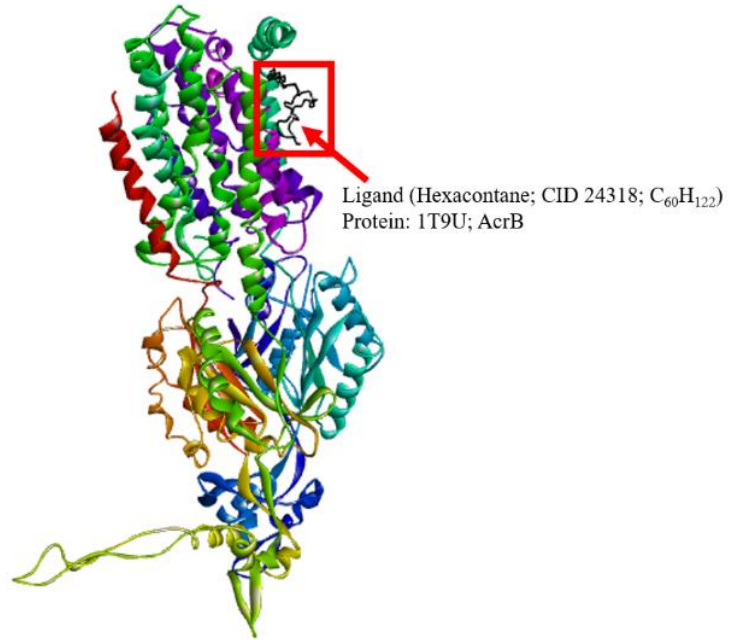


Şekil 4.66 1T9U proteini eicosane ligand uyumu 3D görünüm

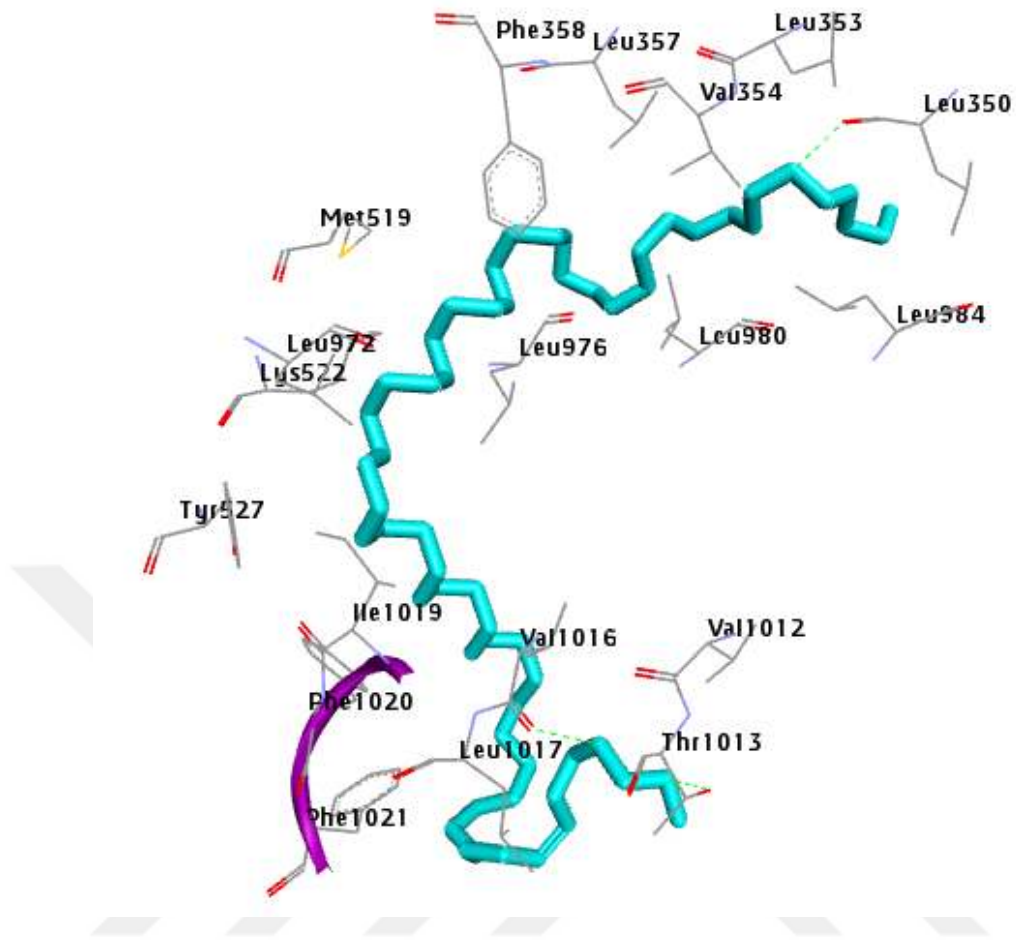


Şekil 4.67 1T9U proteini eicosane ligand uyumu 2D görünüm

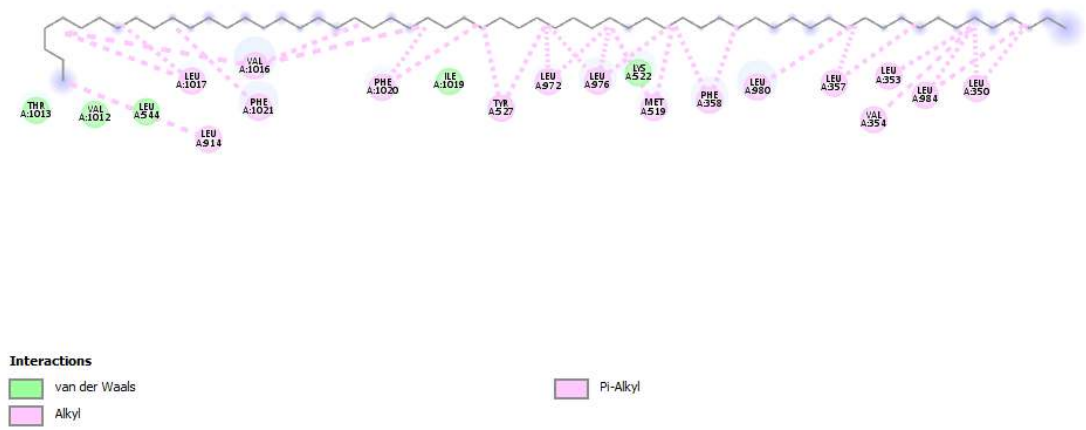
4.9.2.6 1T9U ve hexacontane modellemesi



Şekil 4.68 1T9U proteini hexacontane ligand uyumu

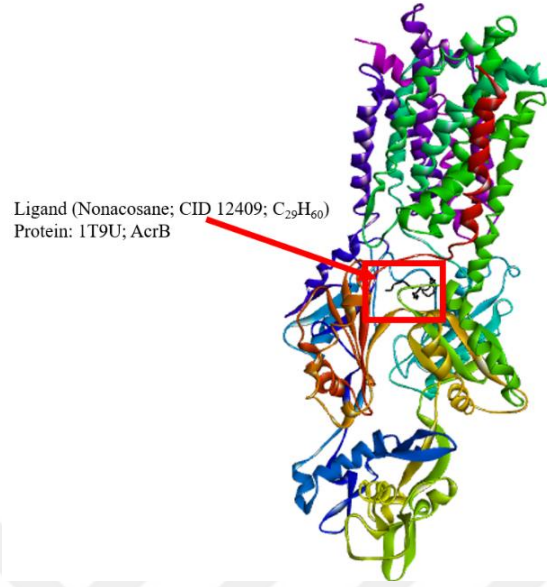


Şekil 4.69 1T9U proteini hexacontane ligand uyumu 3D görünüm

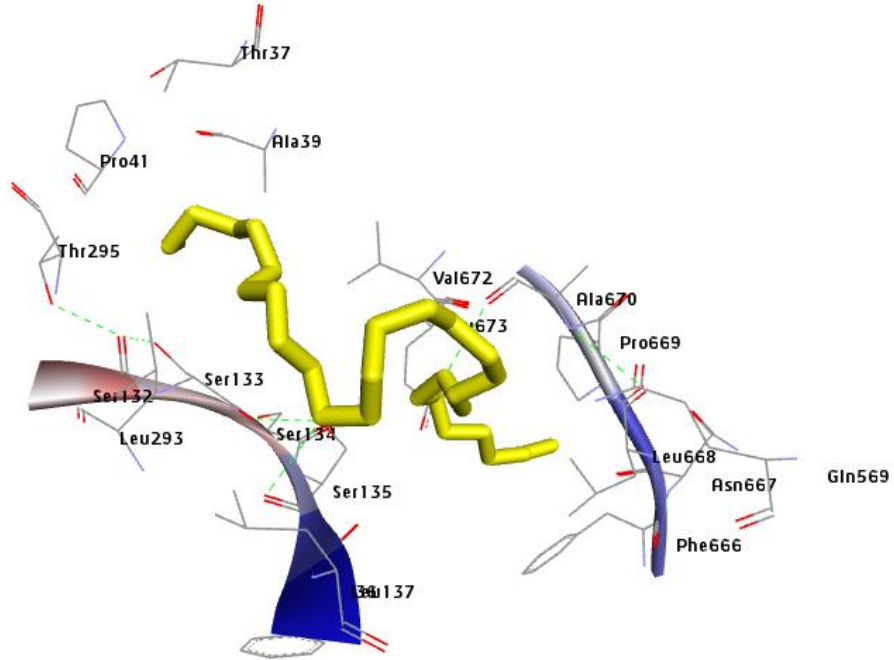


Şekil 4.70 1T9U proteini hexacontane ligand uyumu 2D görünüm

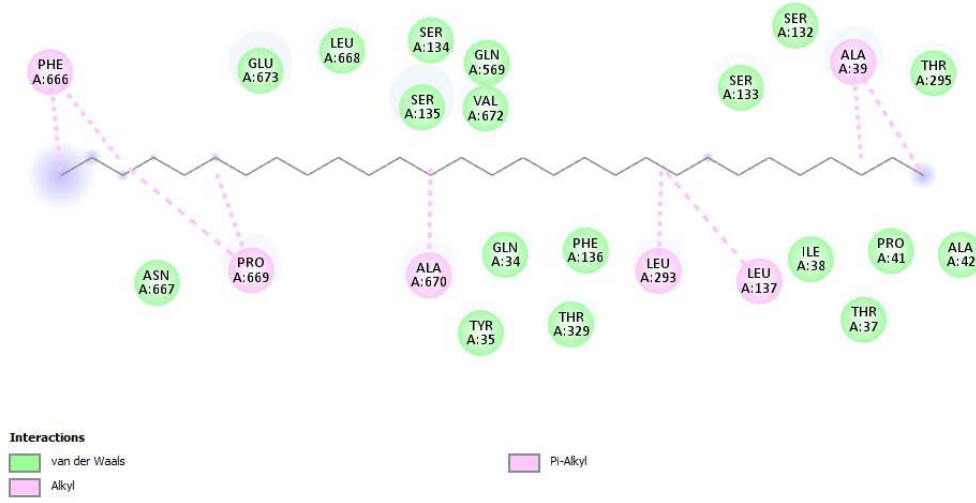
4.9.2.7 1T9U ve nonacosane modellemesi



Şekil 4.71 1T9U proteini nonacosane ligand uyumu

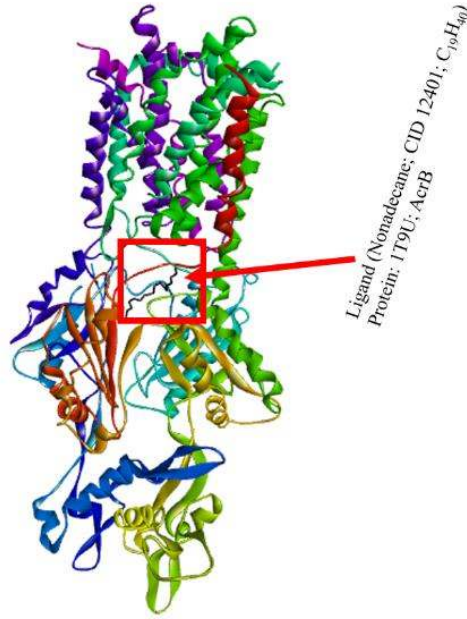


Şekil 4.72 1T9U proteini nonacosane ligand uyumu 3D görünüm

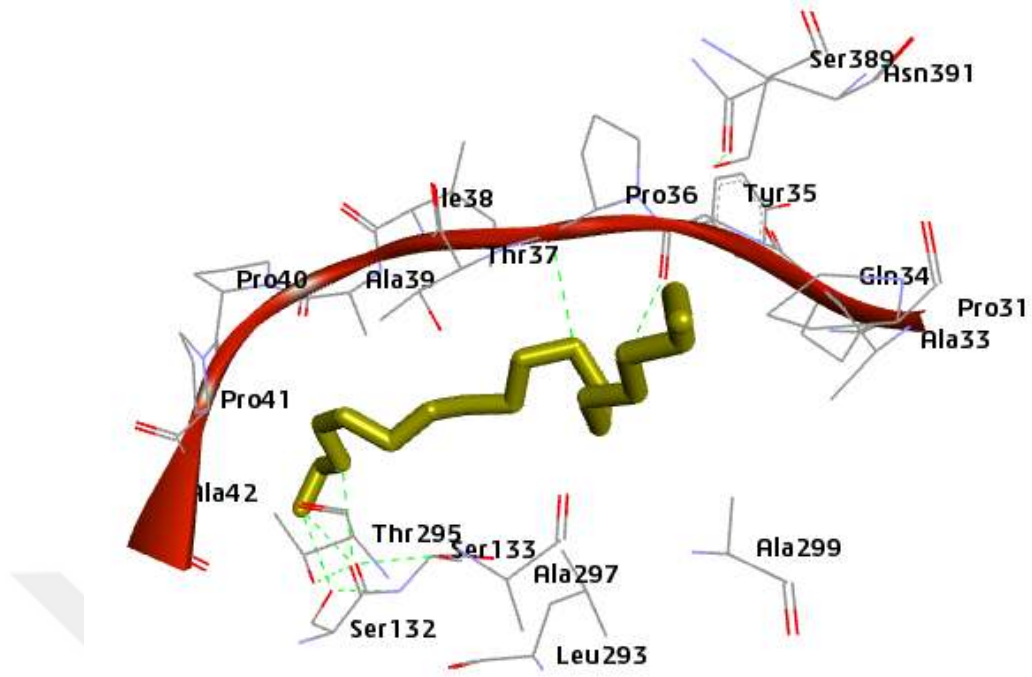


Şekil 4.73 1T9U proteini nonacosane ligand uyumu 2D görünüm

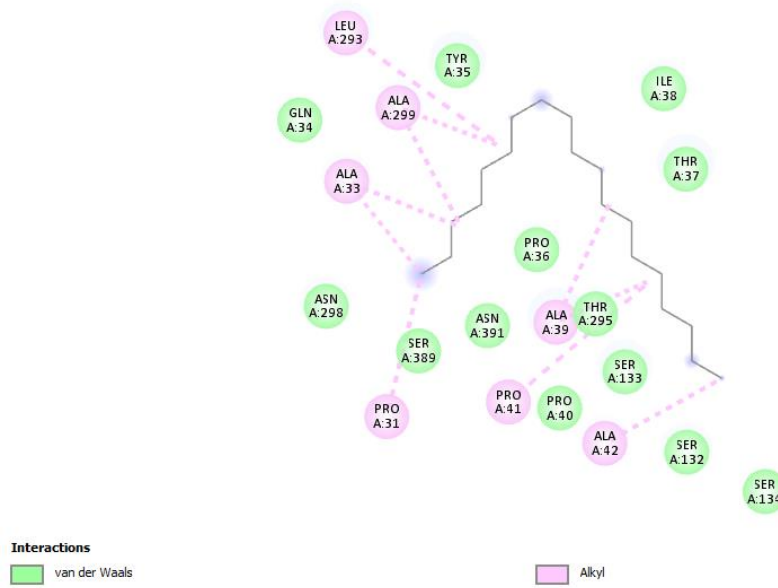
4.9.2.8 1T9U ve nonadecane modellemesi



Şekil 4.74 1T9U proteini nonadecane ligand uyumu

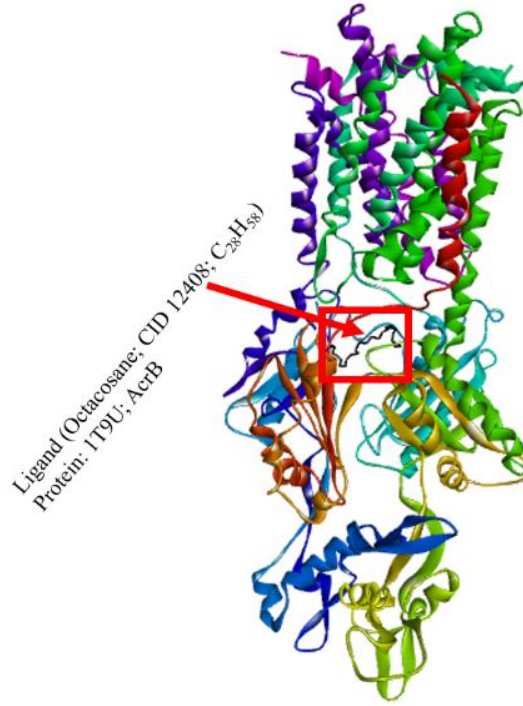


Şekil 4.75 1T9U proteini nonadecane ligand uyumu 3D görünüm

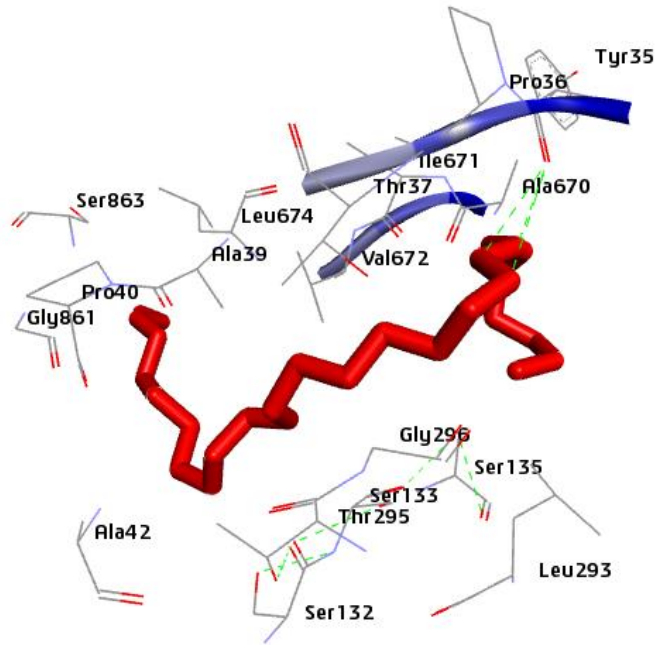


Şekil 4.76 1T9U proteini nonadecane ligand uyumu 2D görünüm

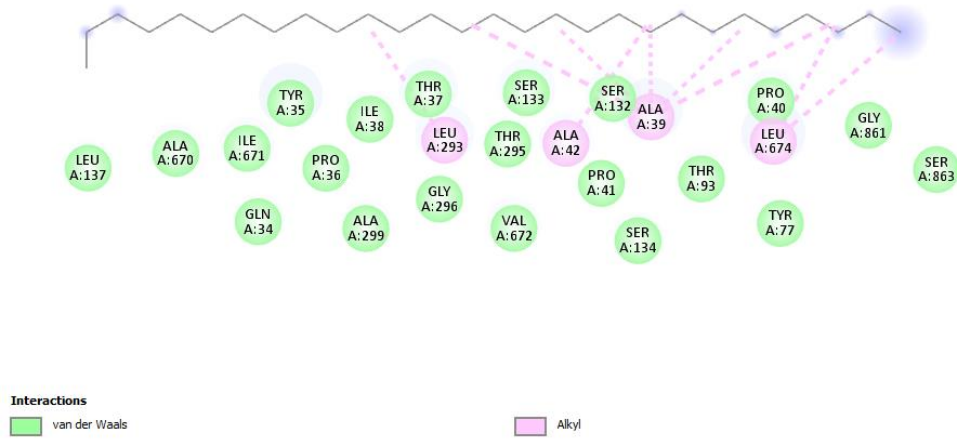
4.9.2.9 1T9U ve octacosane modellemesi



Şekil 4.77 1T9U proteini octacosane ligand uyumu



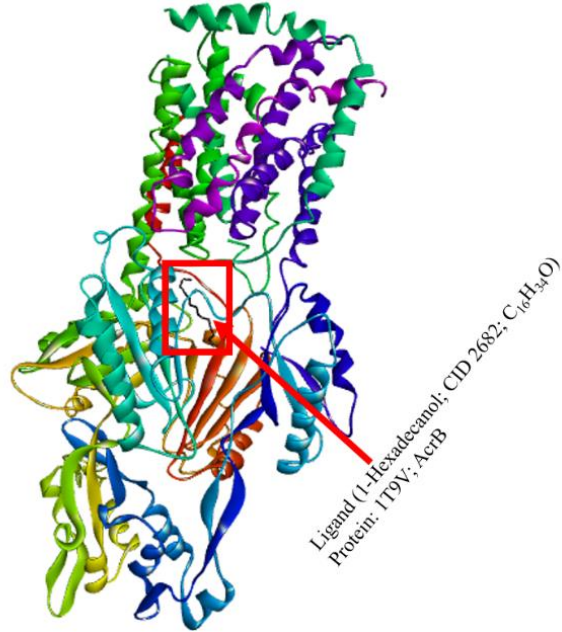
Şekil 4.78 1T9U proteini octacosane ligand uyumu 3D görünüm



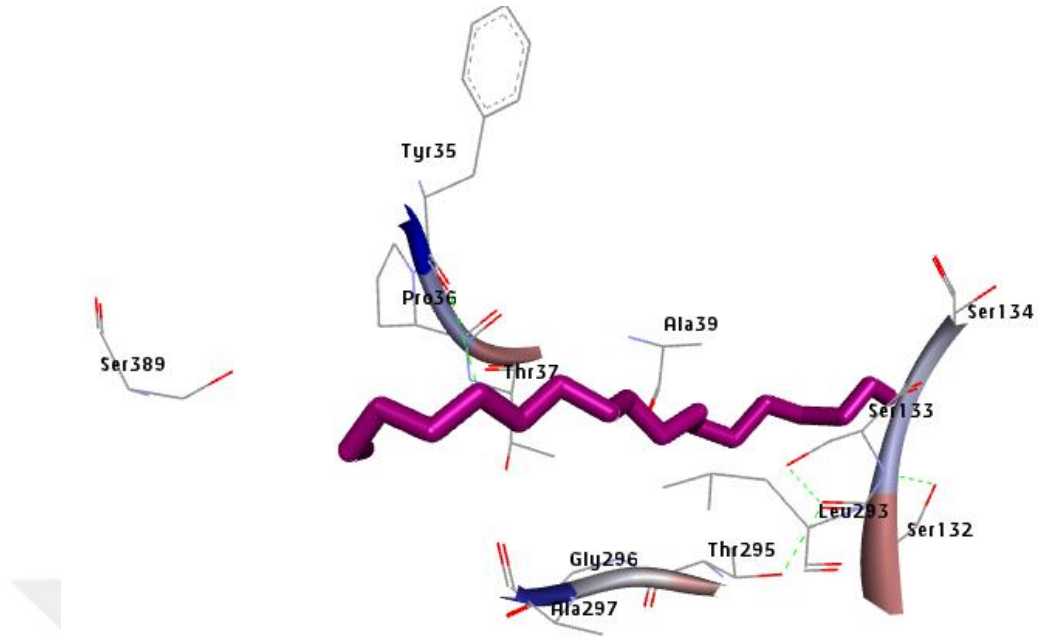
Şekil 4.79 1T9U proteini octacosane ligand uyumu 2D görünüm

4.9.3 1T9V Proteini ve Ligand (Bileşik) Modellemeleri

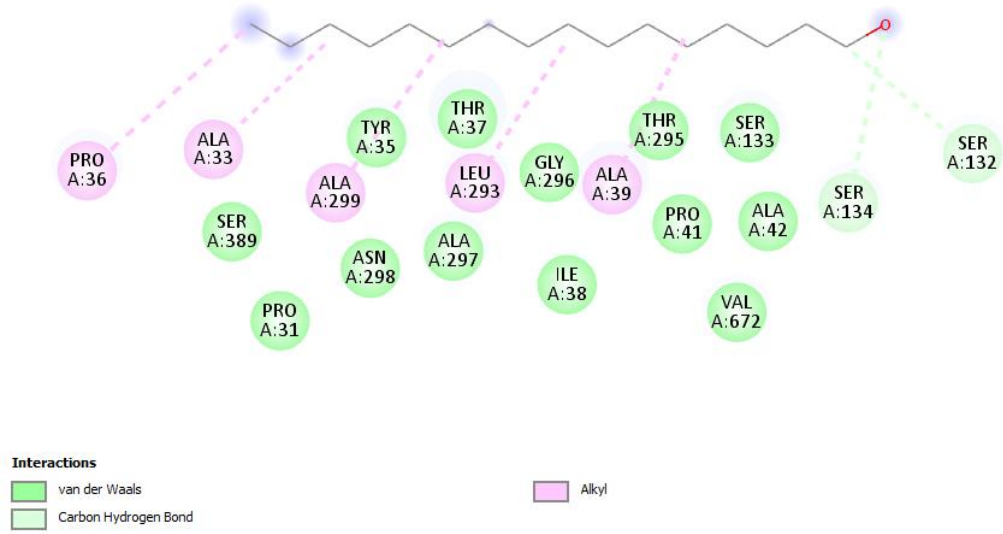
4.9.3.1 1T9V ve 1-hexadecanol modellemesi



Şekil 4.80 1T9V proteini 1-hexadecanol ligand uyumu

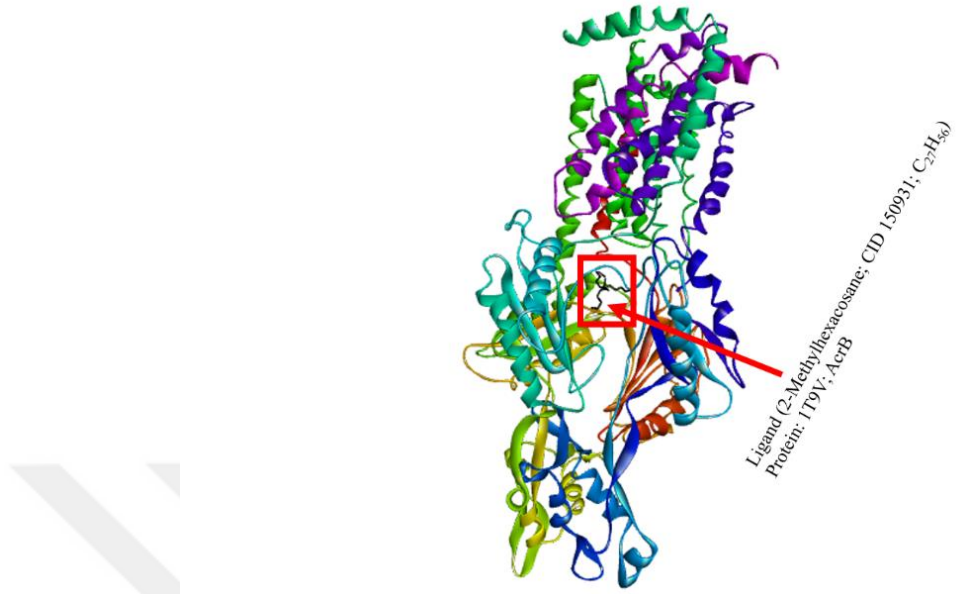


Şekil 4.81 1T9V proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 3D görünüm

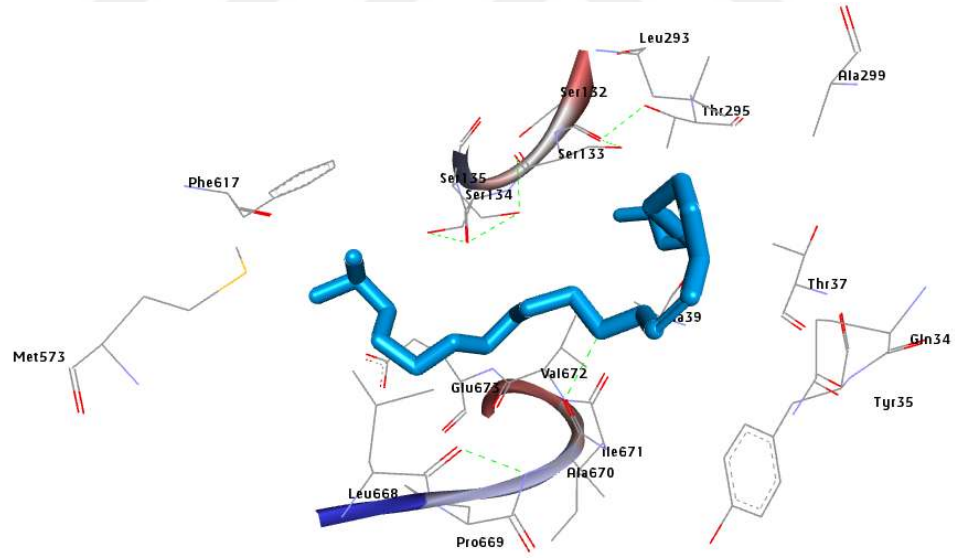


Şekil 4.82 1T9V proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 2D görünüm

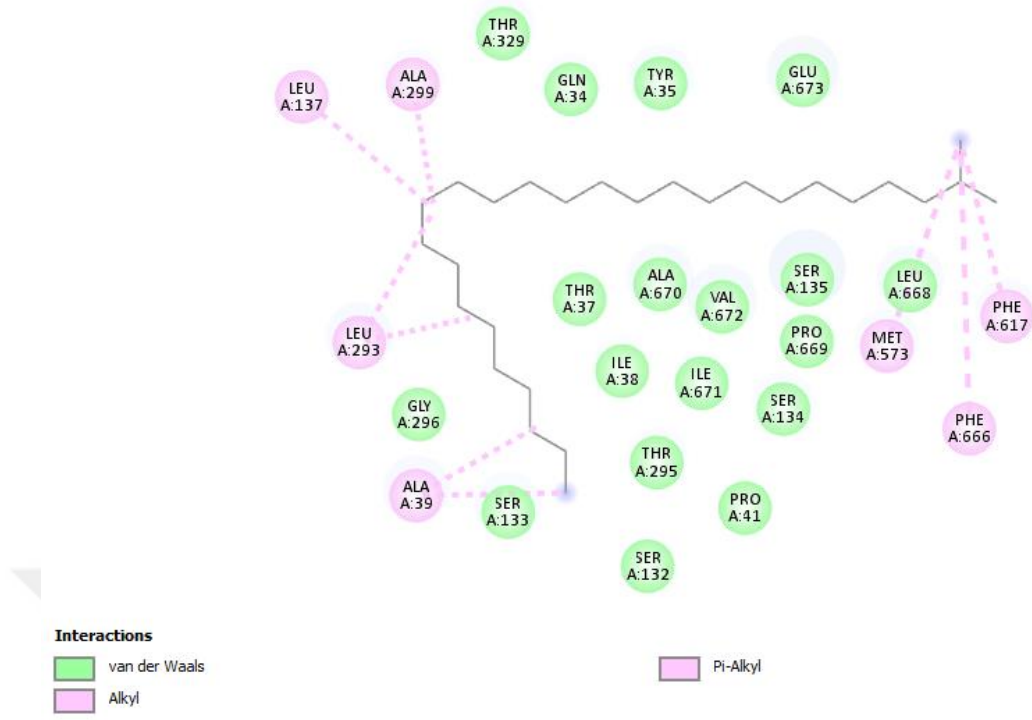
4.9.3.2 1T9V ve 2-Methylhexacosane modellemesi



Şekil 4.83 1T9V proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu

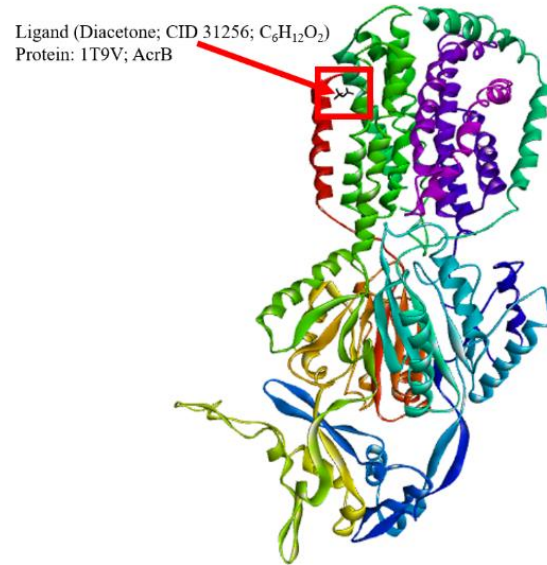


Şekil 4.84 1T9V proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 3D görünüm

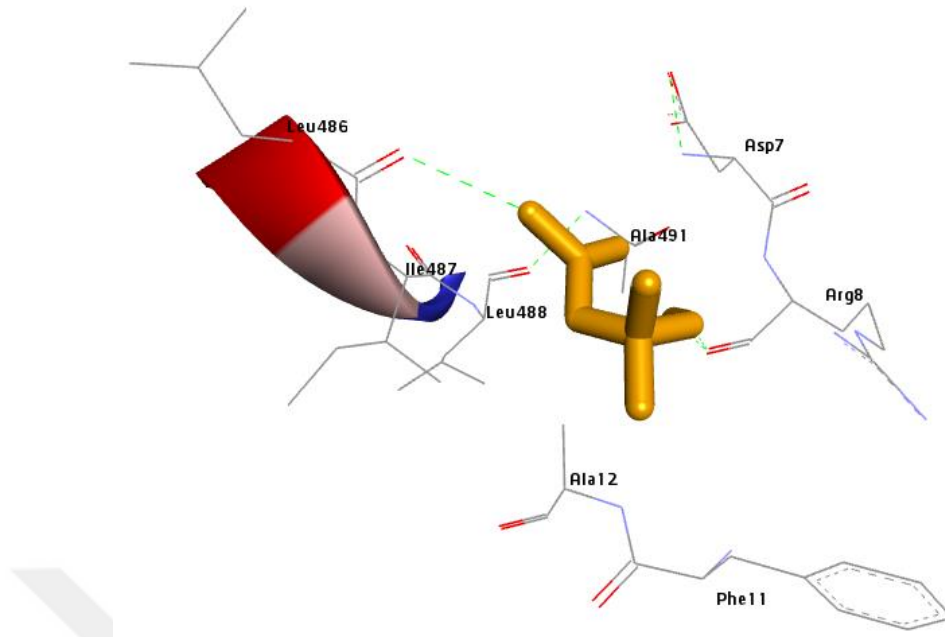


Şekil 4.85 1T9V proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 2D görünüm

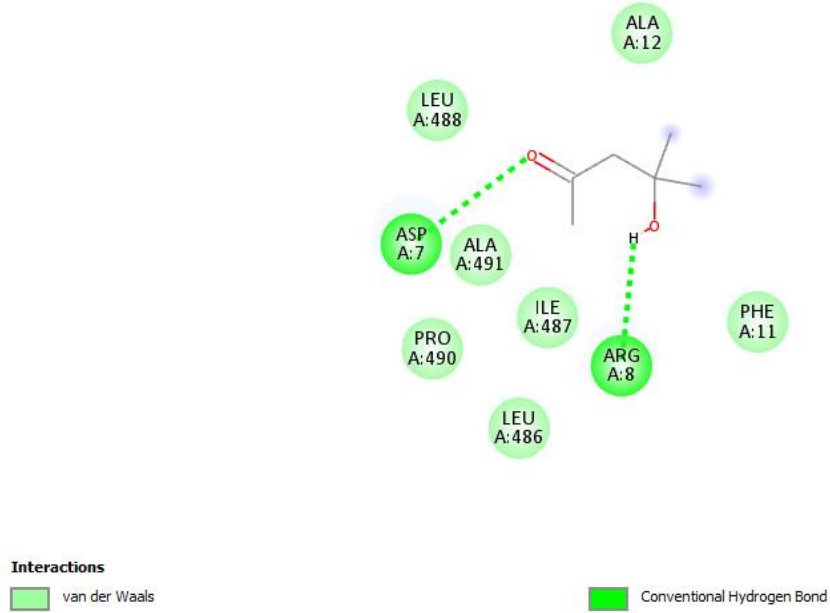
4.9.3.3 1T9V ve dicaetone modellemesi



Şekil 4.86 1T9V proteini diacetone ligand uyumu

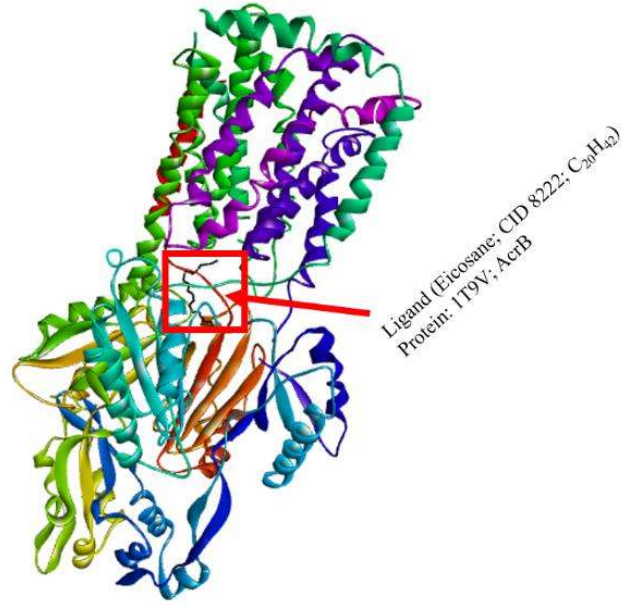


Şekil 4.87 1T9V proteini diacetone ligand uyumu 3D görünüm

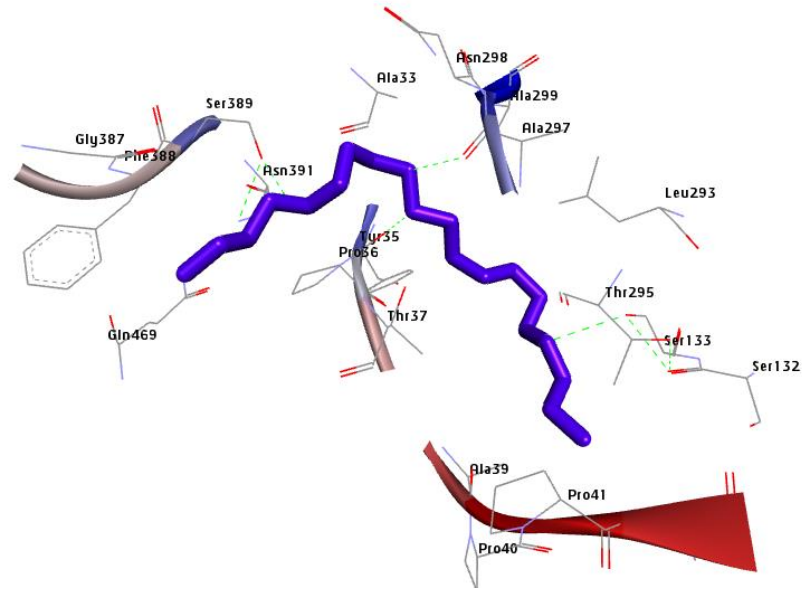


Şekil 4.88 1T9V proteini diacetone ligand uyumu 2D görünüm

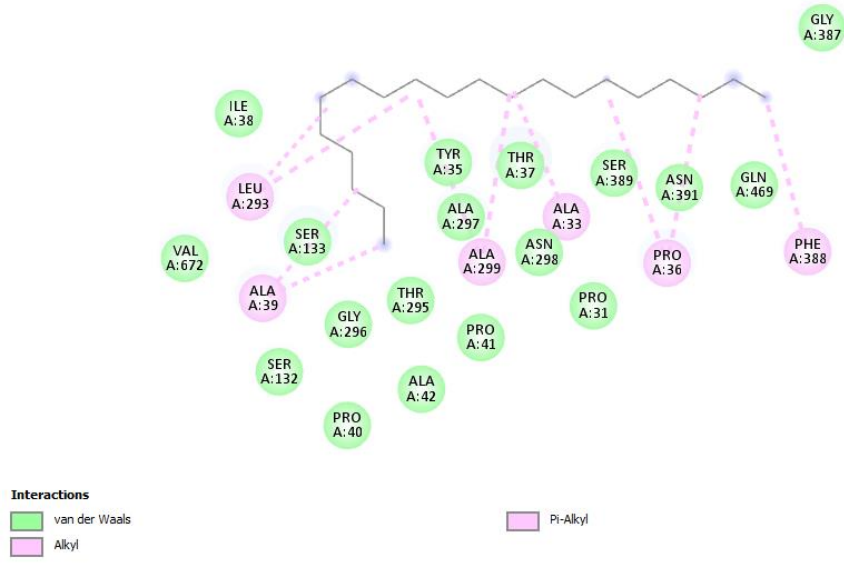
4.9.3.4 1T9V ve eicosane modellemesi



Şekil 4.89 1T9V proteini eicosane ligand uyumu

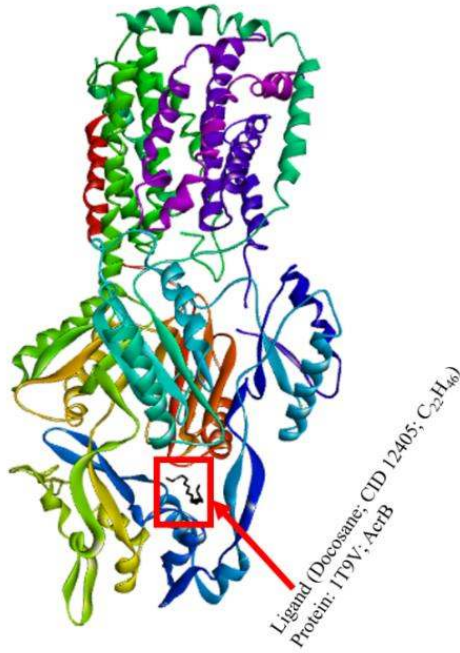


Şekil 4.90 1T9V proteini eicosane ligand uyumu 3D görünüm

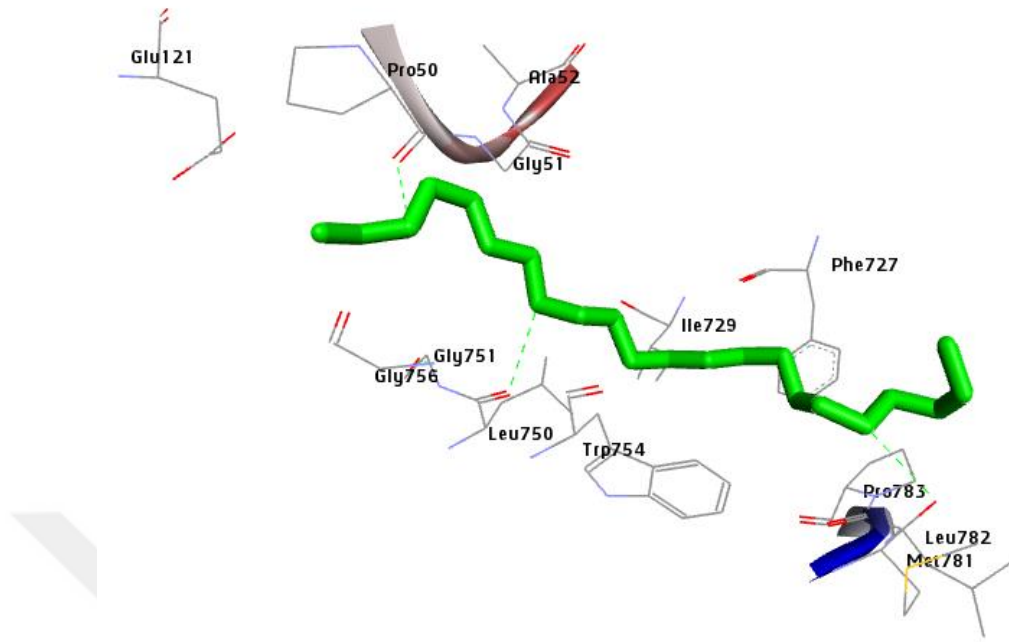


Şekil 4.91 1T9V proteini eicosane ligand uyumu 3D görünüm

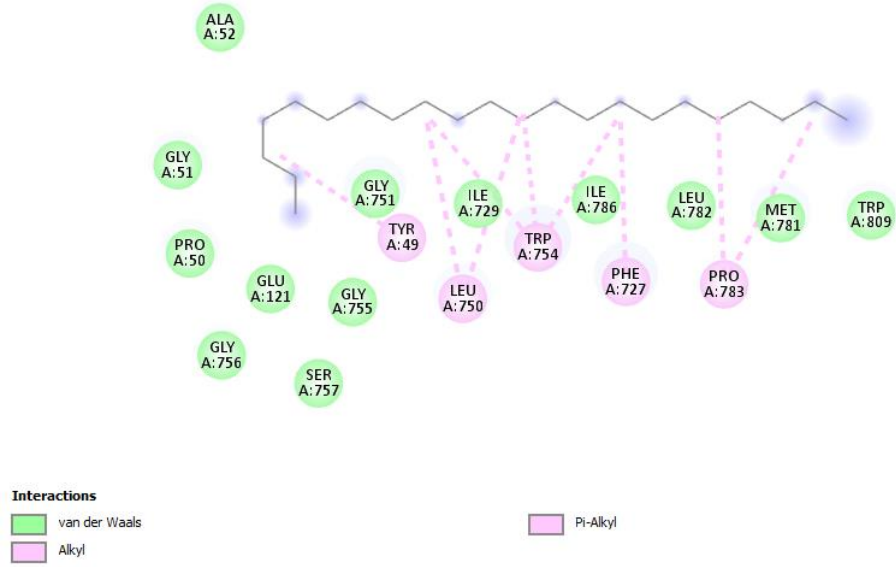
4.9.3.5 1T9V ve docosane modellemesi



Şekil 4.92 1T9V proteini docosane ligand uyumu

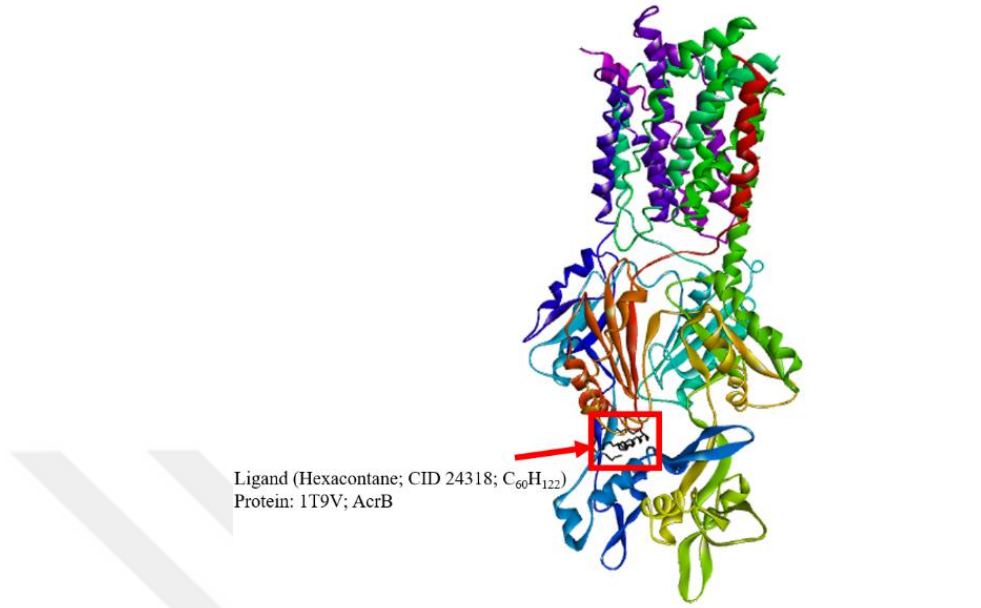


Şekil 4.93 1T9V proteini docosane ligand uyumu 3D görünüm

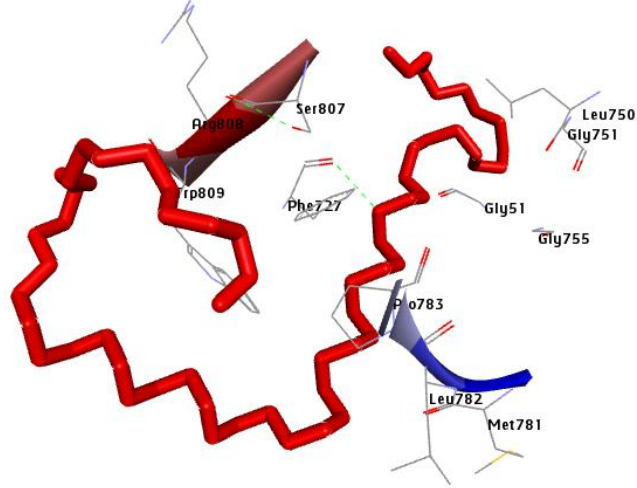


Şekil 4.94 1T9V proteini docosane ligand uyumu 2D görünüm

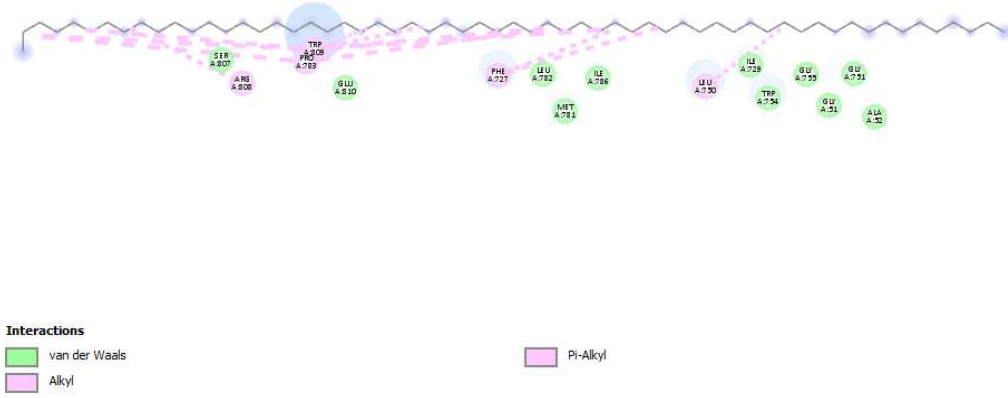
4.9.3.6 1T9V ve hexacontane modellemesi



Şekil 4.95 1T9V proteini hexacontane ligand uyumu

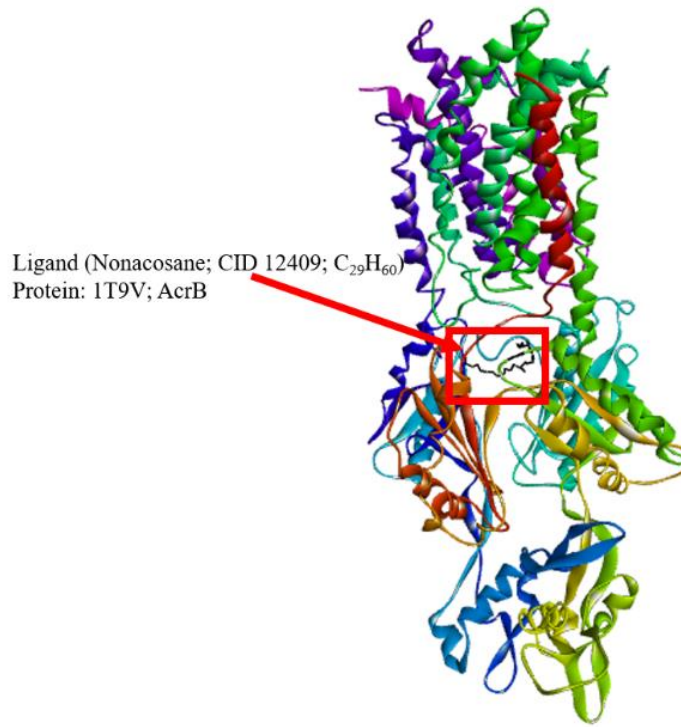


Şekil 4.96 1T9V proteini hexacontane ligand uyumu 3D görünüm

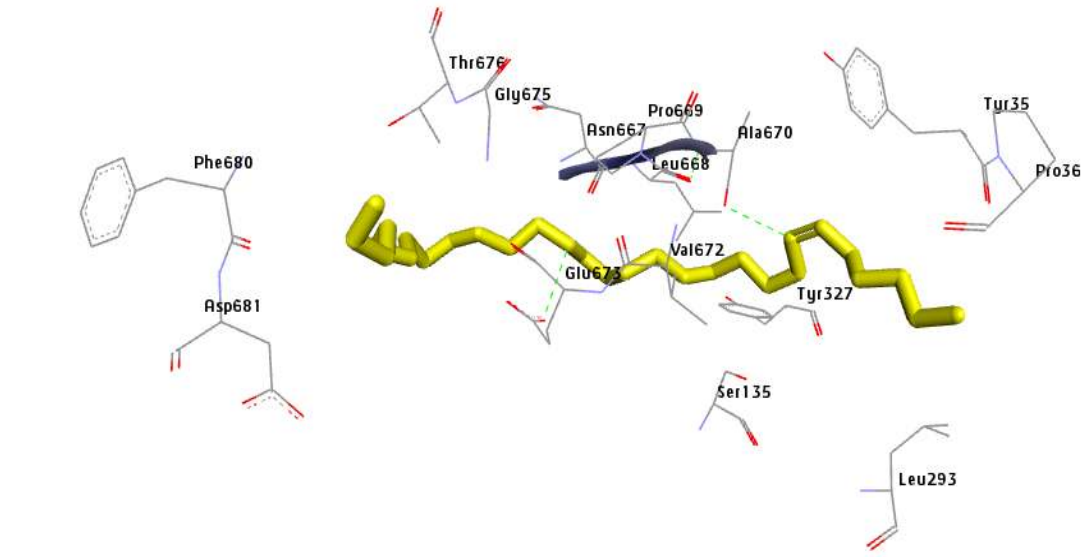


Şekil 4.97 1T9V proteini hexacontane ligand uyumu 2D görünüm

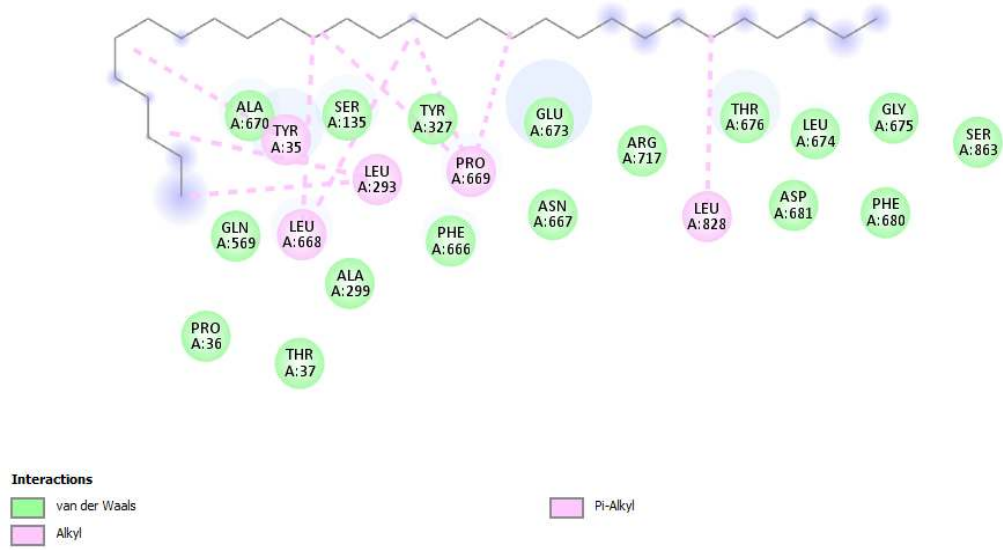
4.9.3.7 1T9V ve nonacosane modellemesi



Şekil 4.98 1T9V proteini nonacosane ligand uyumu

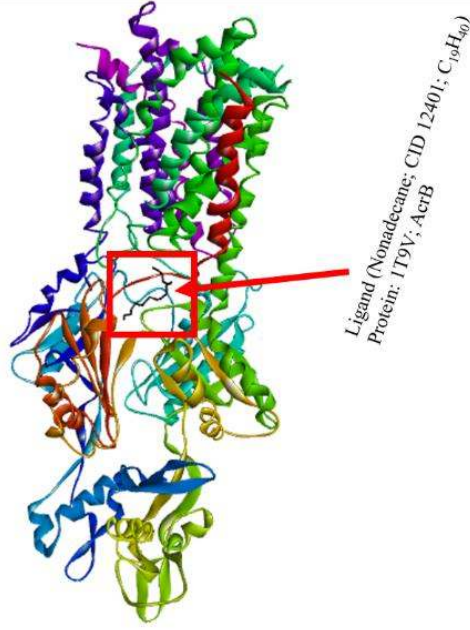


Şekil 4.99 1T9V proteini nonacosane ligand uyumu 3D görünüm

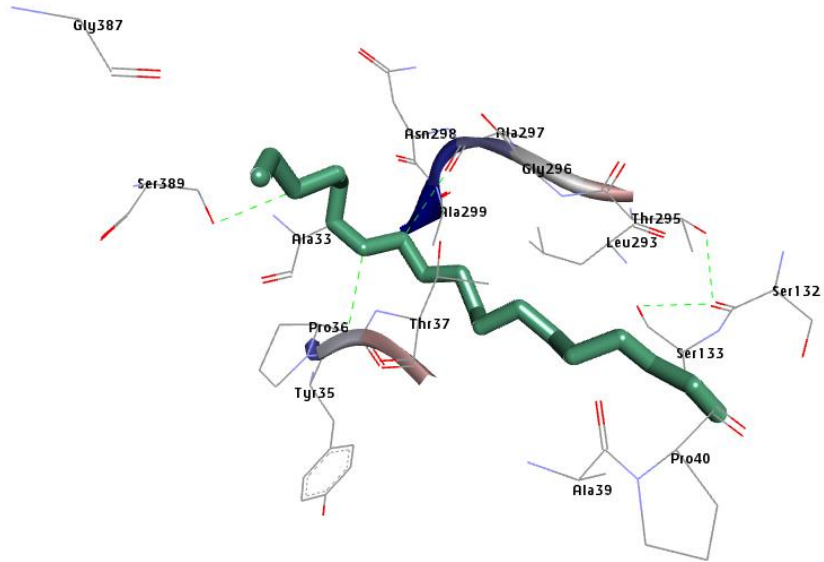


Şekil 4.100 1T9V proteini nonacosane ligand uyumu 2D görünüm

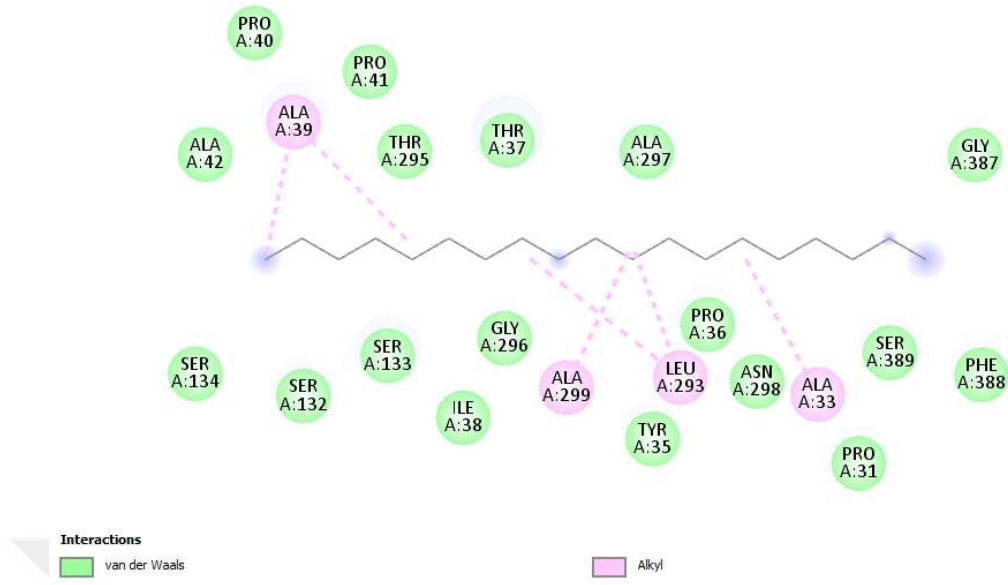
4.9.3.8 1T9V ve nonadecane modellemesi



Şekil 4.101 1T9V proteini nonadecane ligand uyumu



Şekil 4.102 1T9V proteini nonadecane ligand uyumu 3D görünüm

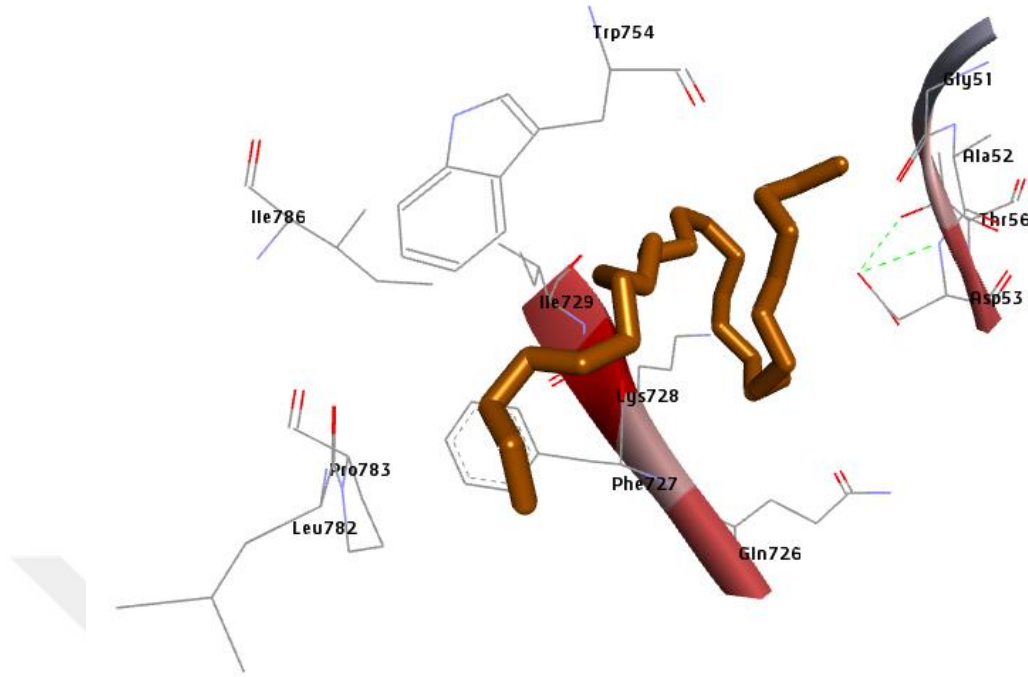


Şekil 4.103 1T9V proteini nonadecane ligand uyumu 2D görünüm

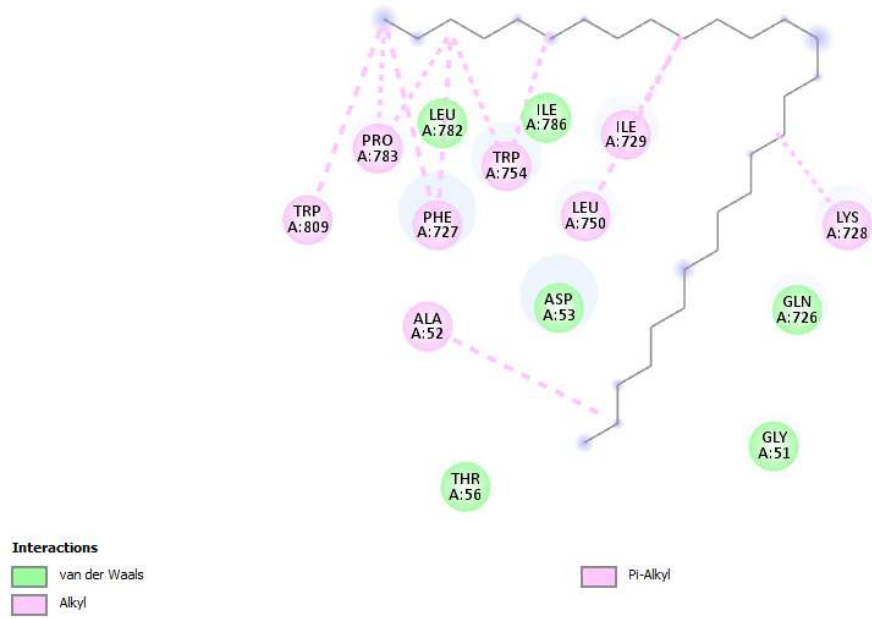
4.9.3.9 1T9V ve octacosane modellemesi



Şekil 4.104 1T9V proteini octacosane ligand uyumu



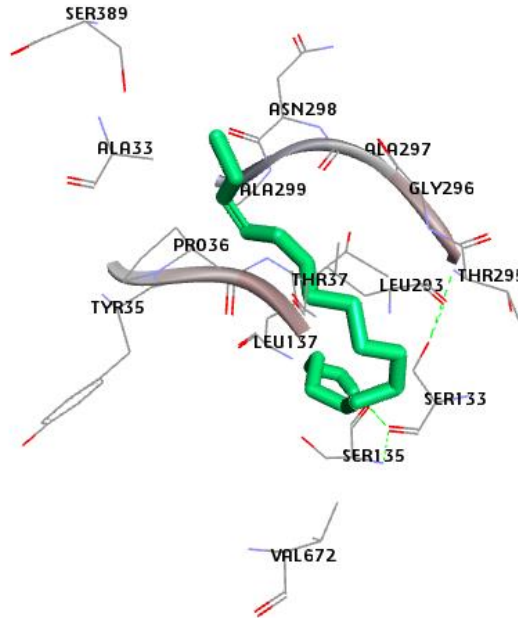
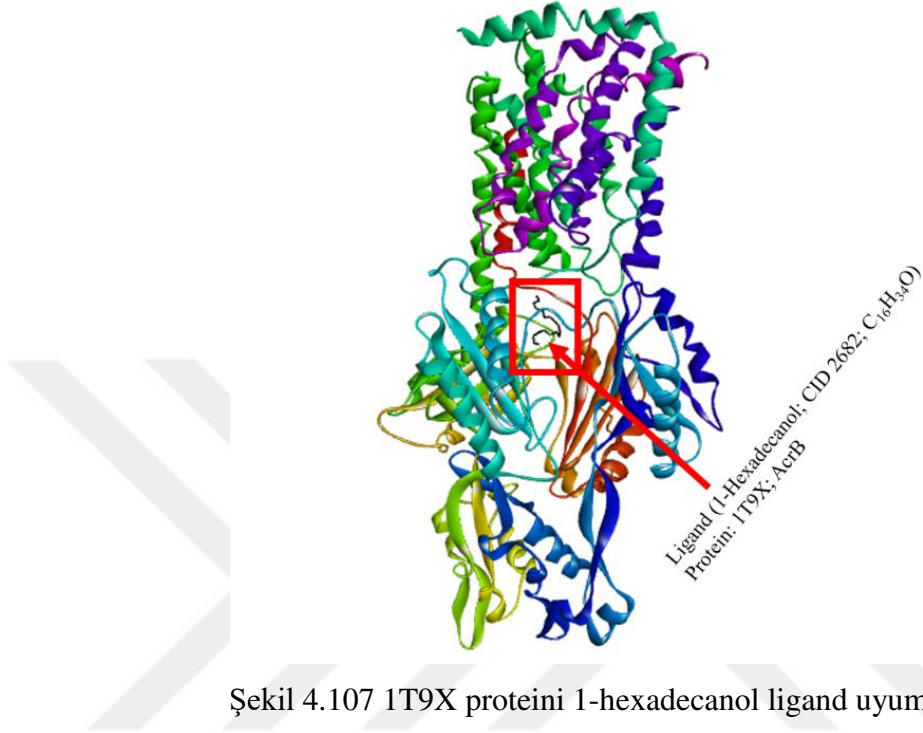
Şekil 4.105 1T9V proteini octacosane ligand uyumu 3D görünüm

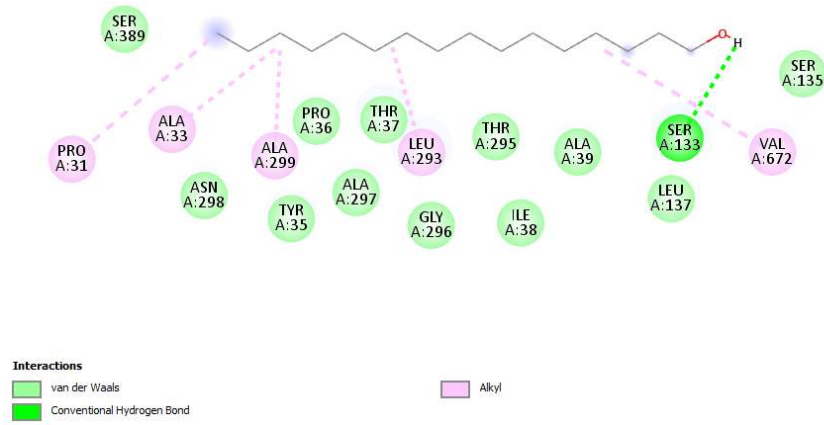


Şekil 4.106 1T9V proteini octacosane ligand uyumu 2D görünüm

4.9.4 1T9X Proteini ve Ligand (Bileşik) Modellemeleri

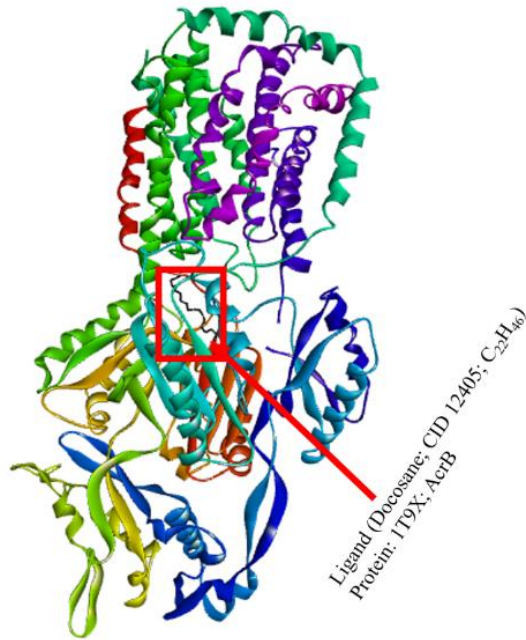
4.9.4.1 1T9X ve 1-hexadecanol modellemesi



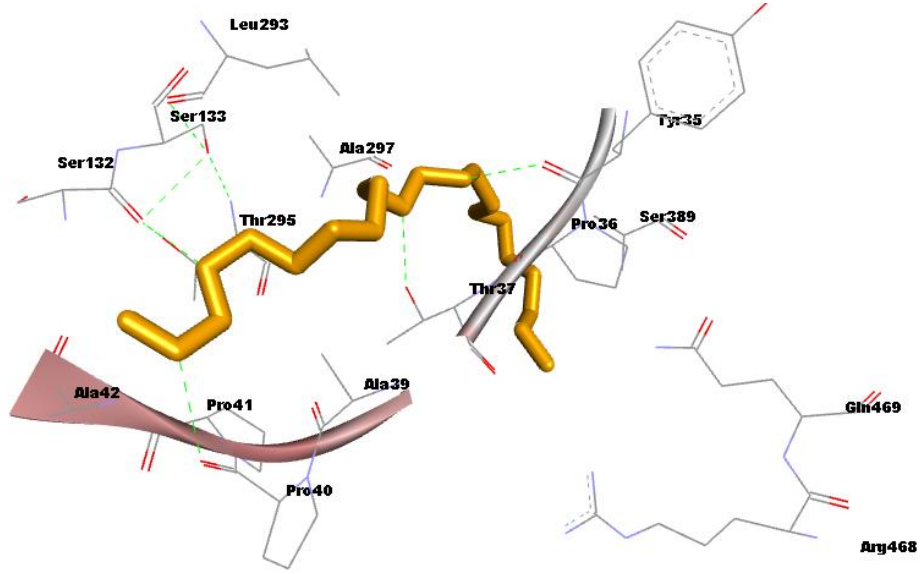


Şekil 4.109 1T9X proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 2D görünüm

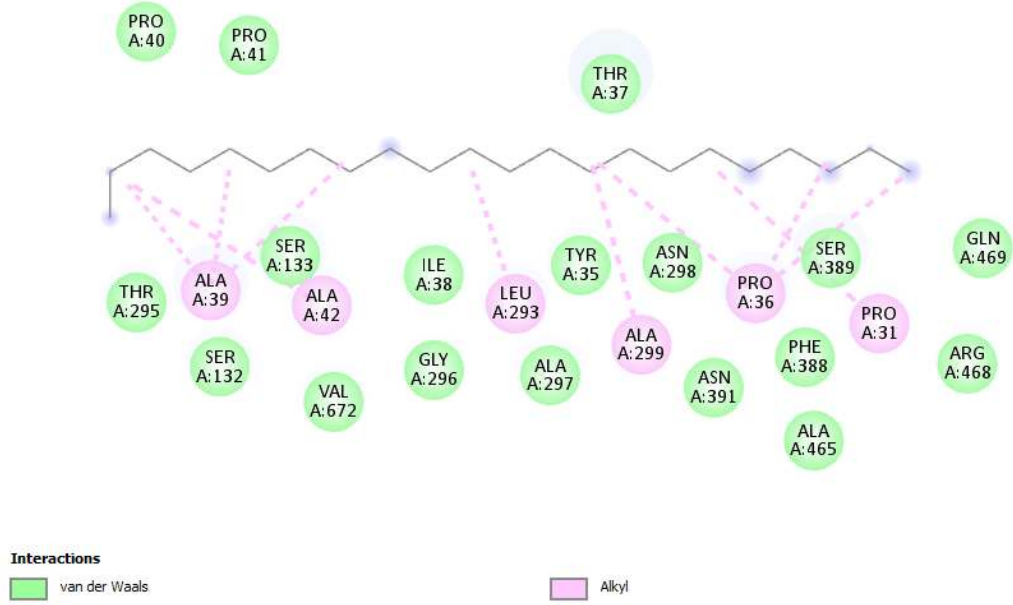
4.9.4.2 1T9X ve docosane modellemesi



Şekil 4.110 1T9X proteini docosane ligand uyumu

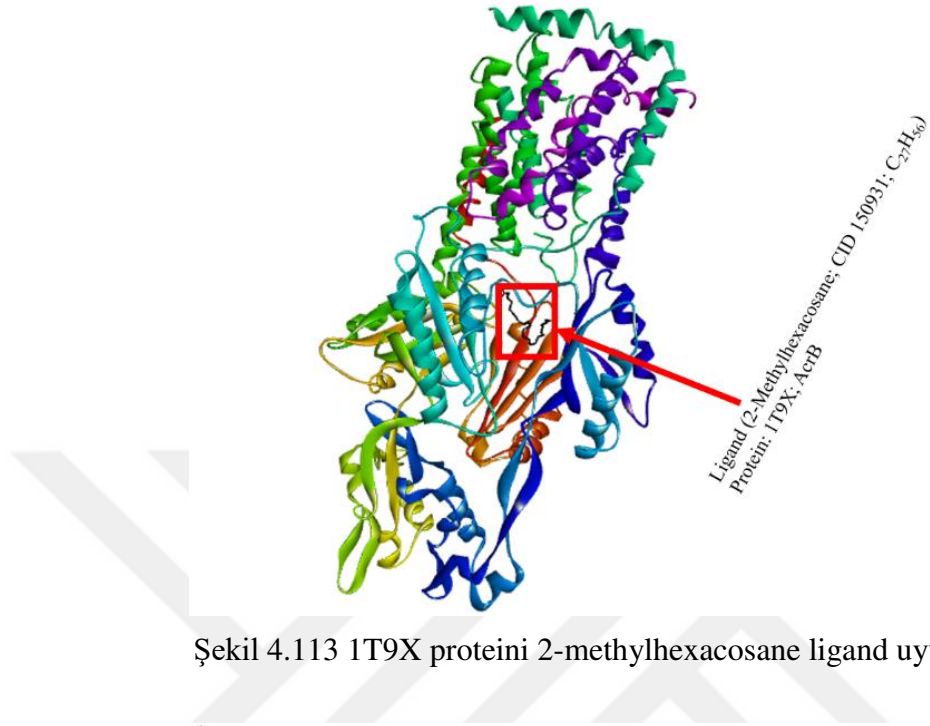


Şekil 4.111 1T9X proteini docosane ligand uyumu 3D görünüm

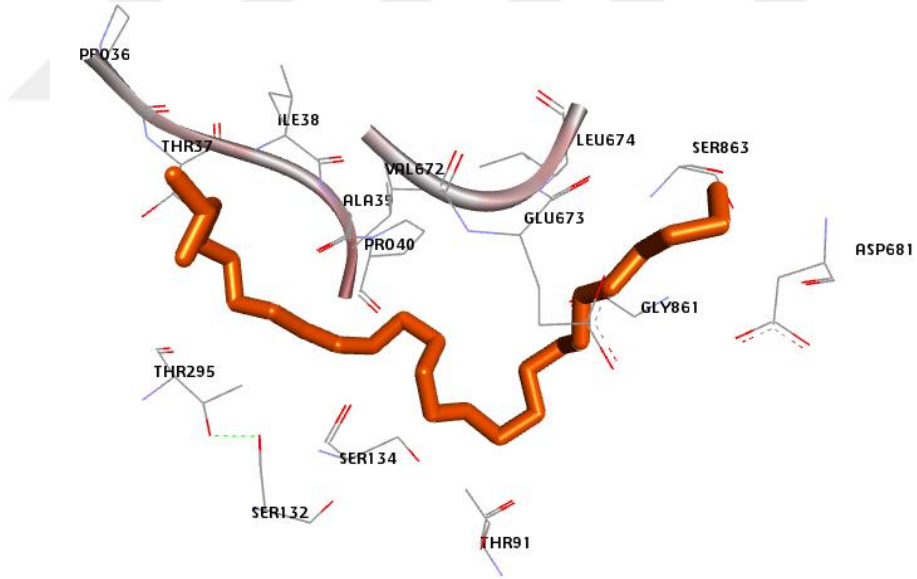


Şekil 4.112 1T9X proteini docosane ligand uyumu 2D görünüm

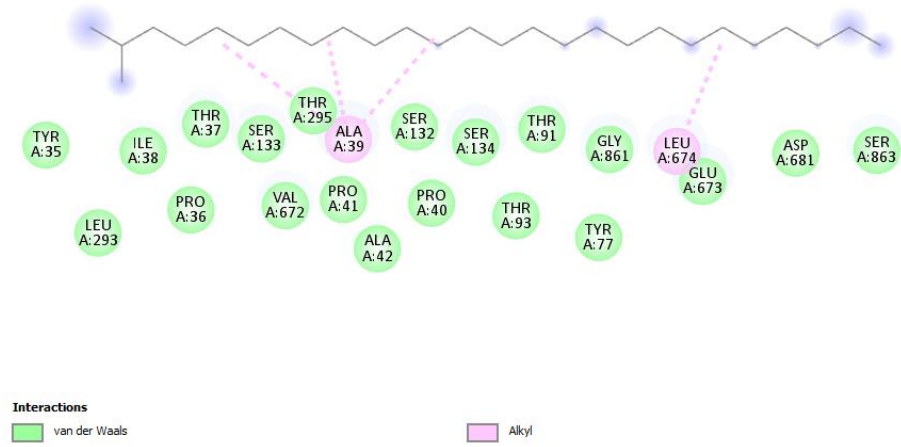
4.9.4.3 1T9X ve 2-methylhexacosane modellemesi



Şekil 4.113 1T9X proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu

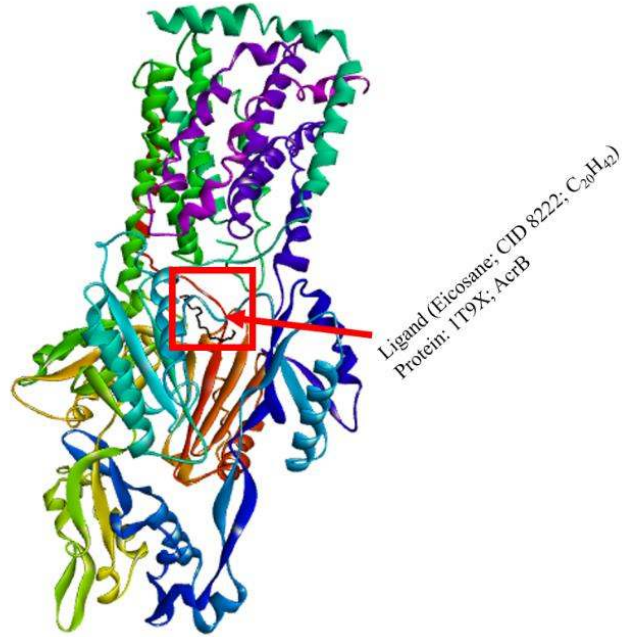


Şekil 4.114 1T9X proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 3D görünüm

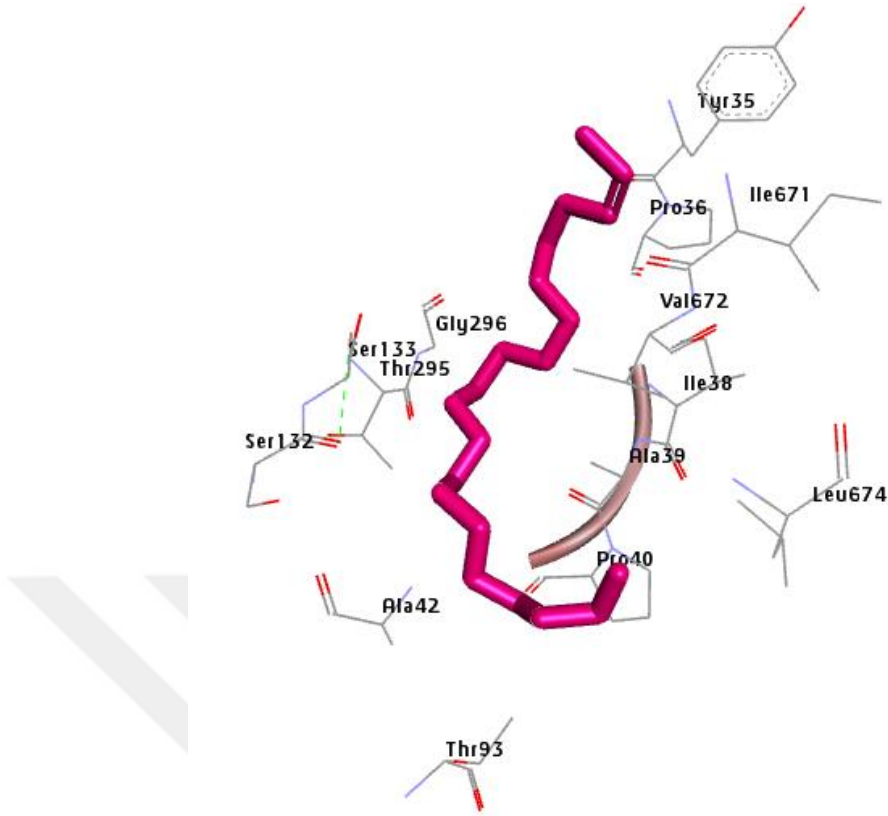


Şekil 4.115 1T9X proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 2D görünüm

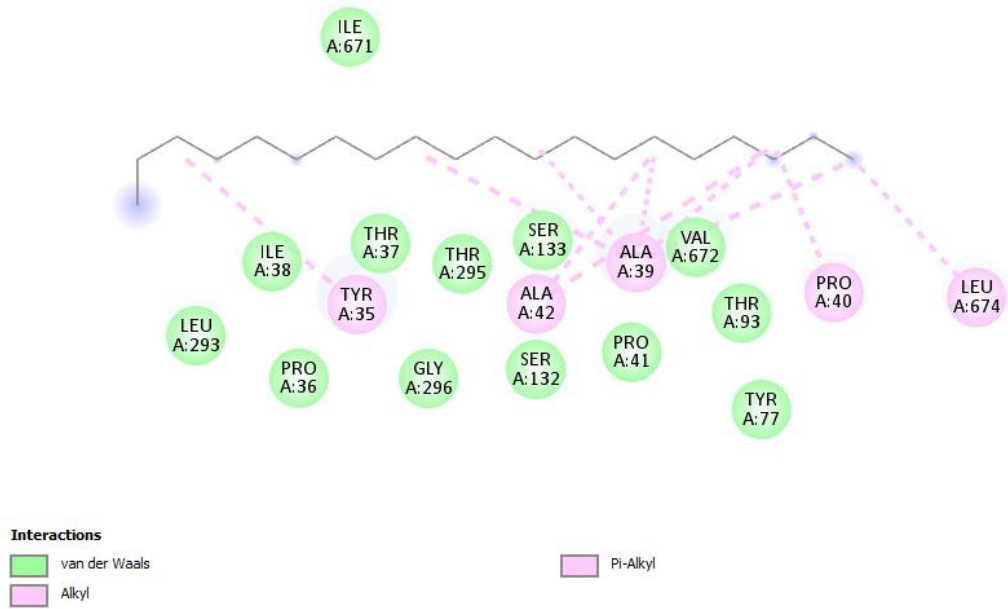
4.9.4.4 1T9X ve eicosane modellemesi



Şekil 4.116 1T9X proteini eicosane ligand uyumu

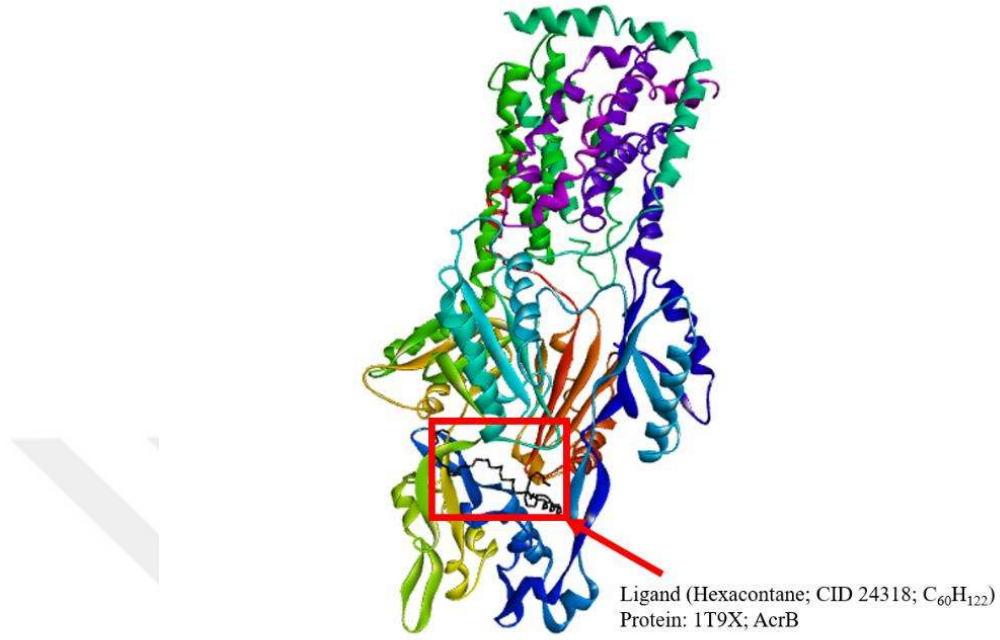


Şekil 4.117 1T9X proteini eicosane ligand uyumu 3D görünüm

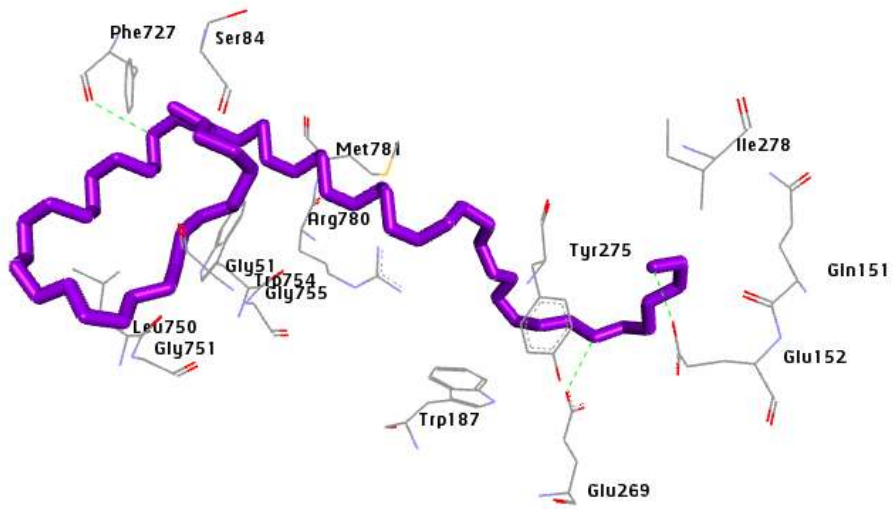


Şekil 4.118 1T9X proteini eicosane ligand uyumu 2D görünüm

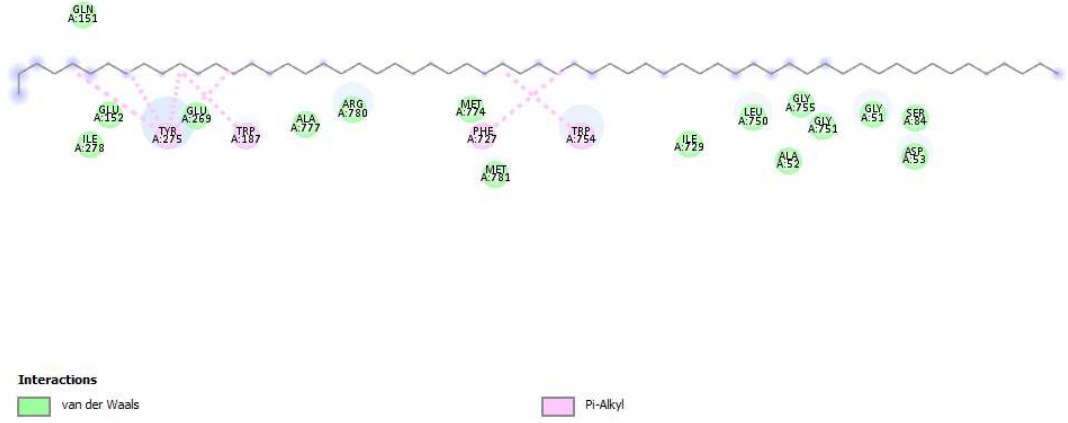
4.9.4.5 1T9X ve hexacontane modellemesi



Şekil 4.119 1T9X proteini hexacontane ligand uyumu

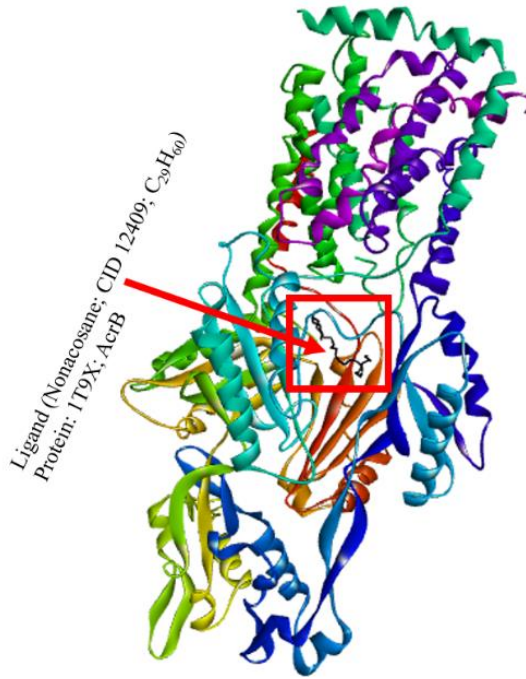


Şekil 4.120 1T9X proteini hexacontane ligand uyumu 3D görünüm

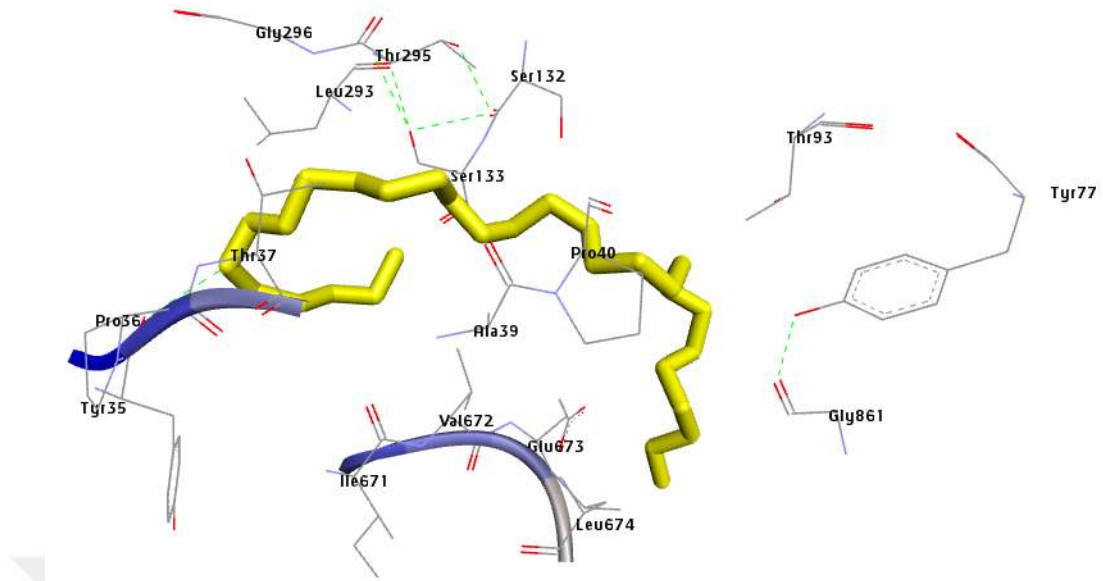


Şekil 4.121 1T9X proteini hexacosane ligand uyumu 2D görünüm

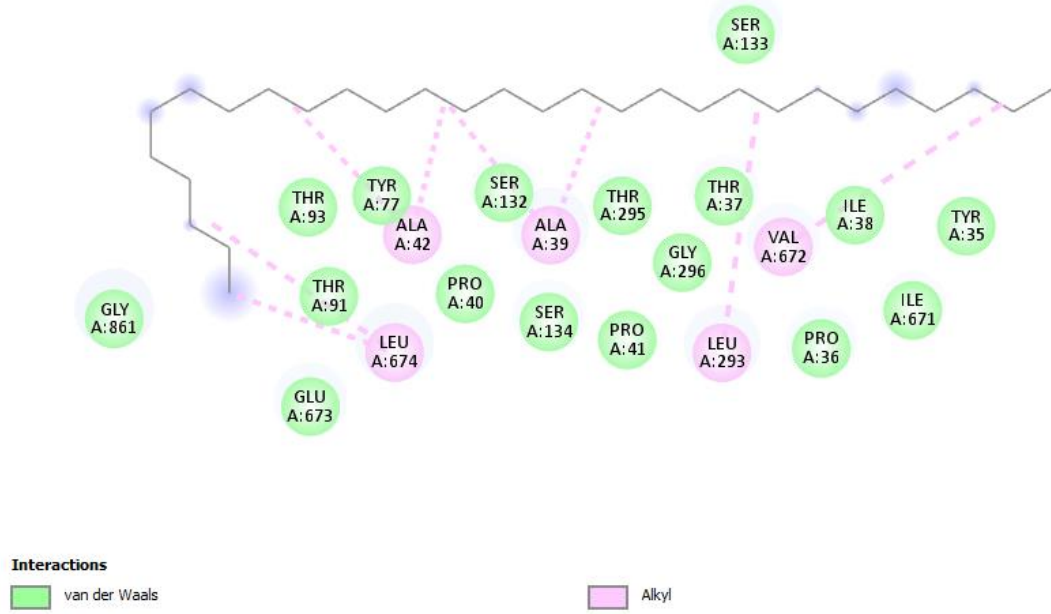
4.9.4.6 1T9X ve nonacosane modellemesi



Şekil 4.122 1T9X proteini nonacosane ligand uyumu

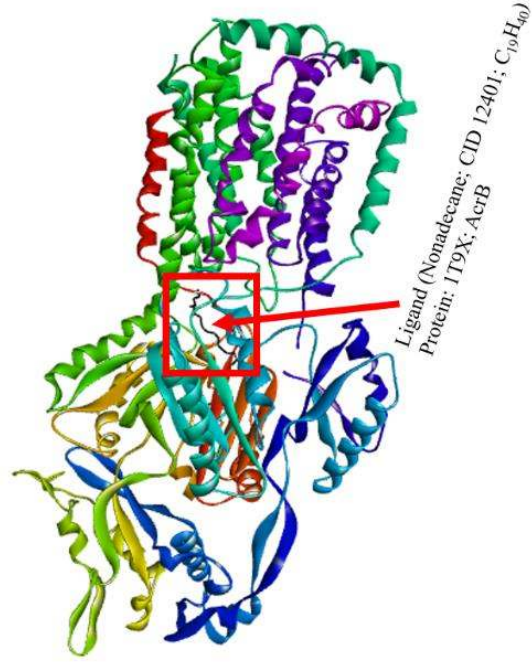


Şekil 4.123 1T9X proteini nonacosane ligand uyumu 3D görünüm

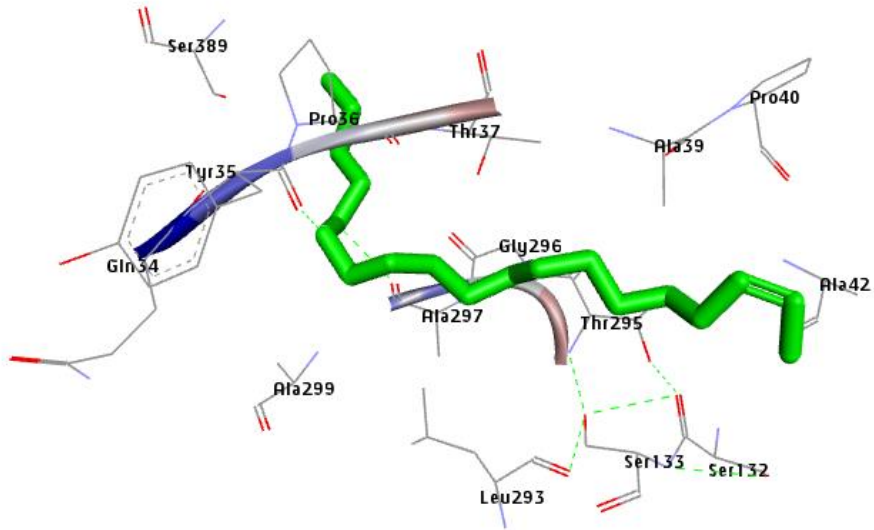


Şekil 4.124 1T9X proteini nonacosane ligand uyumu 2D görünüm

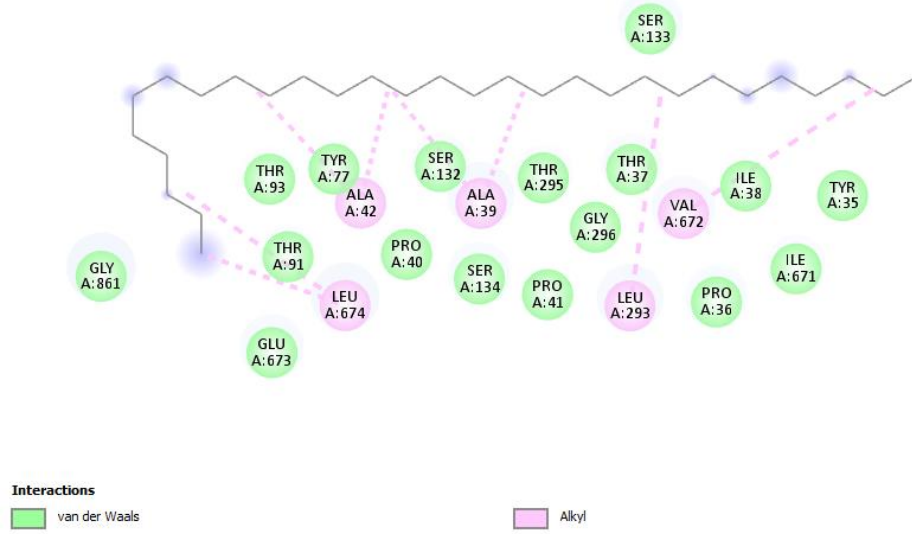
4.9.4.7 1T9X ve nonadecane modellemesi



Şekil 4.125 1T9X proteini nonadecane ligand uyumu

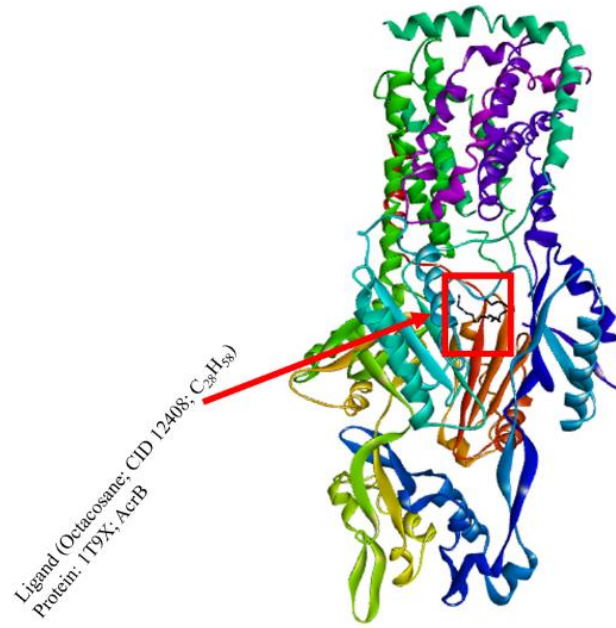


Şekil 4.126 1T9X proteini nonadecane ligand uyumu 3D görünüm

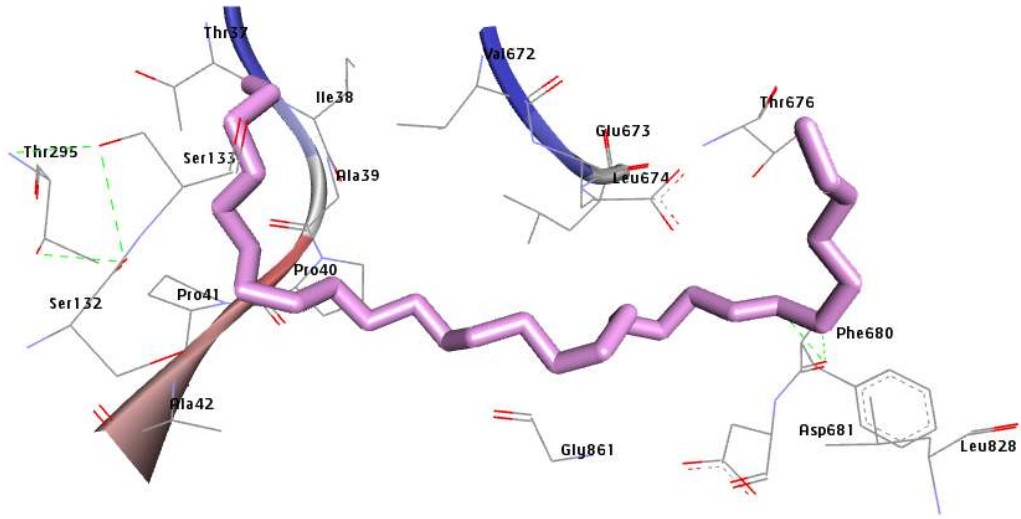


Şekil 4.127 1T9X proteini nonadecane ligand uyumu 2D görünüm

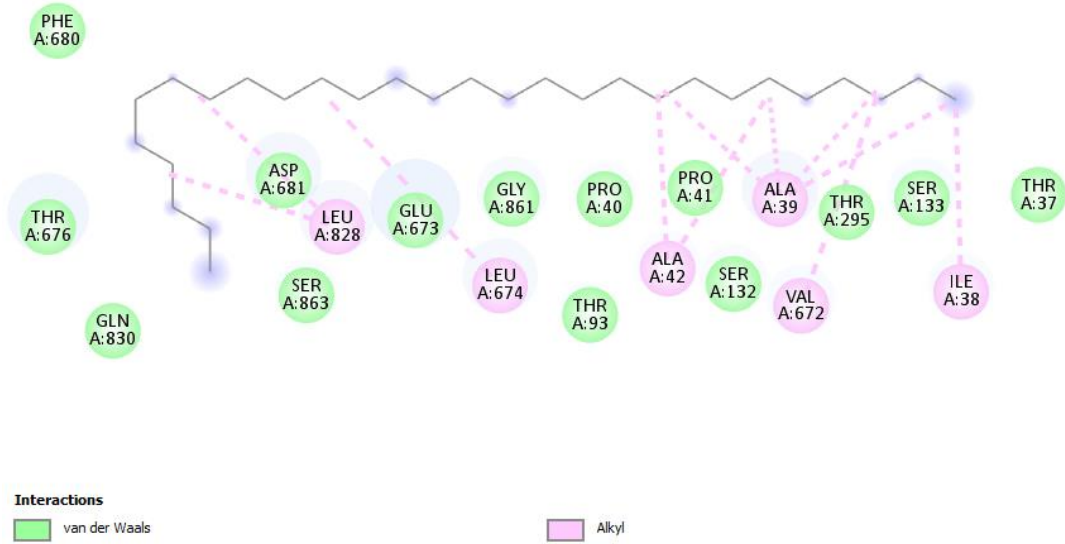
4.9.4.8 1T9X ve octacosane modellemesi



Şekil 4.128 1T9X proteini octacosane ligand uyumu

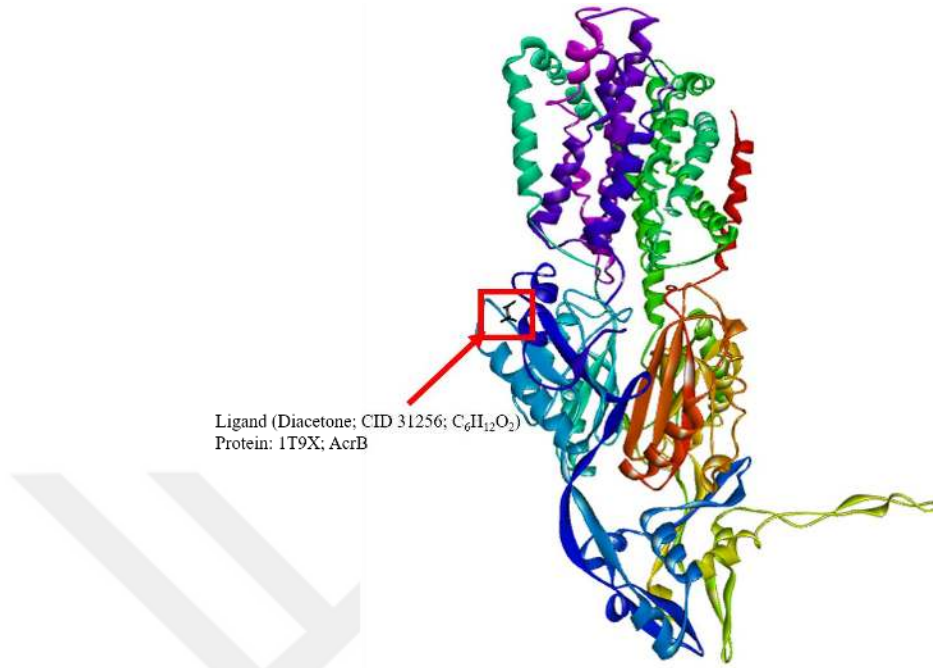


Şekil 4.129 1T9X proteini octacosane ligand uyumu 3D görünüm

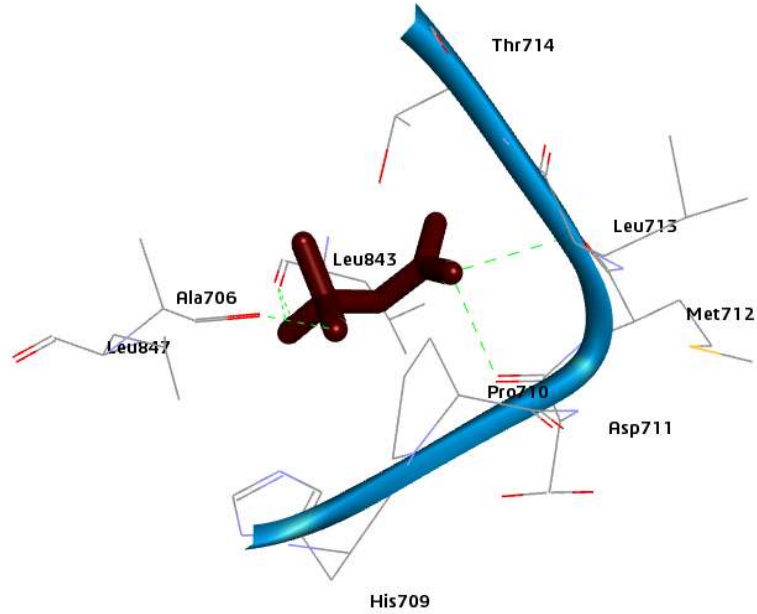


Şekil 4.130 1T9X proteini octacosane ligand uyumu 2D görünüm

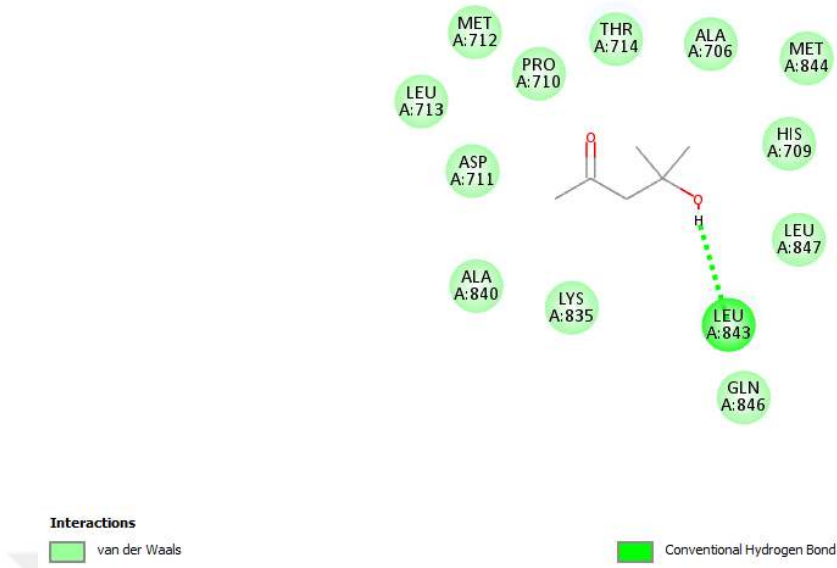
4.9.4.9 1T9X ve diacetone modellemesi



Şekil 4.131 1T9X proteini diacetone ligand uyumu



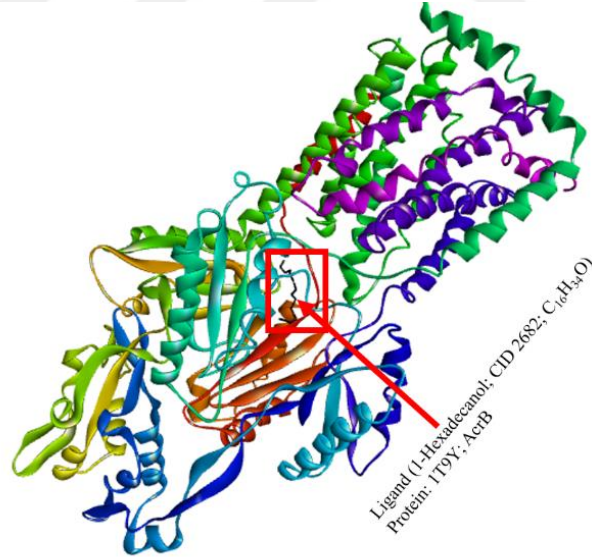
Şekil 4.132 1T9X proteini diacetone ligand uyumu 3D görünüm



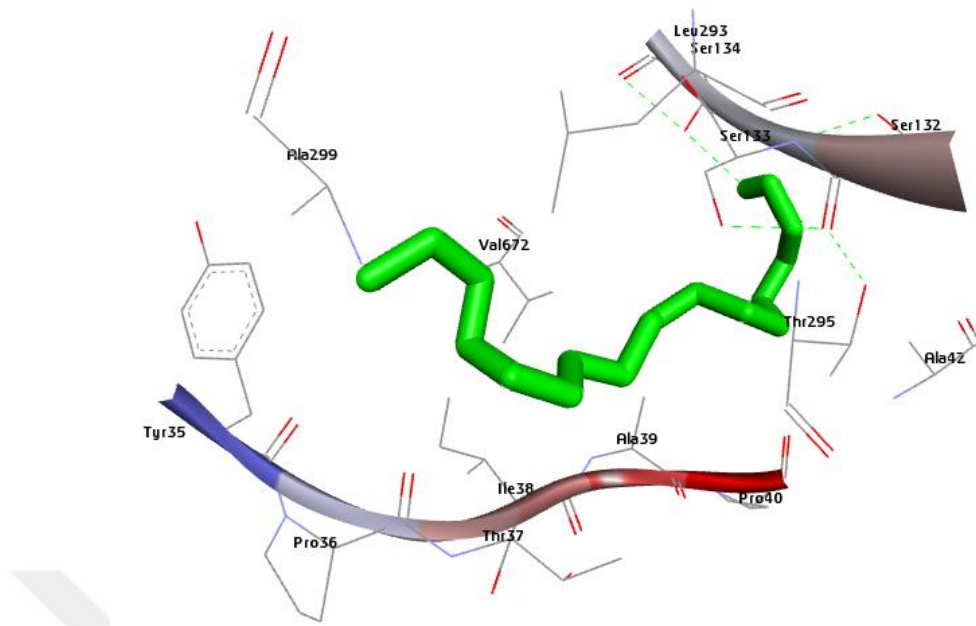
Şekil 4.133 1T9X proteini diacetone ligand uyumu 2D görünüm

4.9.5 1T9Y Proteini ve Ligand (Bileşik) Modellemeleri

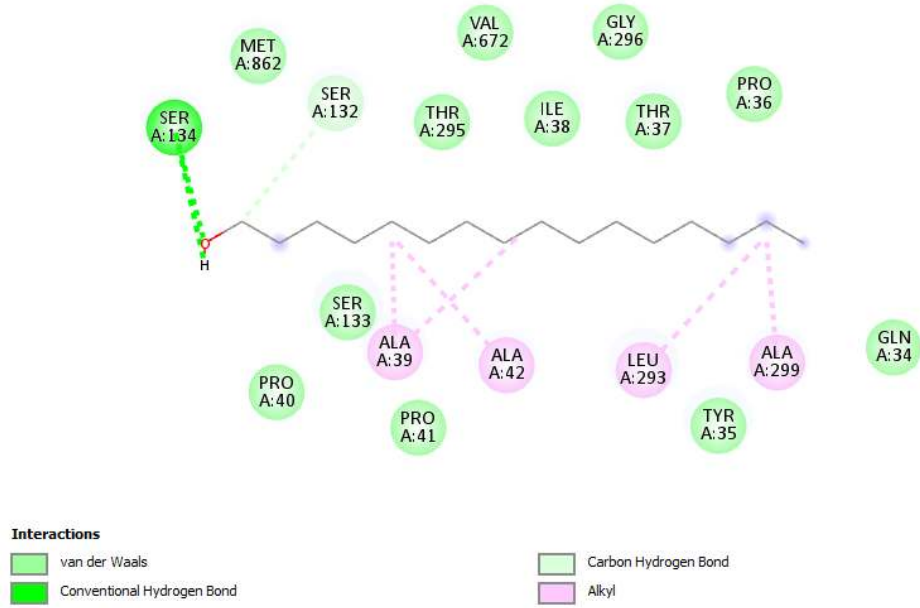
4.9.5.1 1T9Y ve 1-hexadecanol modellemesi



Şekil 4.134 1T9Y proteini 1-hexadecanol ligand uyumu

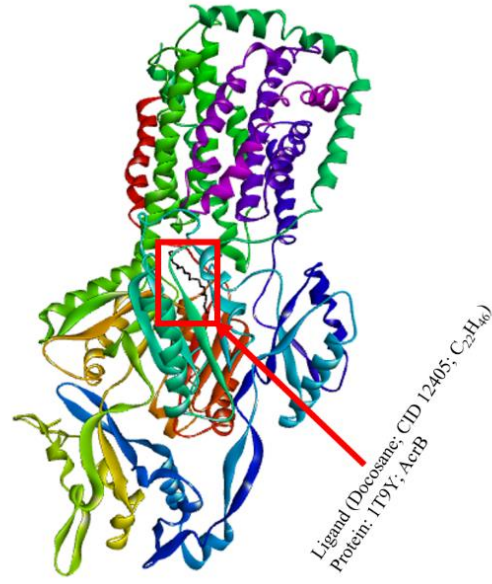


Şekil 4.135 1T9Y proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 3D görünüm

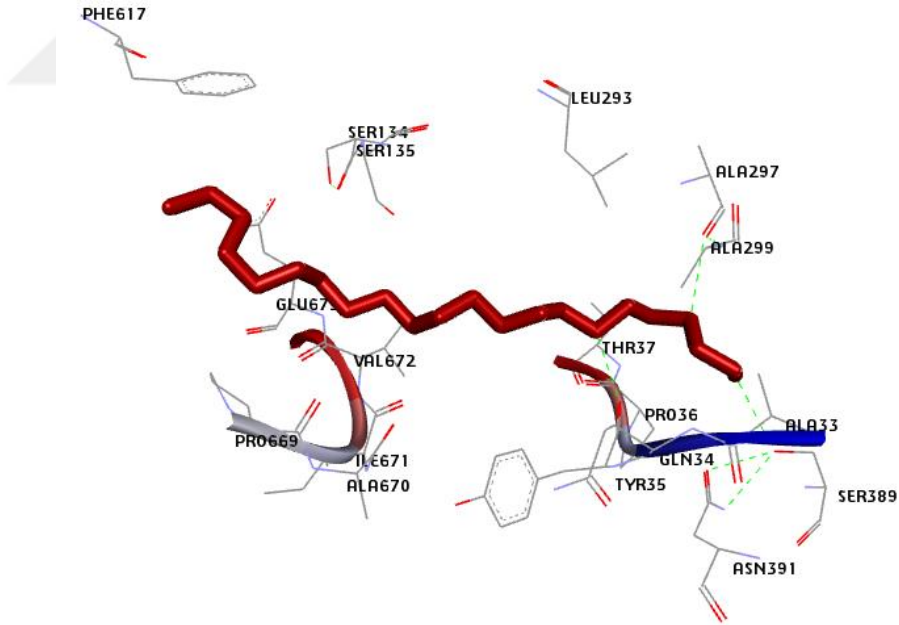


Şekil 4.136 1T9Y proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 2D görünüm

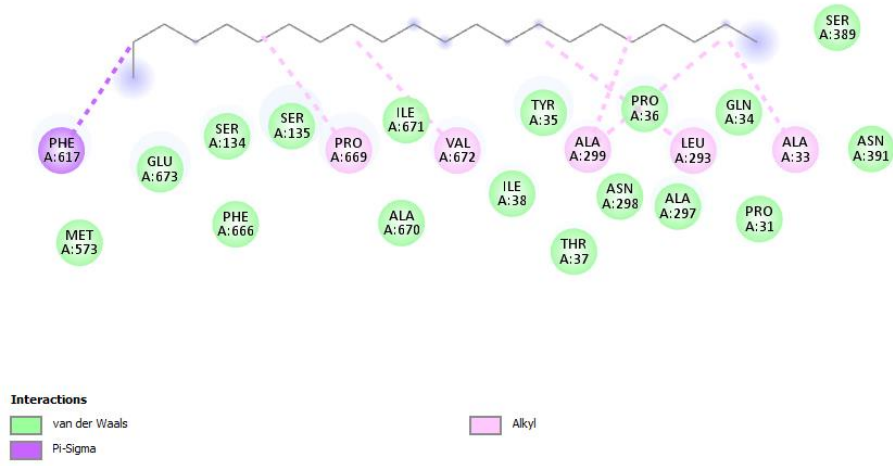
4.9.5.2 1T9Y ve docosane modellemesi



Şekil 4.137 1T9Y proteini docosane ligand uyumu



Şekil 4.138 1T9Y proteini docosane ligand uyumu 3D görünüm

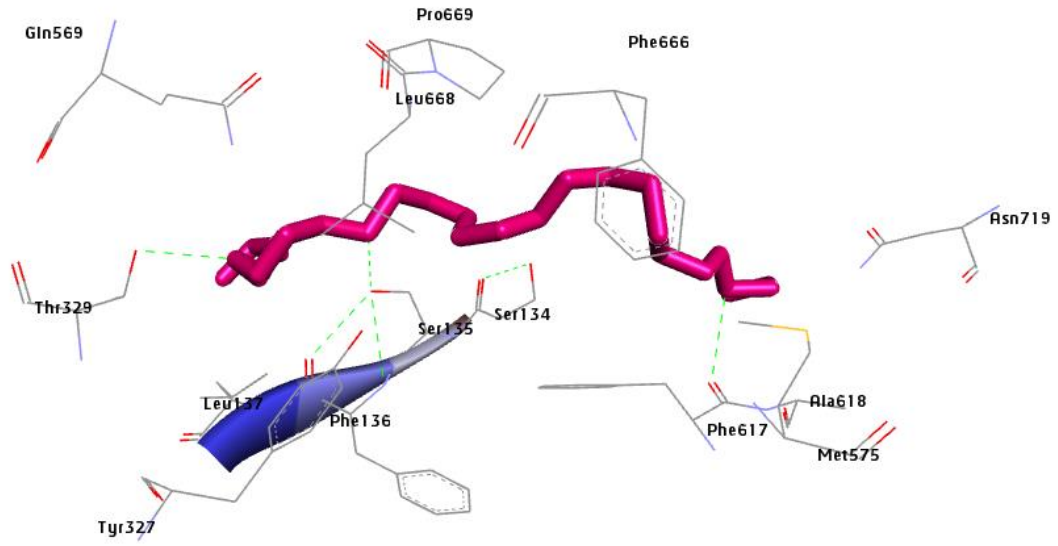


Şekil 4.139 1T9Y proteini docosane ligand uyumu 2D görünüm

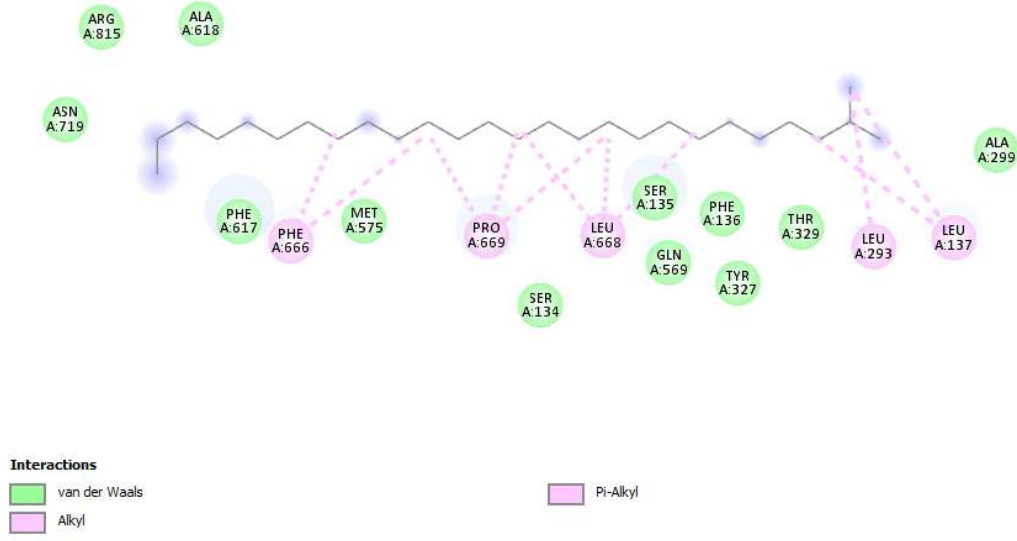
4.9.5.3 1T9Y ve 2-methylhexacosane modellemesi



Şekil 4.140 1T9Y proteini 2-methylhexacontane ligand uyumu

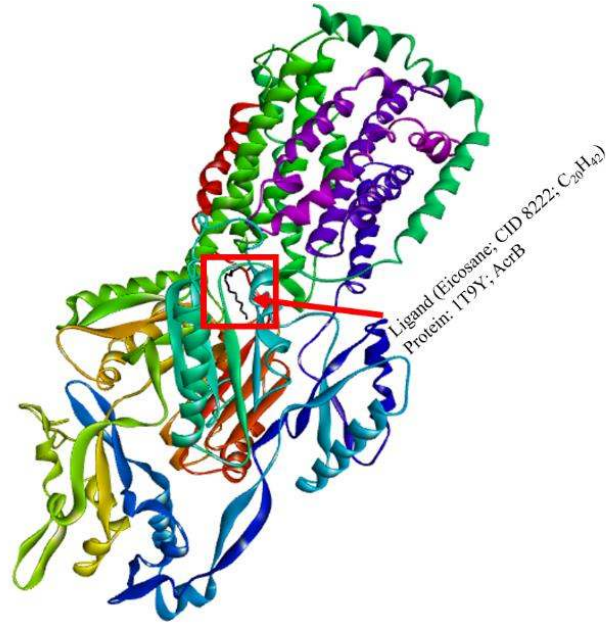


Şekil 4.141 1T9Y proteini 2-methylhexacontane ligand uyumu 3D görünüm

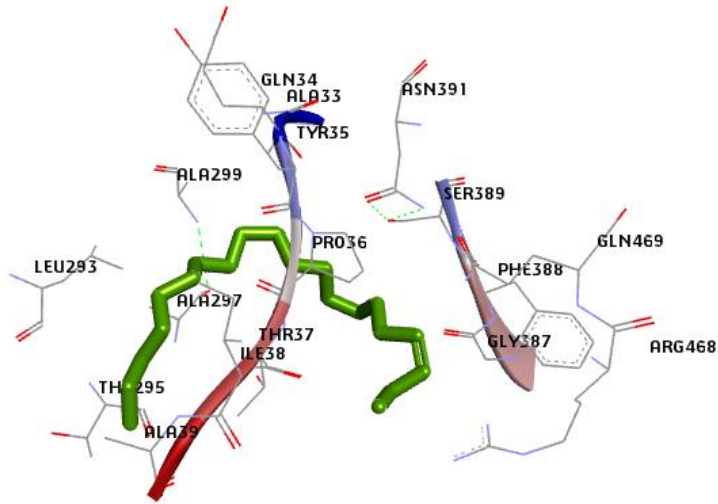


Şekil 4.142 1T9Y proteini 2-methylhexacontane ligand uyumu 2D görünüm

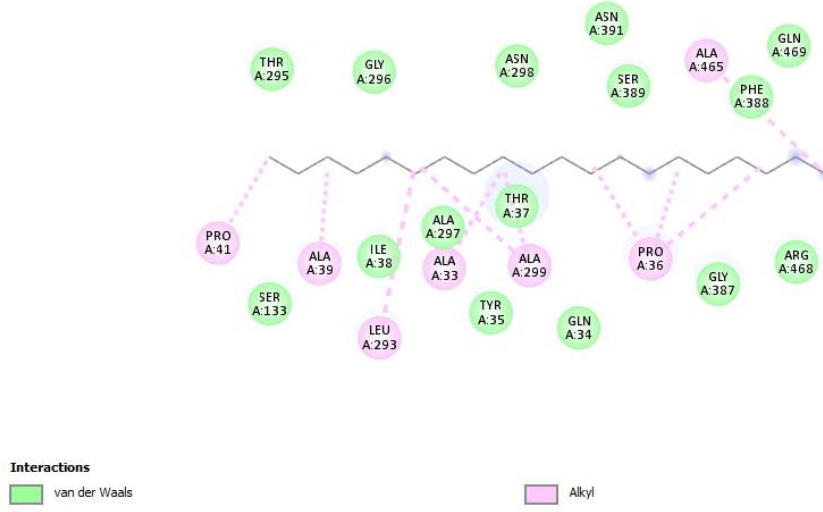
4.9.5.4 1T9Y ve eicosane modellemesi



Şekil 4.143 1T9Y proteini eicosane ligand uyumu

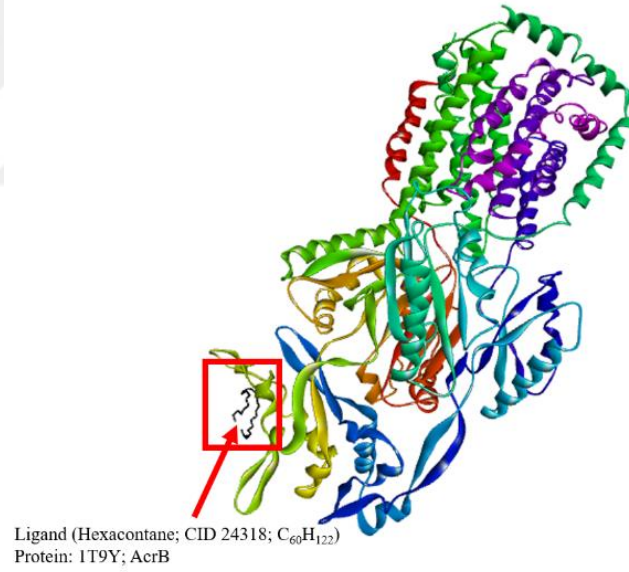


Şekil 4.144 1T9Y proteini eicosane ligand uyumu 3D görünüm

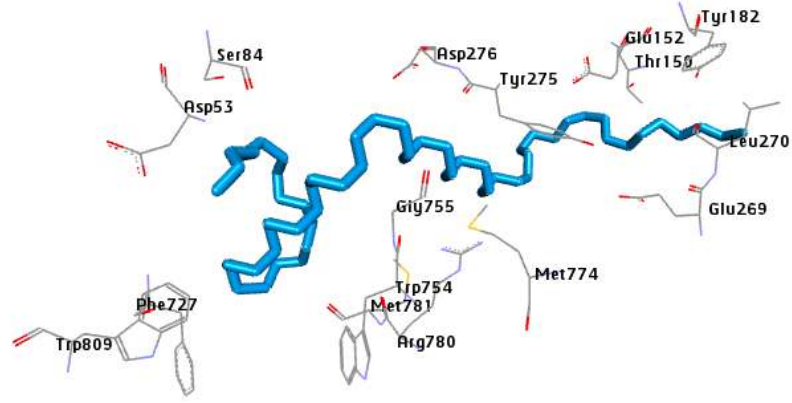


Şekil 4.145 1T9Y proteini eicosane ligand uyumu 2D görünüm

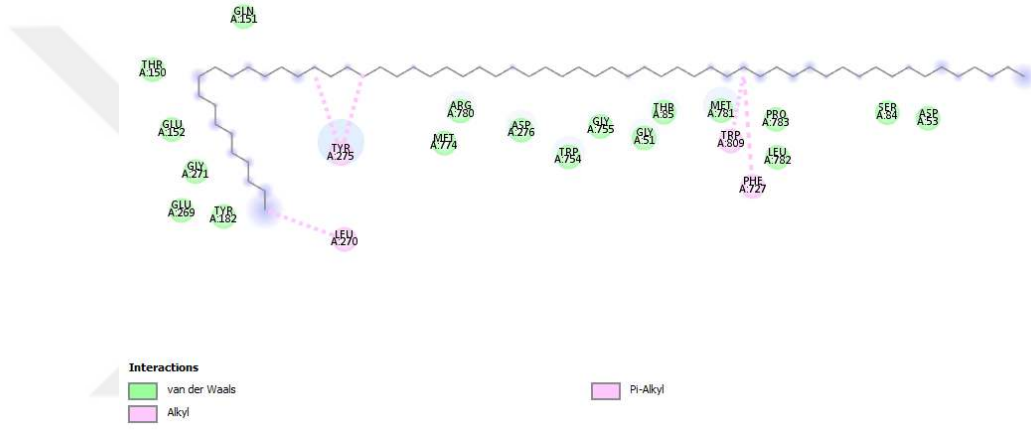
4.9.5.5 1T9Y ve hexacontane modellemesi



Şekil 4.146 1T9Y proteini hexacontane ligand uyumu

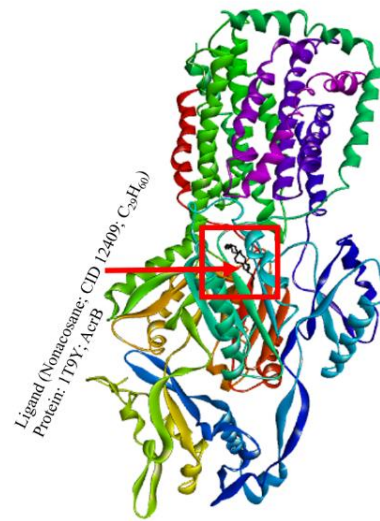


Şekil 4.147 1T9Y proteini hexacosane ligand uyumu 3D görünüm

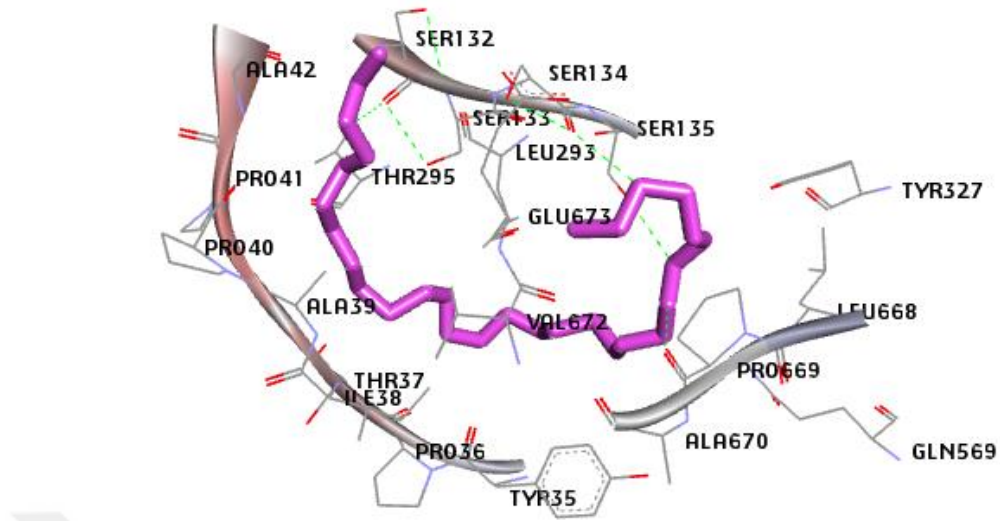


Şekil 4.148 1T9Y proteini hexacosane ligand uyumu 2D görünüm

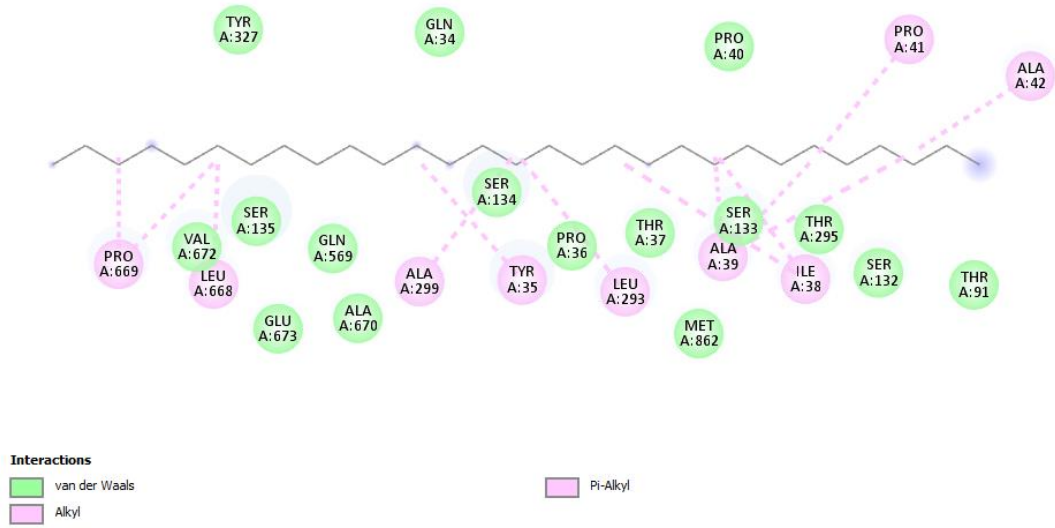
4.9.5.6 1T9Y ve nonacosane modellemesi



Şekil 4.149 1T9Y proteini nonacosane ligand uyumu

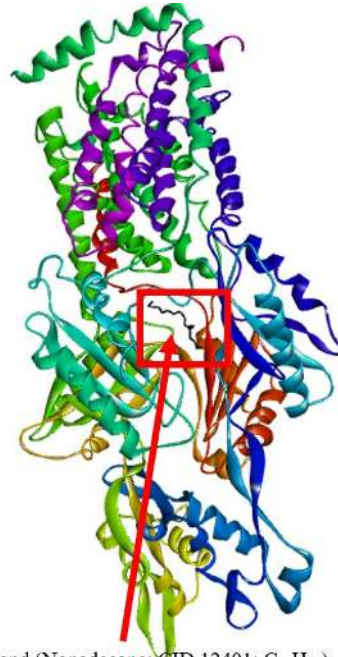


Şekil 4.150 1T9Y proteini nonacosane ligand uyumu 3D görünüm



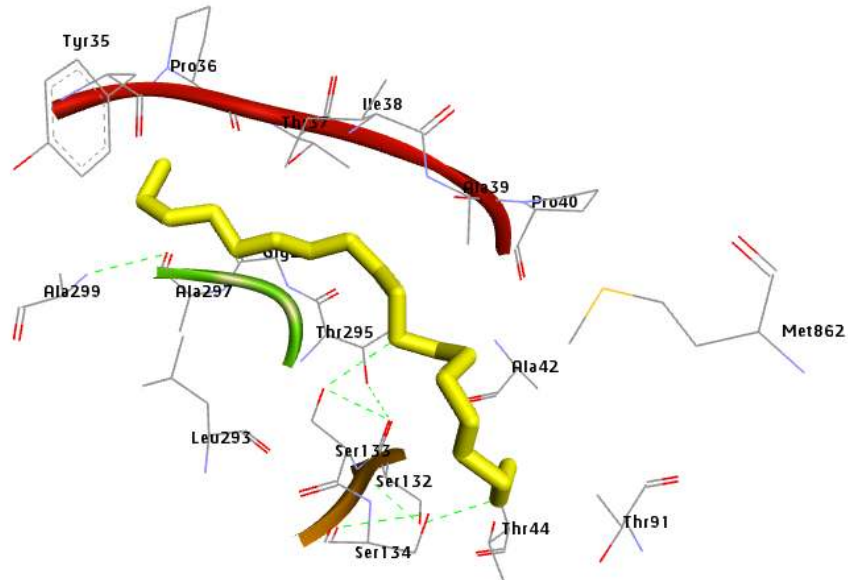
Şekil 4.151 1T9Y proteini nonacosane ligand uyumu 2D görünüm

4.9.5.7 1T9Y ve nonadecane modellemesi

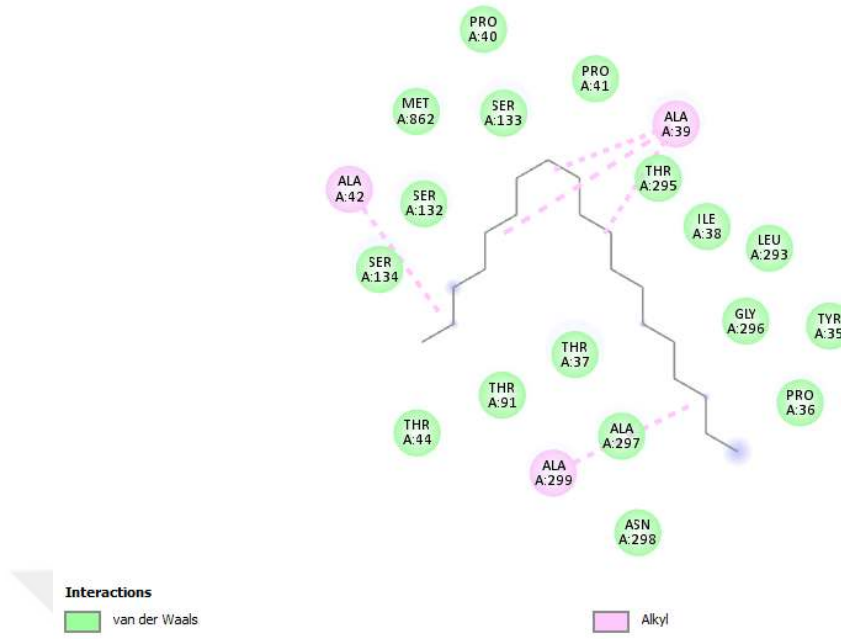


Ligand (Nonadecane; CID 12401; $C_{19}H_{40}$)
Protein: 1T9Y; AcrB

Şekil 4.152 1T9Y proteini nonadecane ligand uyumu

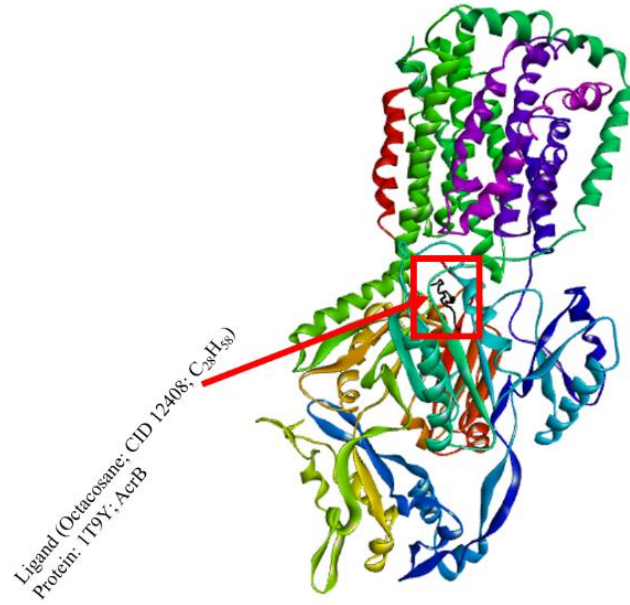


Şekil 4.153 1T9Y proteini nonadecane ligand uyumu 3D görünüm

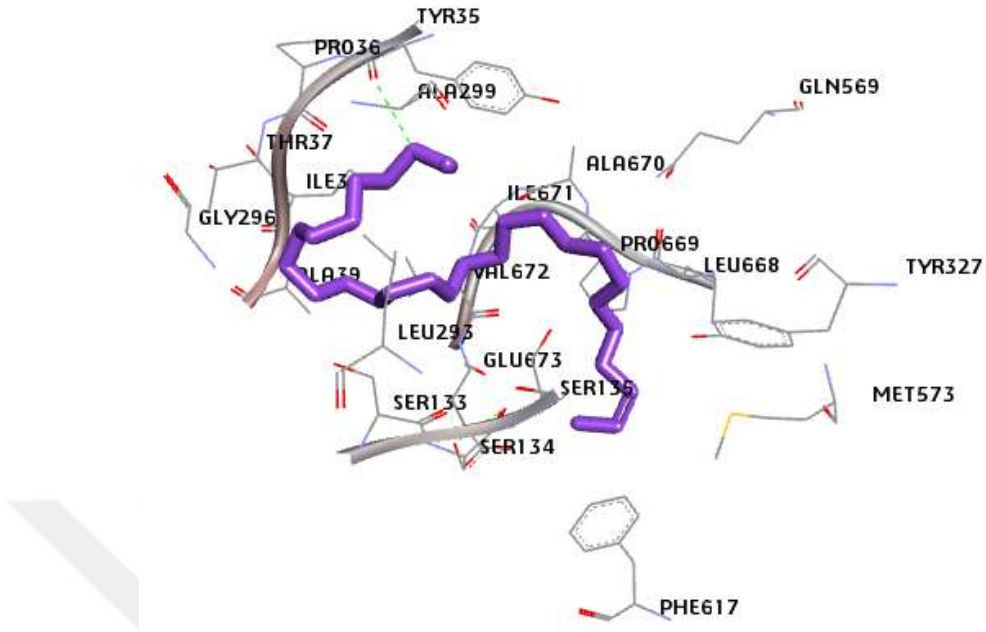


Şekil 4.154 1T9Y proteini nonadecane ligand uyumu 2D görünüm

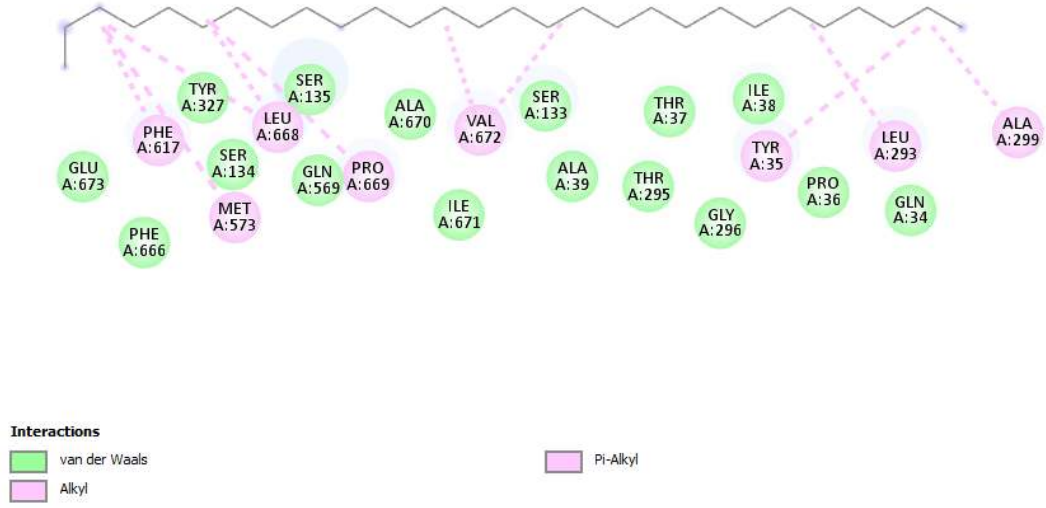
4.9.5.8 1T9Y ve octacosane modellemesi



Şekil 4.155 1T9Y proteini octacosane ligand uyumu

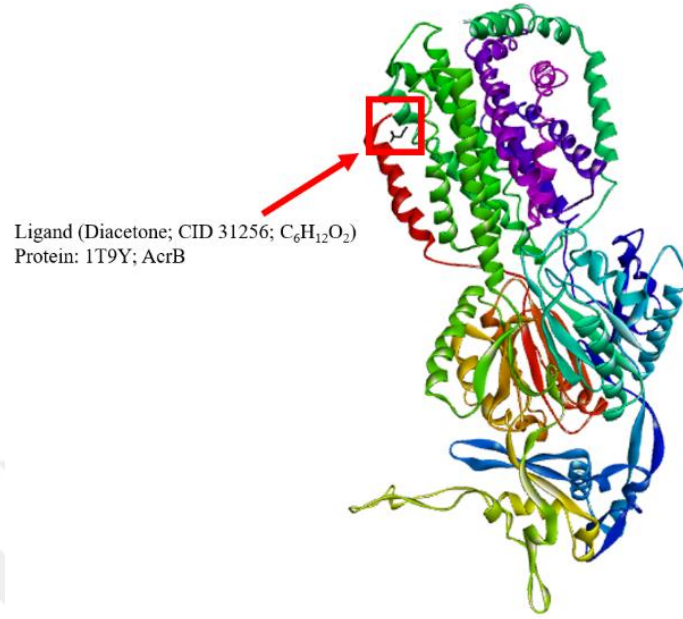


Şekil 4.156 1T9Y proteini octacosane ligand uyumu 3D görünüm

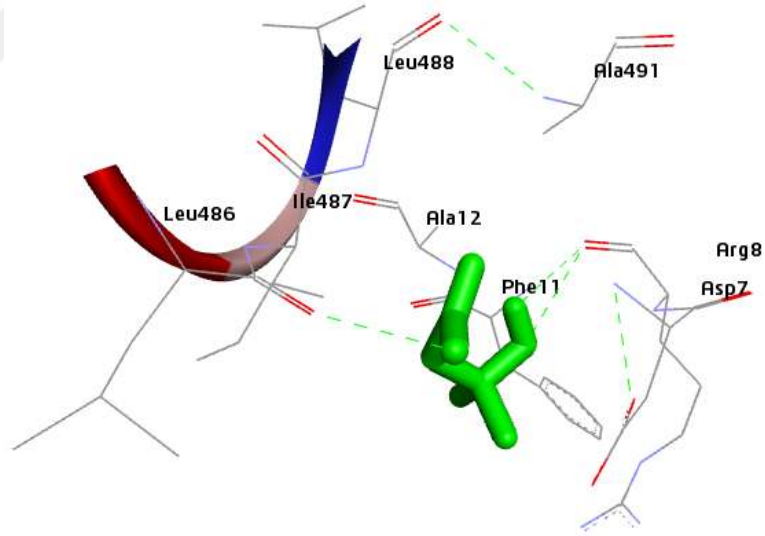


Şekil 4.157 1T9Y proteini octacosane ligand uyumu 2D görünüm

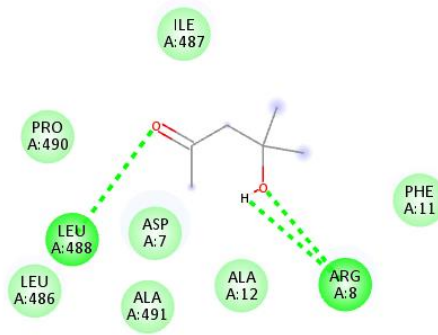
4.9.5.9 1T9Y ve diacetone modellemesi



Şekil 4.158 1T9Y proteini diacetone ligand uyumu



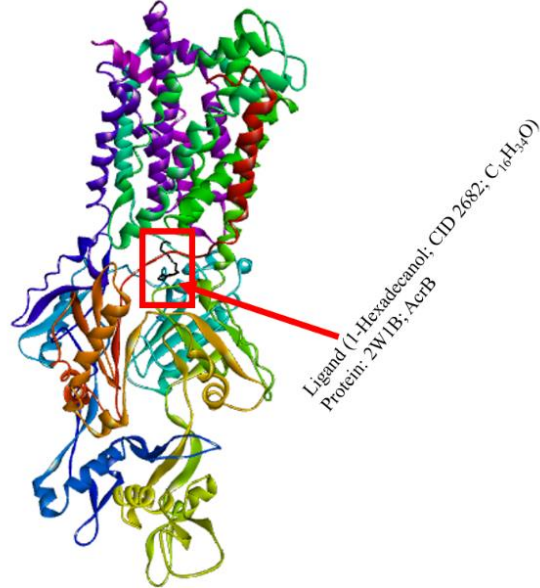
Şekil 4.159 1T9Y proteini diacetone ligand uyumu 3D görünüm



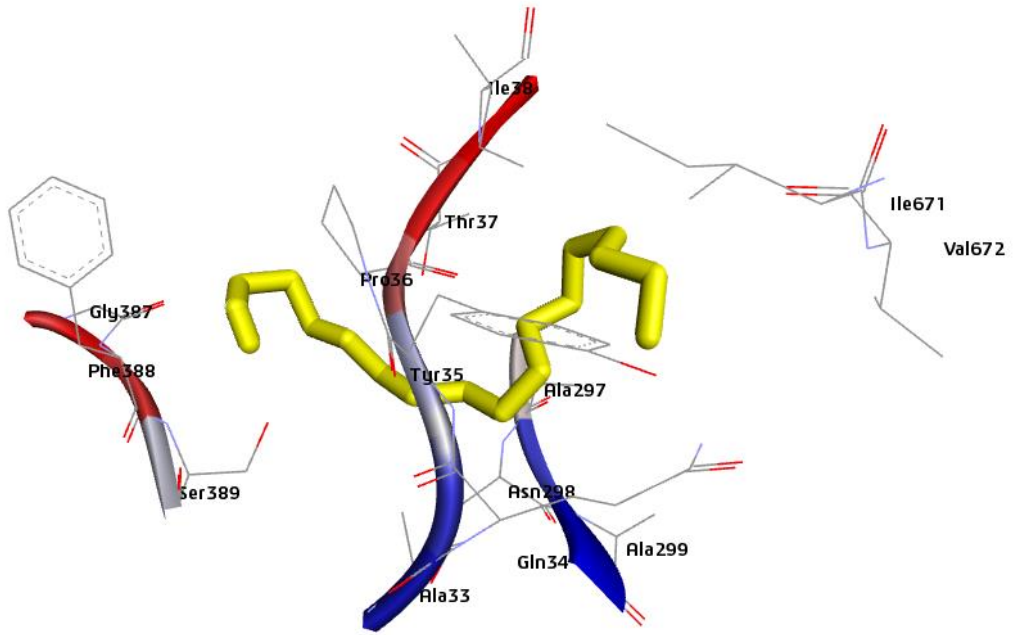
Şekil 4.160 1T9Y proteini diacetone ligand uyumu 2D görünüm

4.9.6 2W1B Proteini ve Ligand (Bileşik) Modellemeleri

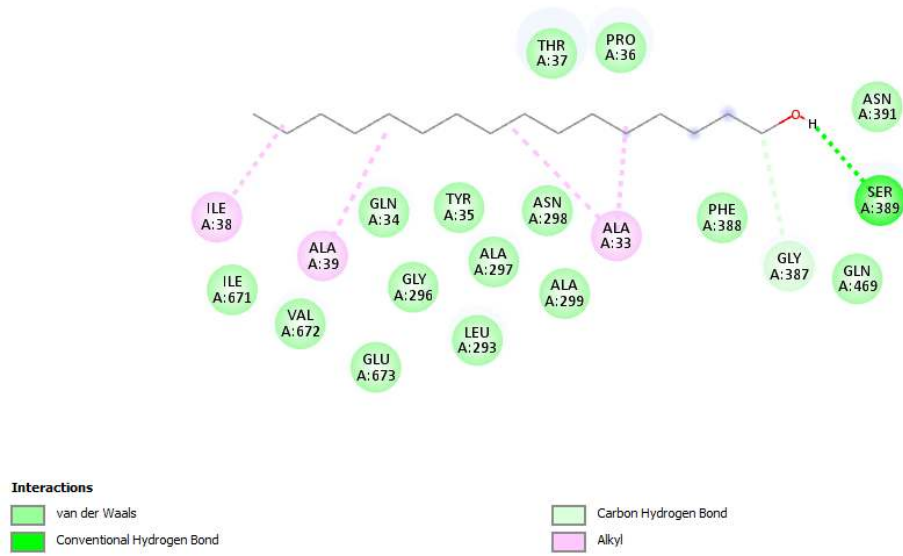
4.9.6.1 2W1B ve 1-hexadecanol modellemesi



Şekil 4.161 2W1B proteini 1-hexadecanol ligand uyumu

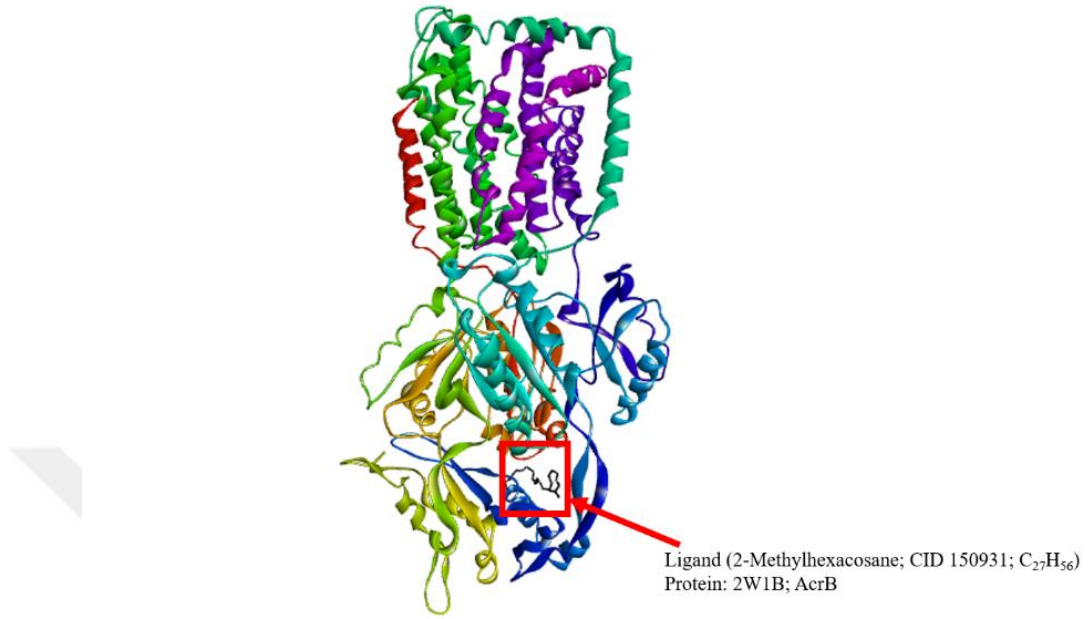


Şekil 4.162 2W1B proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 3D görünüm

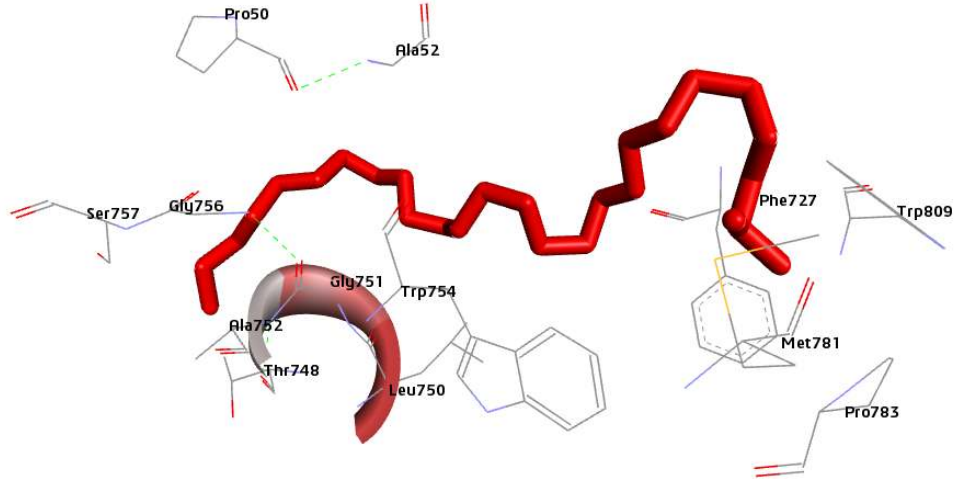


Şekil 4.163 2W1B proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 2D görünüm

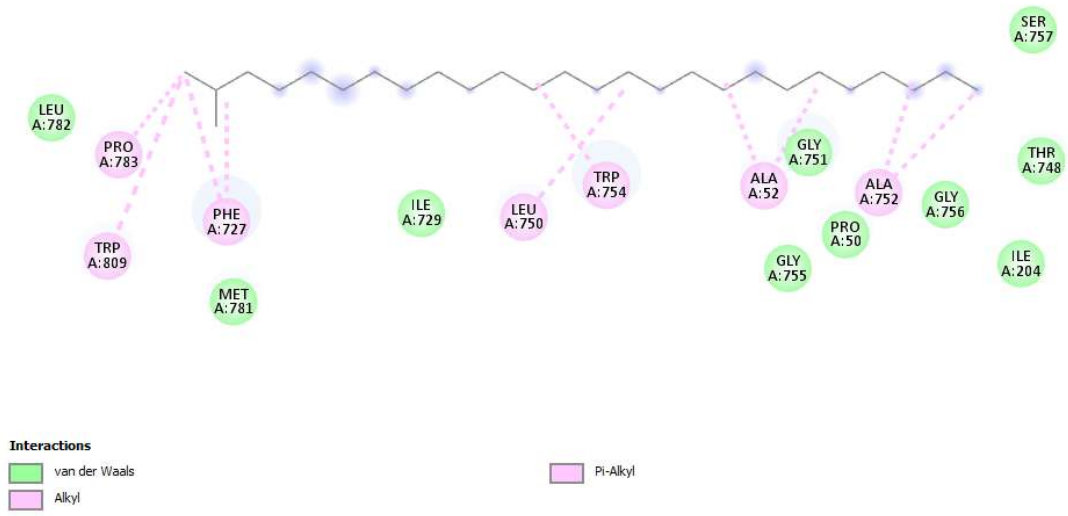
4.9.6.2 2W1B ve 2-methylhexacosane modellemesi



Şekil 4.164 2W1B proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu

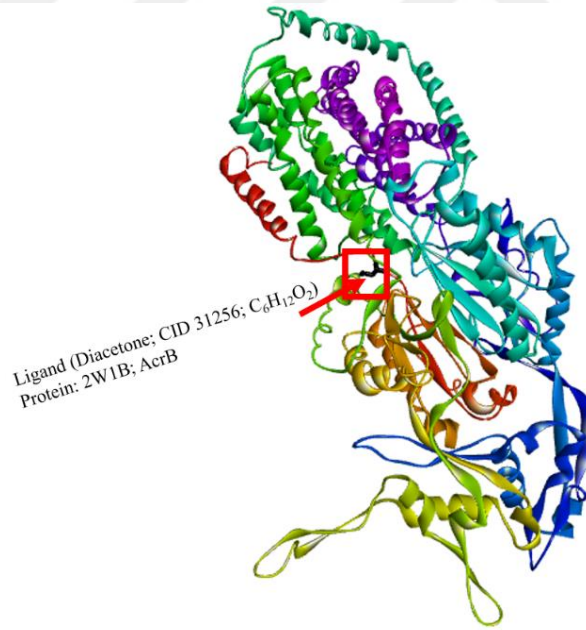


Şekil 4.165 2W1B proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 3D görünüm

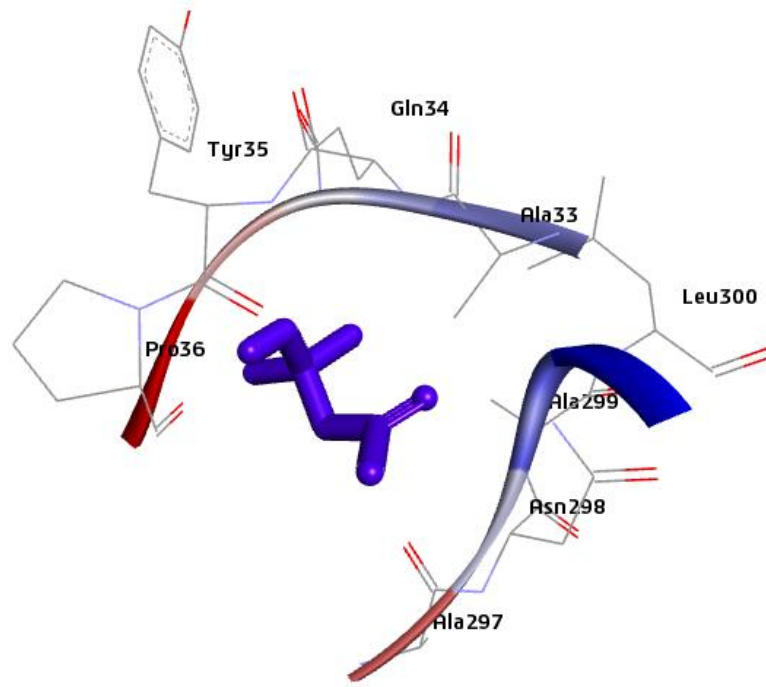


Şekil 4.166 2W1B proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 2D görünüm

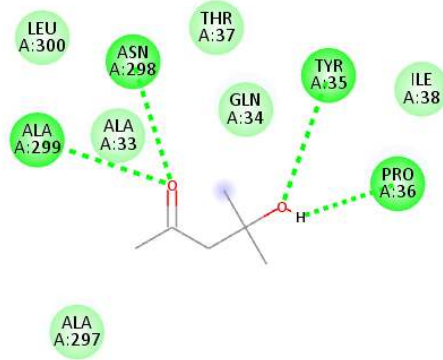
4.9.6.3 2W1B ve dicaetone modellemesi



Şekil 4.167 2W1B proteini diacetone ligand uyumu



Şekil 4.168 2W1B proteini diacetone ligand uyumu 3D görünüm



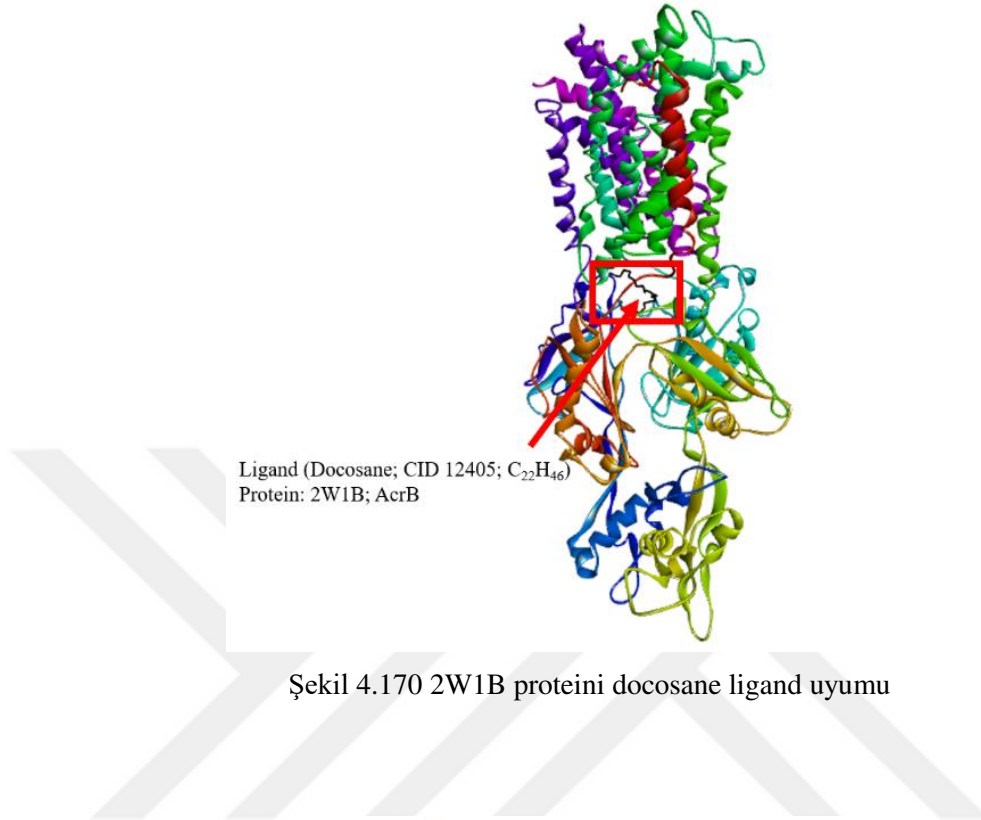
Interactions

van der Waals

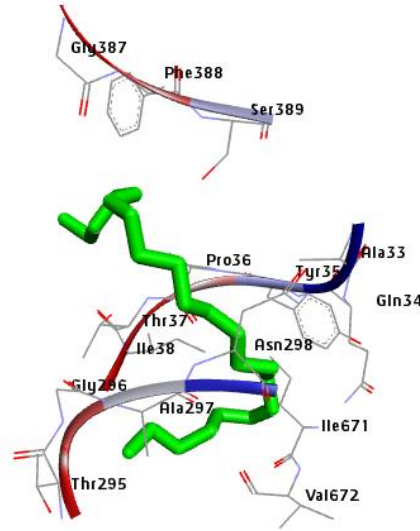
Conventional Hydrogen Bond

Şekil 4.169 2W1B proteini diacetone ligand uyumu 2D görünüm

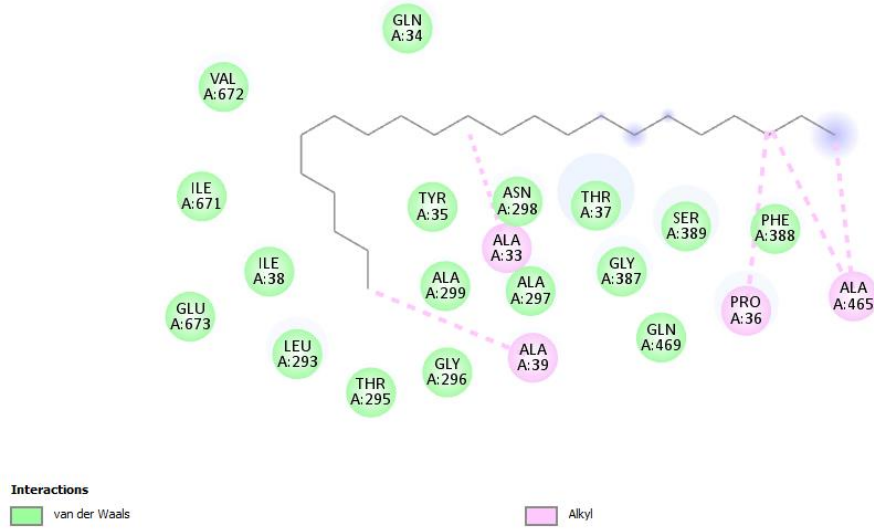
4.9.6.4 2W1B ve docosane modellemesi



Şekil 4.170 2W1B proteini docosane ligand uyumu

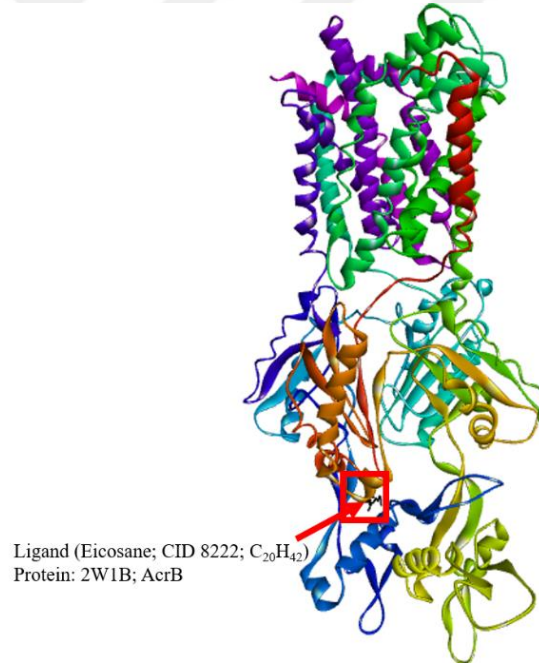


Şekil 4.171 2W1B proteini docosane ligand uyumu 3D görünüm

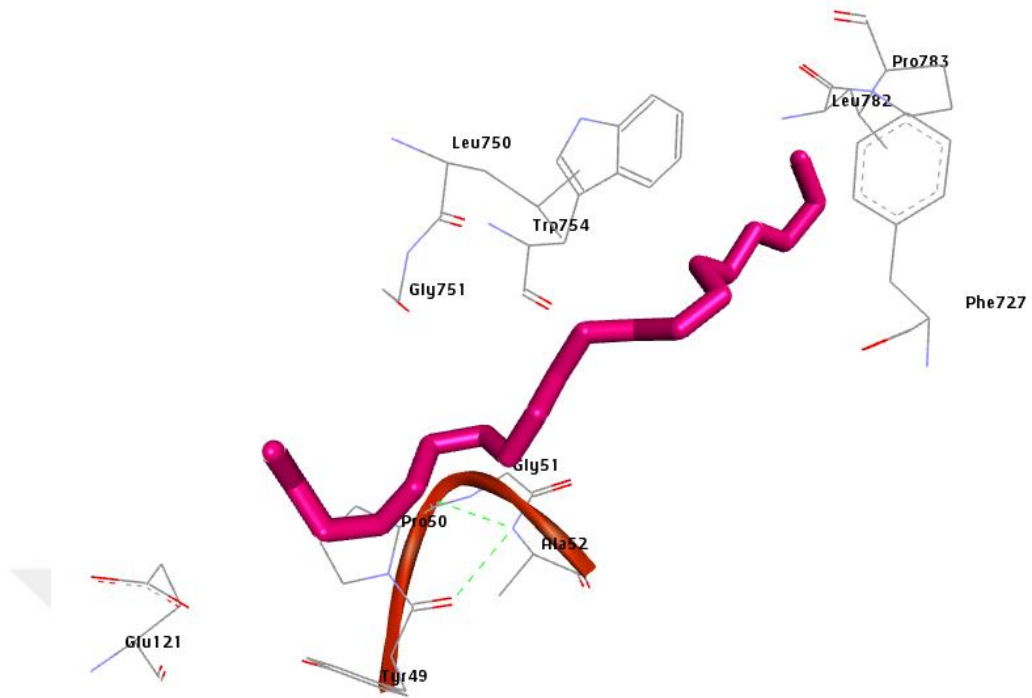


Şekil 4.172 2W1B proteini docosane ligand uyumu 2D görünüm

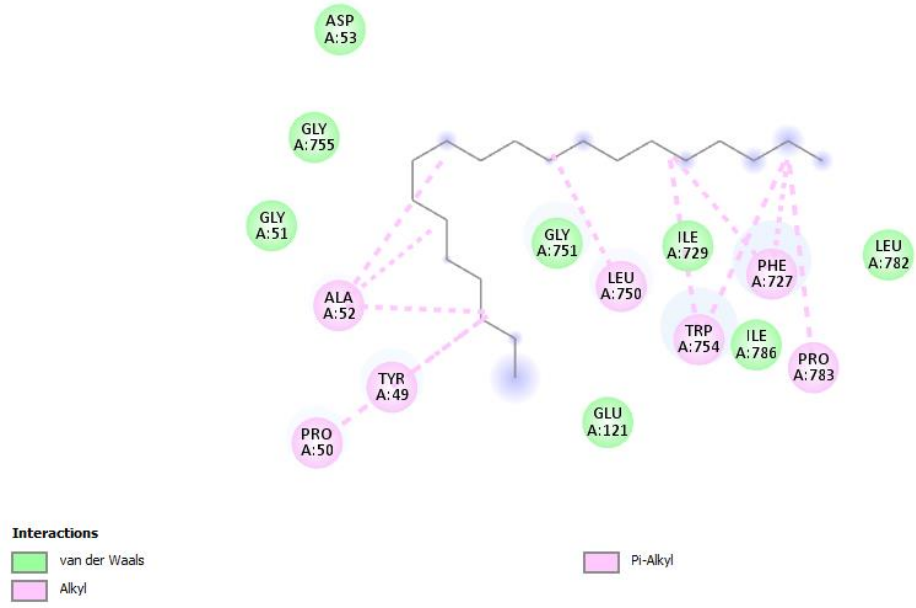
4.9.6.5 2W1B ve eicosane modellemesi



Şekil 4.173 2W1B proteini eicosane ligand uyumu

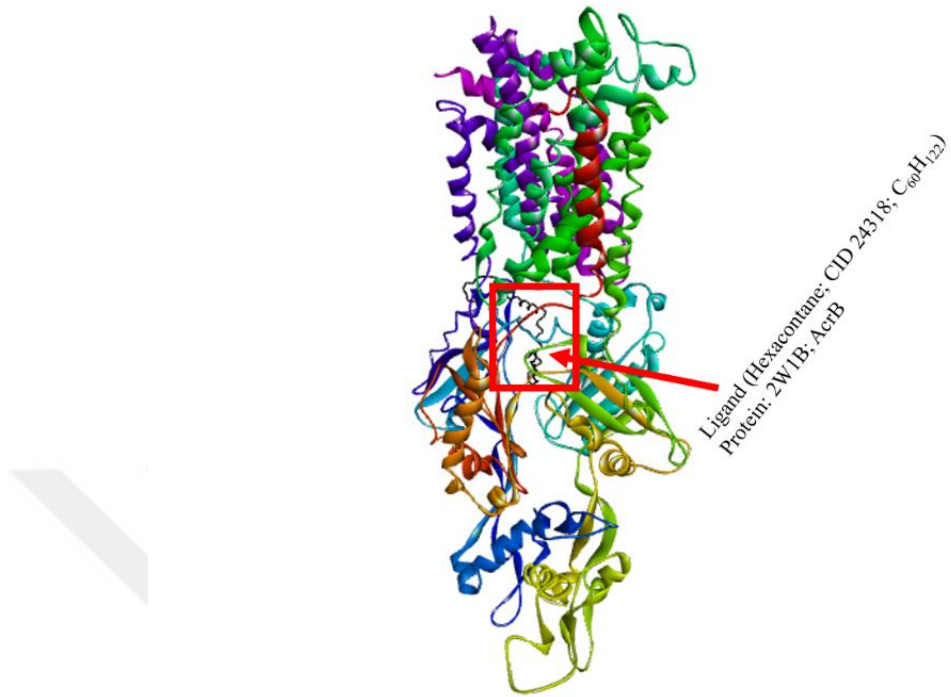


Şekil 4.174 2W1B proteini eicosane ligand uyumu 3D görünüm

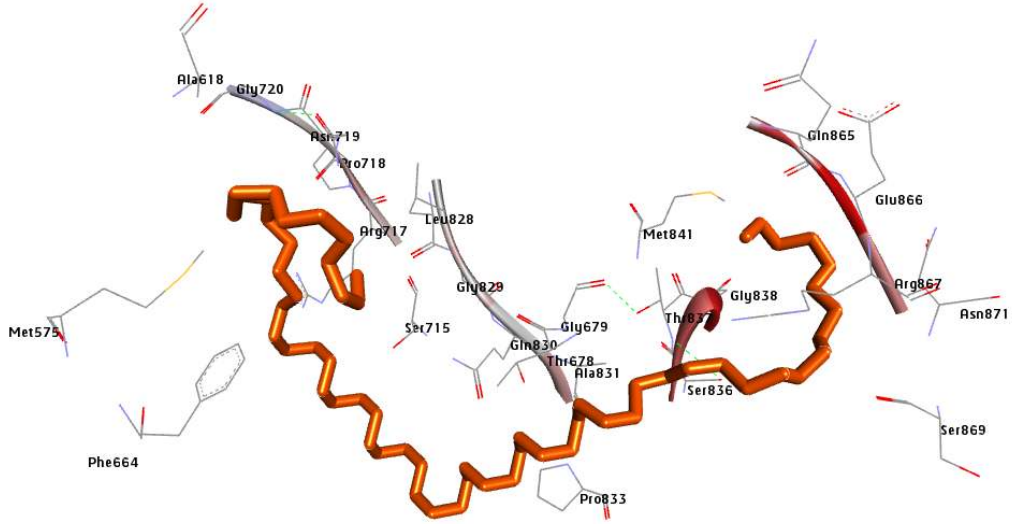


Şekil 4.175 2W1B proteini eicosane ligand uyumu 2D görünüm

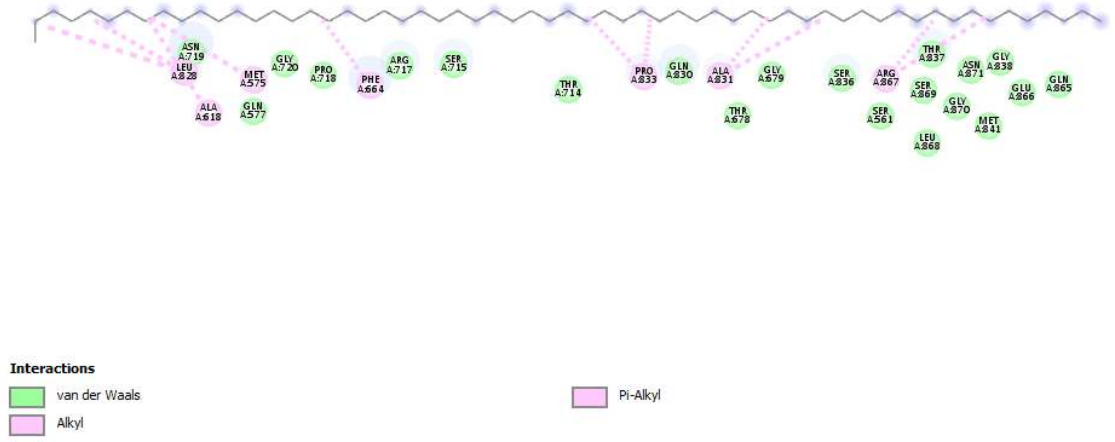
4.9.6.6 2W1B ve hexacontane modellemesi



Şekil 4.176 2W1B proteini hexacontane ligand uyumu

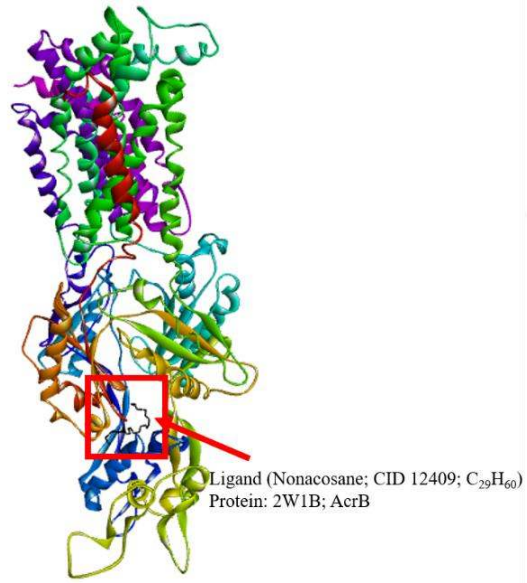


Şekil 4.177 2W1B proteini hexacontane ligand uyumu 3D görünüm

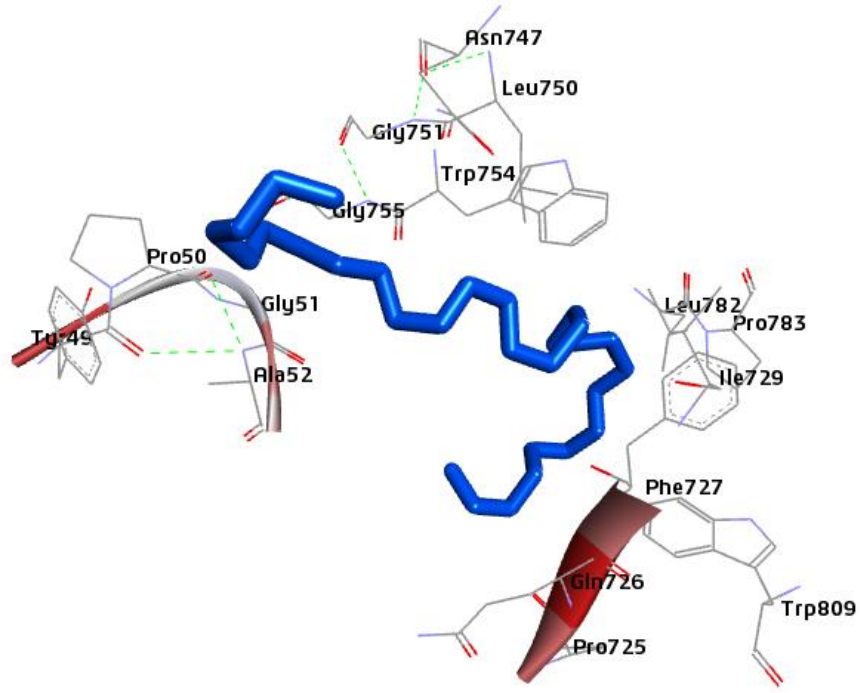


Şekil 4.178 2W1B proteini hexacosane ligand uyumu 2D görünüm

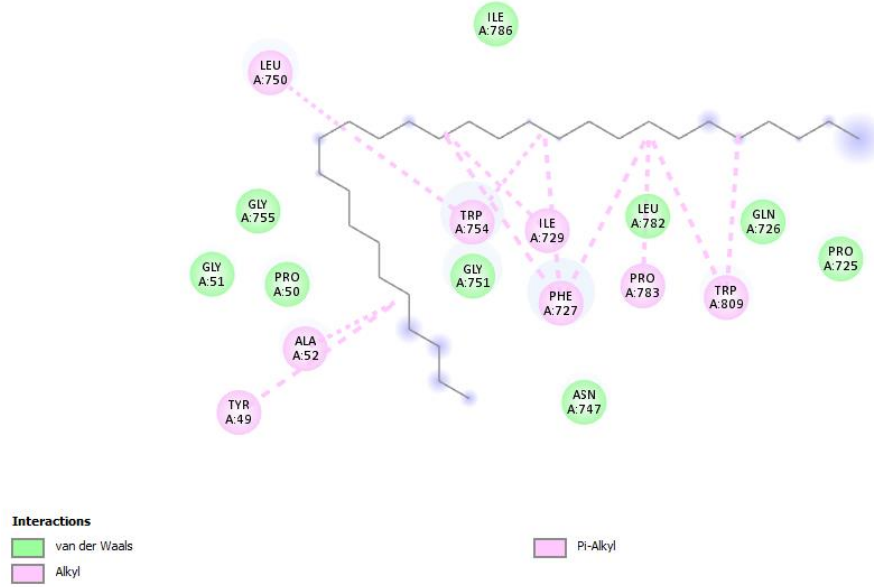
4.9.6.7 2W1B ve nonacosane modellemesi



Şekil 4.179 2W1B proteini nonacosane ligand uyumu

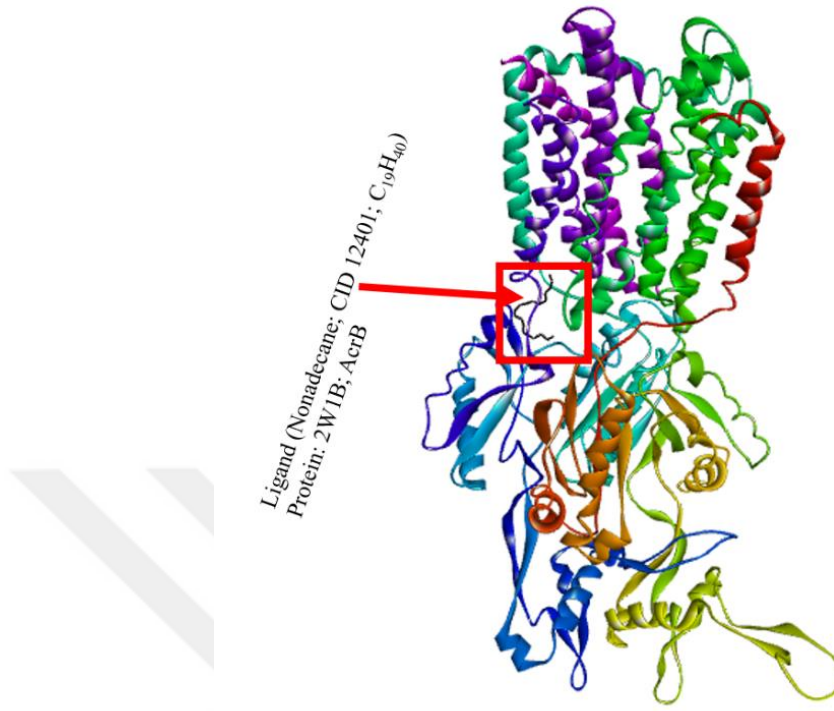


Şekil 4.180 2W1B proteini nonacosane ligand uyumu 3D görünüm

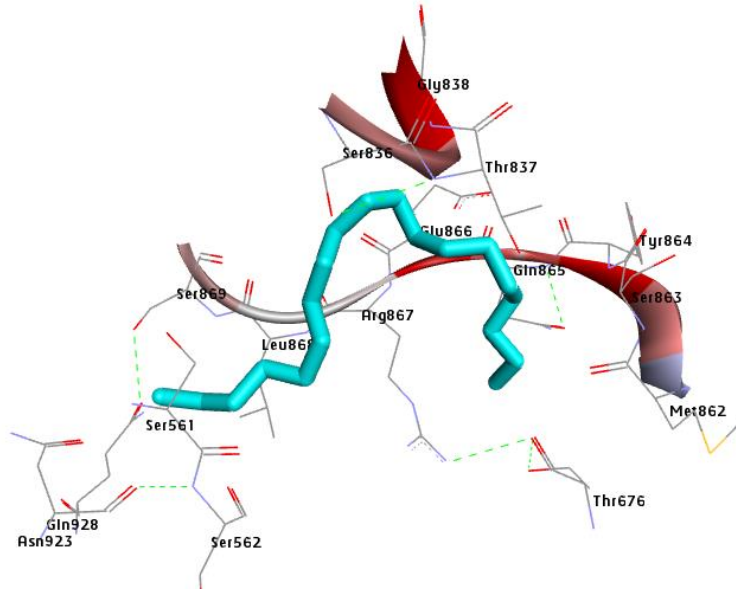


Şekil 4.181 2W1B proteini nonacosane ligand uyumu 2D görünüm

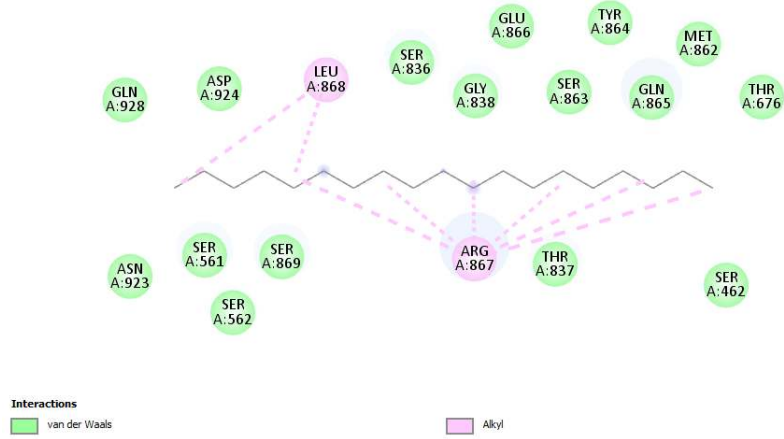
4.9.6.8 2W1B ve nonadecane modellemesi



Şekil 4.182 2W1B proteini nonadecane ligand uyumu

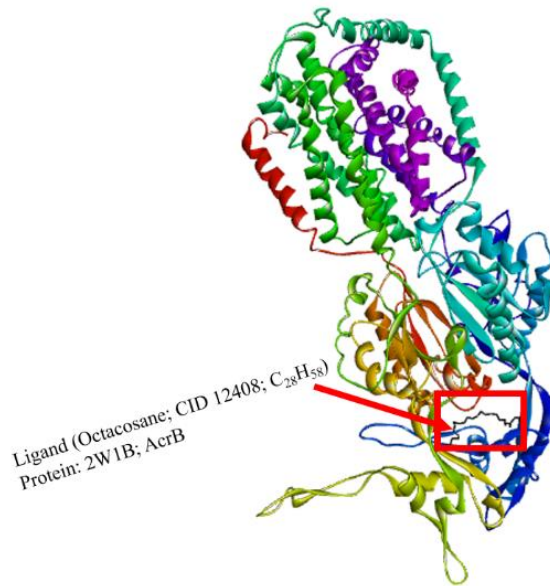


Şekil 4.183 2W1B proteini nonadecane ligand uyumu 3D görünüm

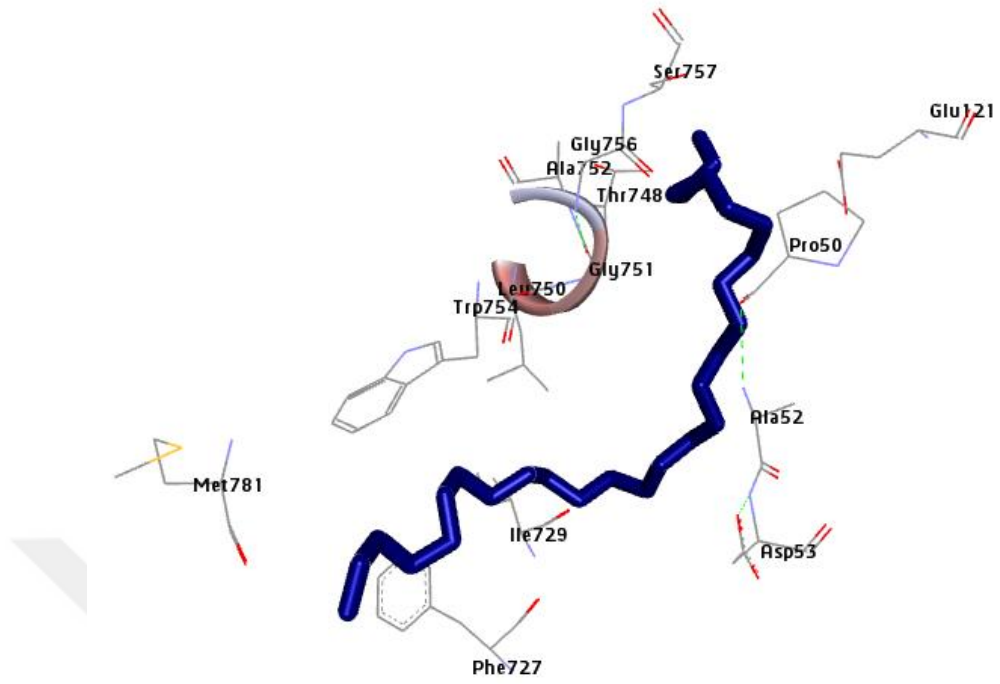


Şekil 4.184 2W1B proteini nonadecane ligand uyumu 2D görünüm

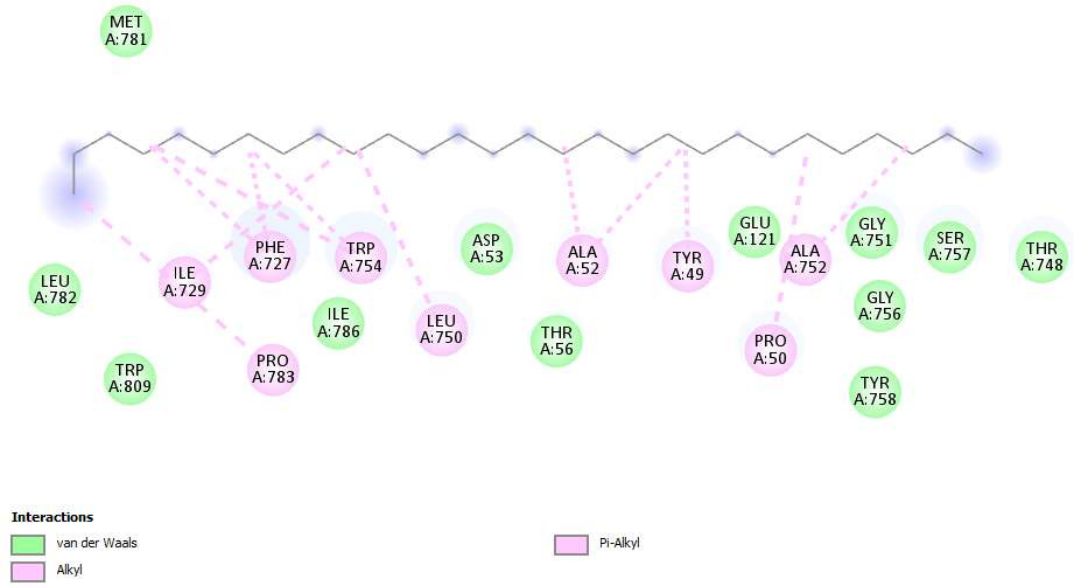
4.9.6.9 2W1B ve octacosane modellemesi



Şekil 4.185 2W1B proteini octacosane ligand uyumu



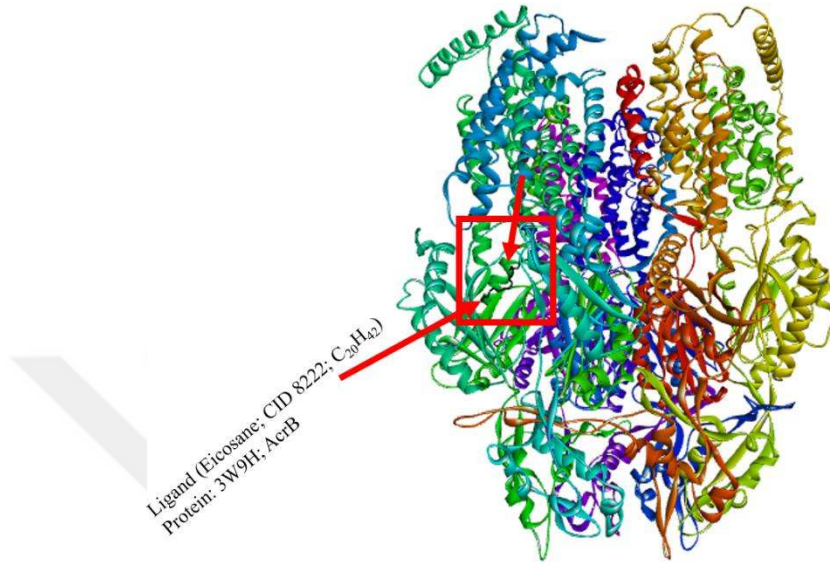
Şekil 4.186 2W1B proteini octacosane ligand uyumu 3D görünüm



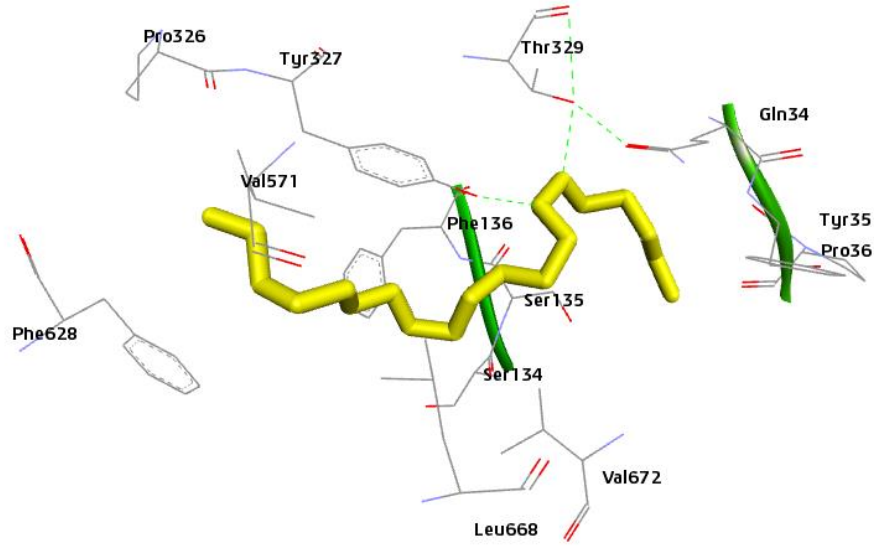
Şekil 4.187 2W1B proteini octacosane ligand uyumu 2D görünüm

4.9.7 3W9H Proteini ve Ligand (Bileşik) Modellemeleri

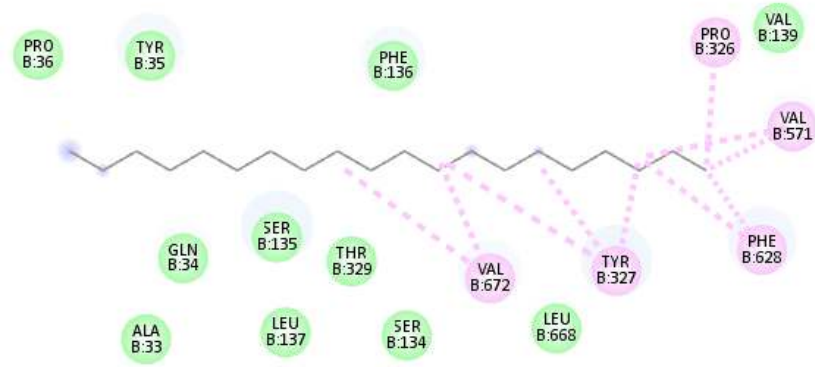
4.9.7.1 3W9H ve eicosane modellemesi



Şekil 4.188 3W9H proteini eicosane ligand uyumu



Şekil 4.189 3W9H proteini eicosane ligand uyumu 3D görünüm



Interactions

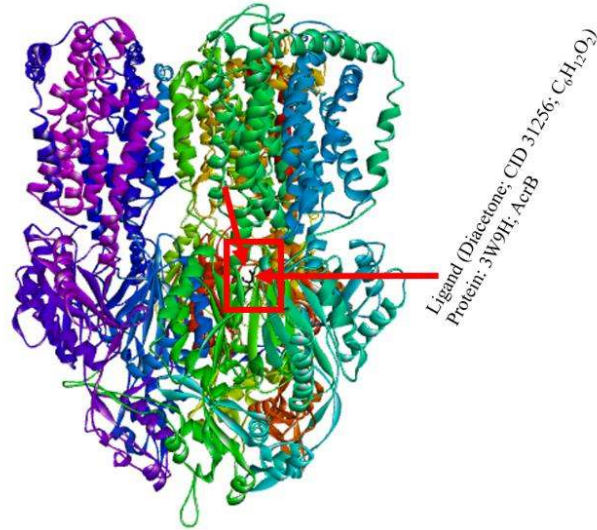
van der Waals

Alkyl

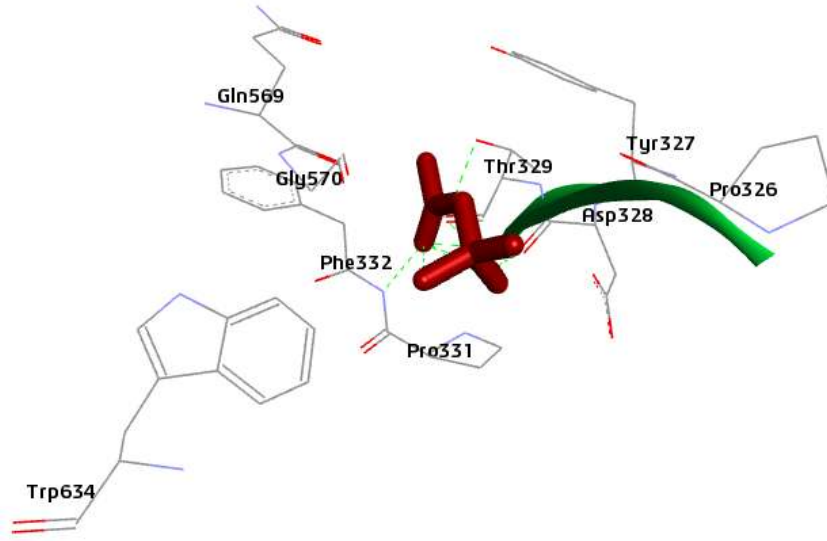
Pi-Alkyl

Şekil 4.190 3W9H proteini eicosane ligand uyumu 2D görünüm

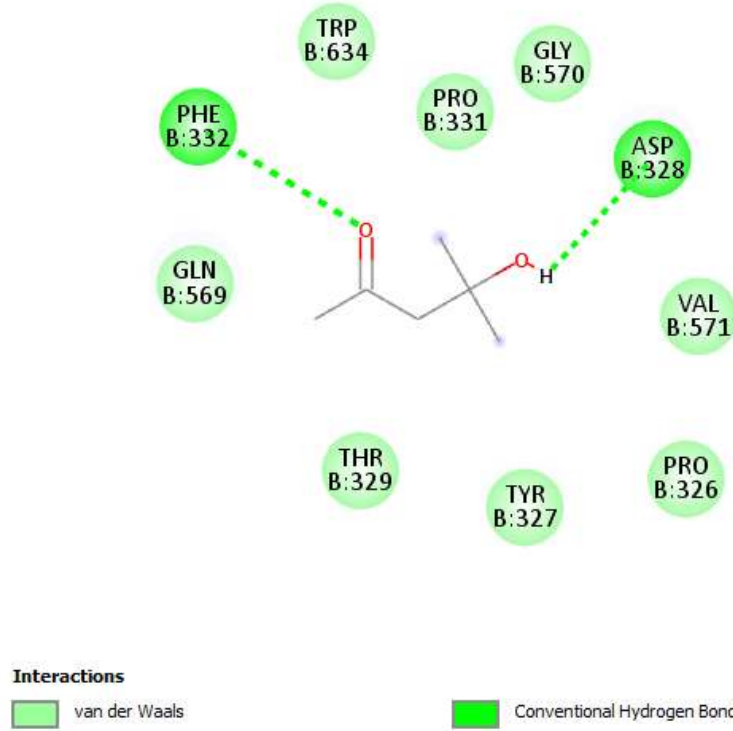
4.9.7.2 3W9H ve dicaetone modellemesi



ekil 4.191 3W9H proteini diacetone ligand uyumu

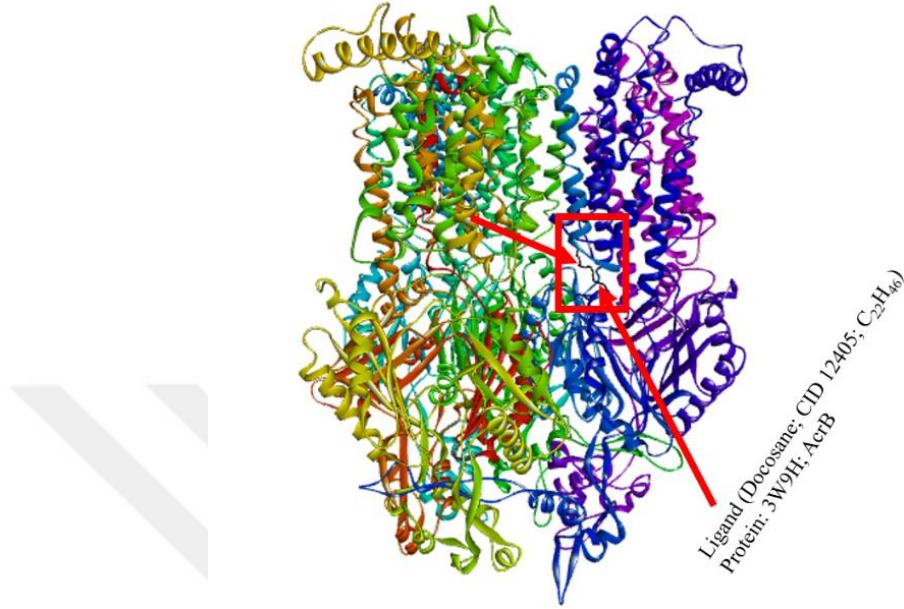


Şekil 4.192 3W9H proteini diacetone ligand uyumu 3D görünüm

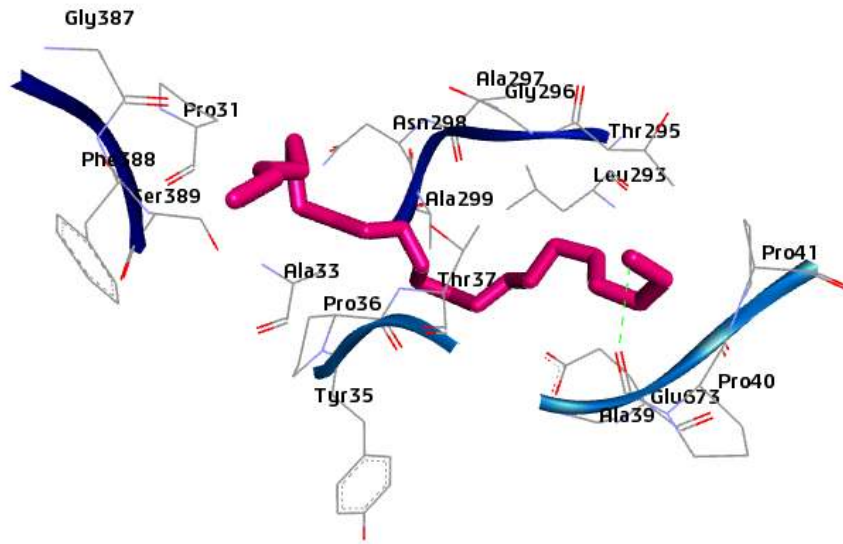


Şekil 4.193 3W9H proteini diacetone ligand uyumu 2D görünüm

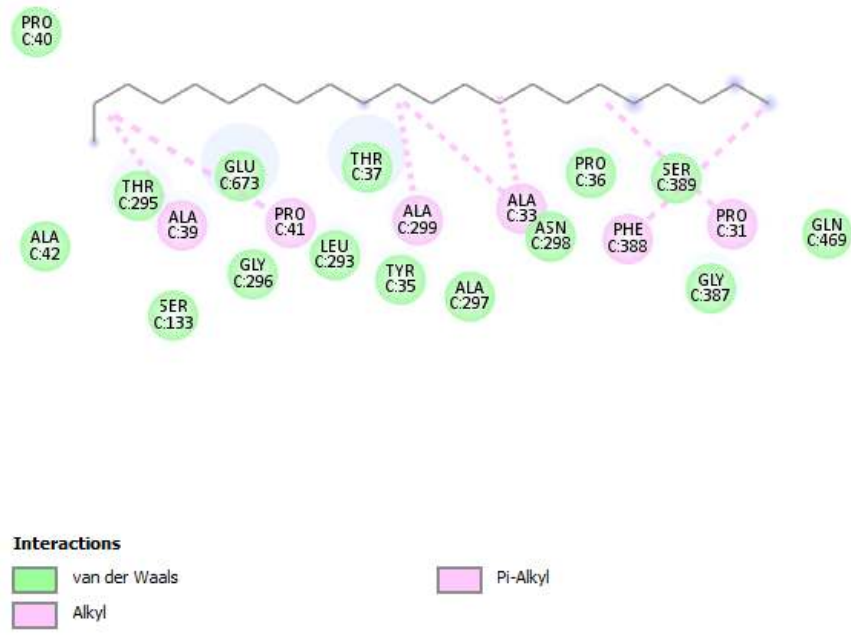
4.9.7.3 3W9H ve docosane modellemesi



Şekil 4.194 3W9H proteini docosane ligand uyumu

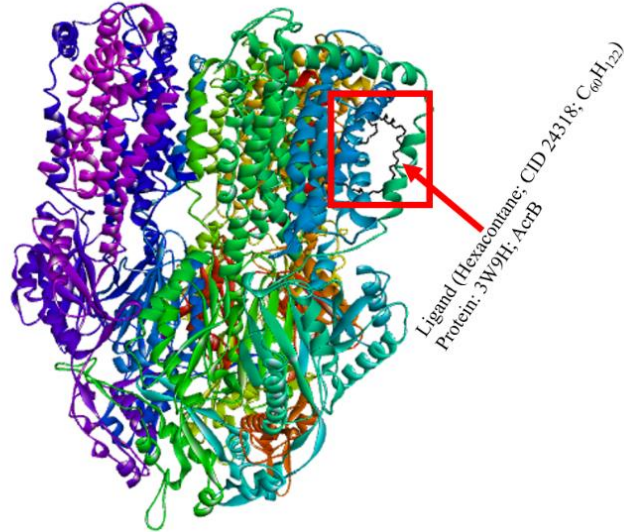


Şekil 4.195 3W9H proteini docosane ligand uyumu 3D görünüm

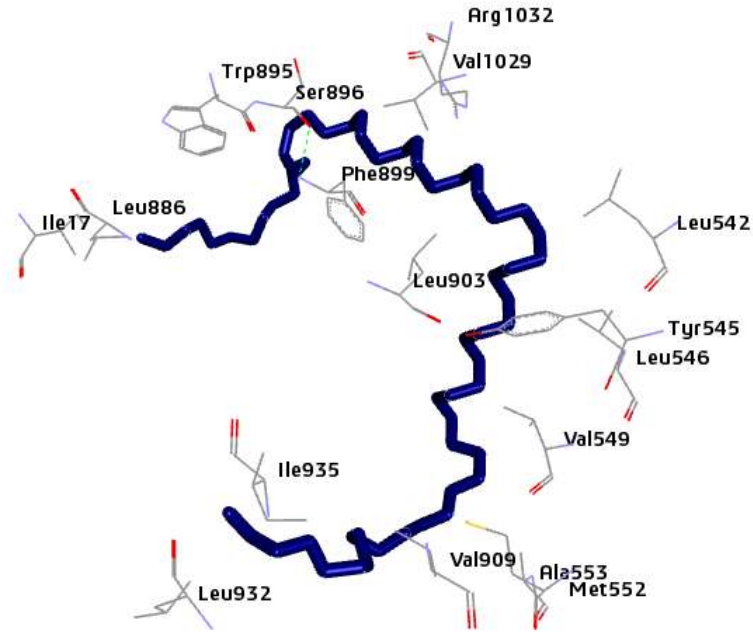


Şekil 4.196 3W9H proteini docosane ligand uyumu 2D görünüm

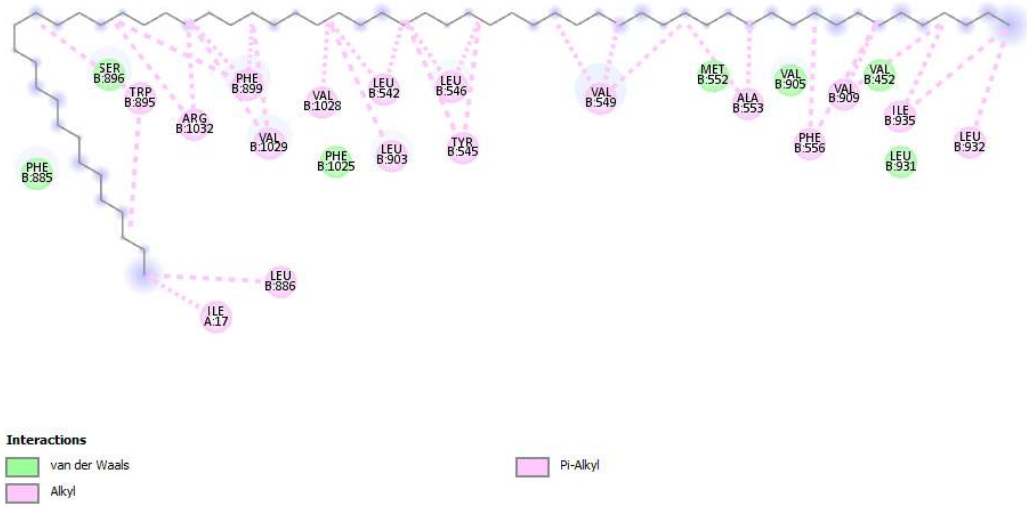
4.9.7.4 3W9H ve hexacontane modellemesi



Şekil 4.197 3W9H proteini hexacontane ligand uyumu

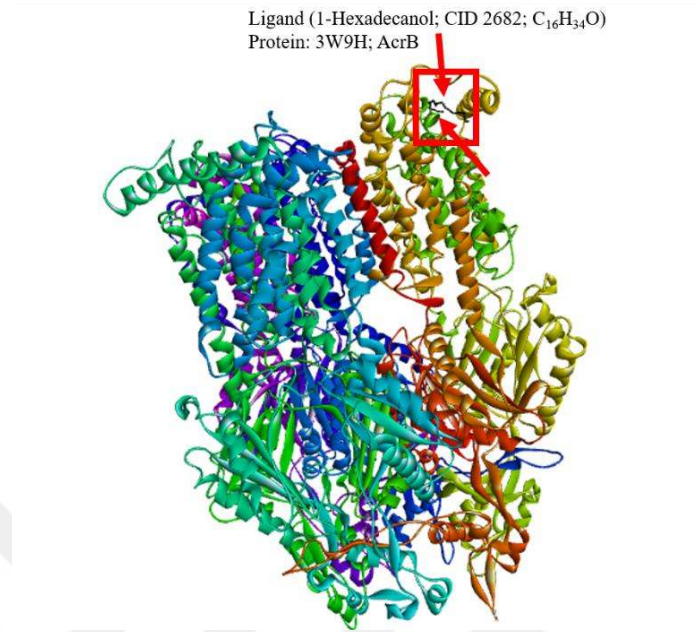


Şekil 4.198 3W9H proteini hexacontane ligand uyumu 3D görünüm

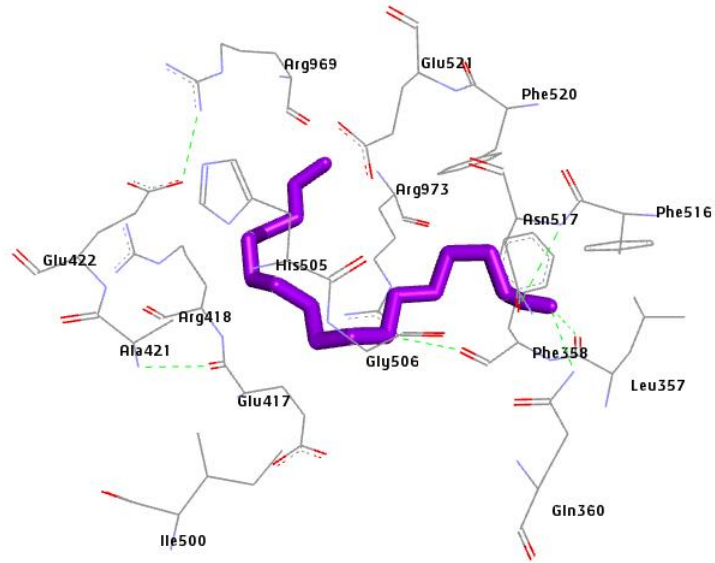


Şekil 4.199 3W9H proteini hexacontane ligand uyumu 2D görünüm

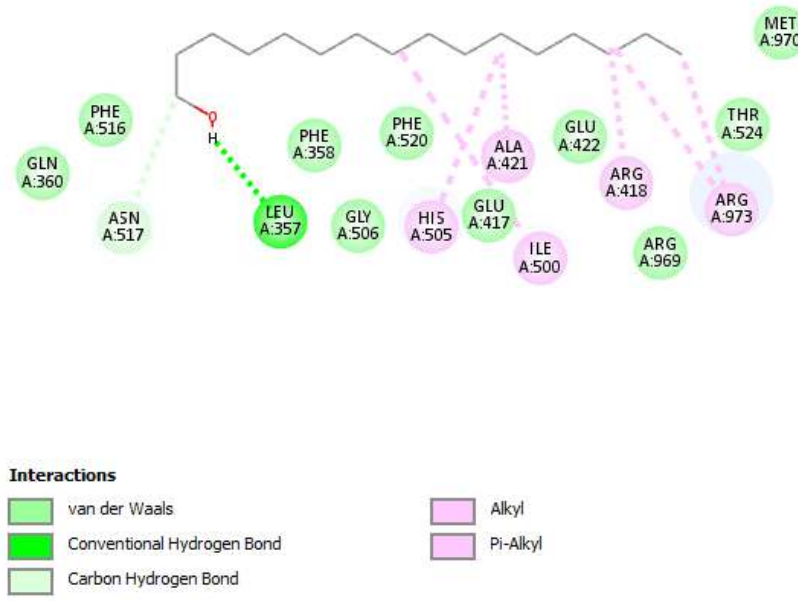
4.9.7.5 3W9H ve 1-hexadecanol modellemesi



Şekil 4.200 3W9H proteini 1-hexadecanol ligand uyumu

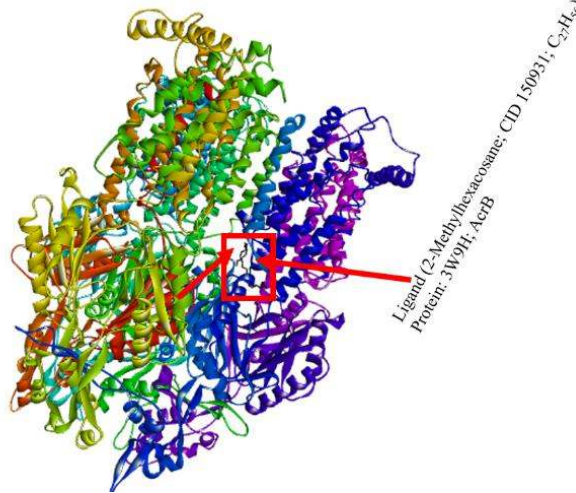


Şekil 4.201 3W9H proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 3D görünüm

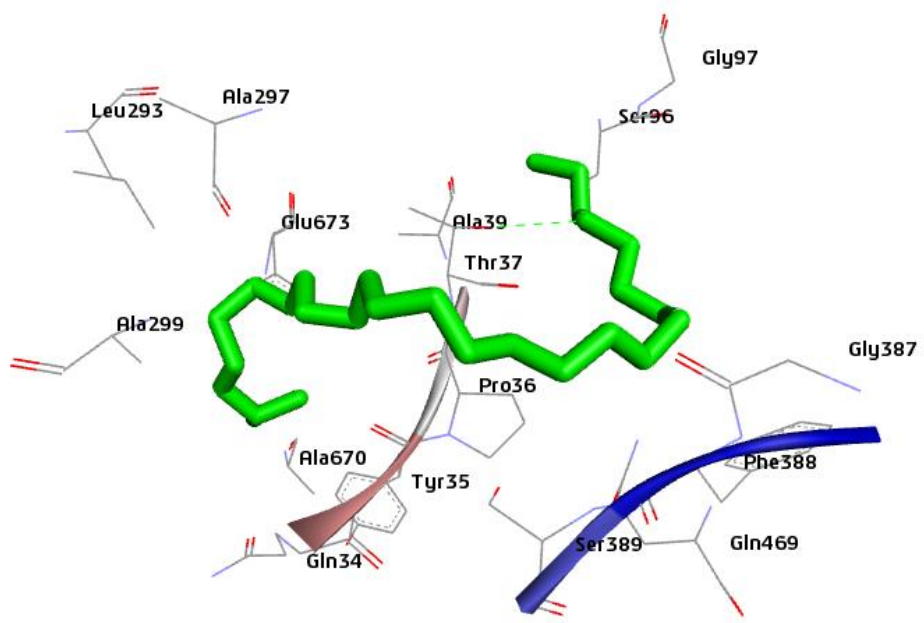


Şekil 4.202 3W9H proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 2D görünüm

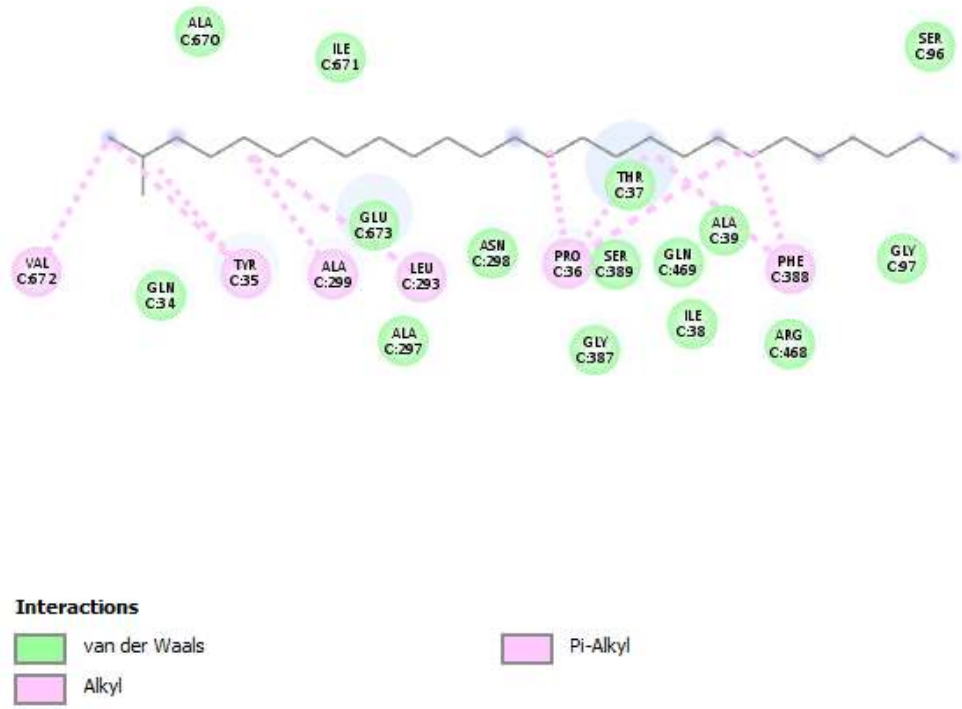
4.9.7.6 3W9H ve 2-methylhexacosane modellemesi



Şekil 4.203 3W9H proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu

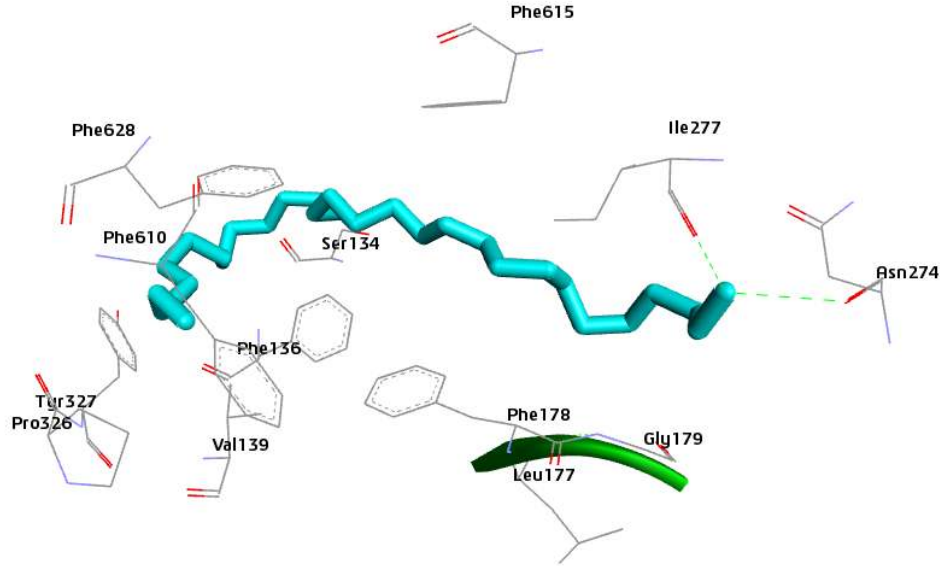
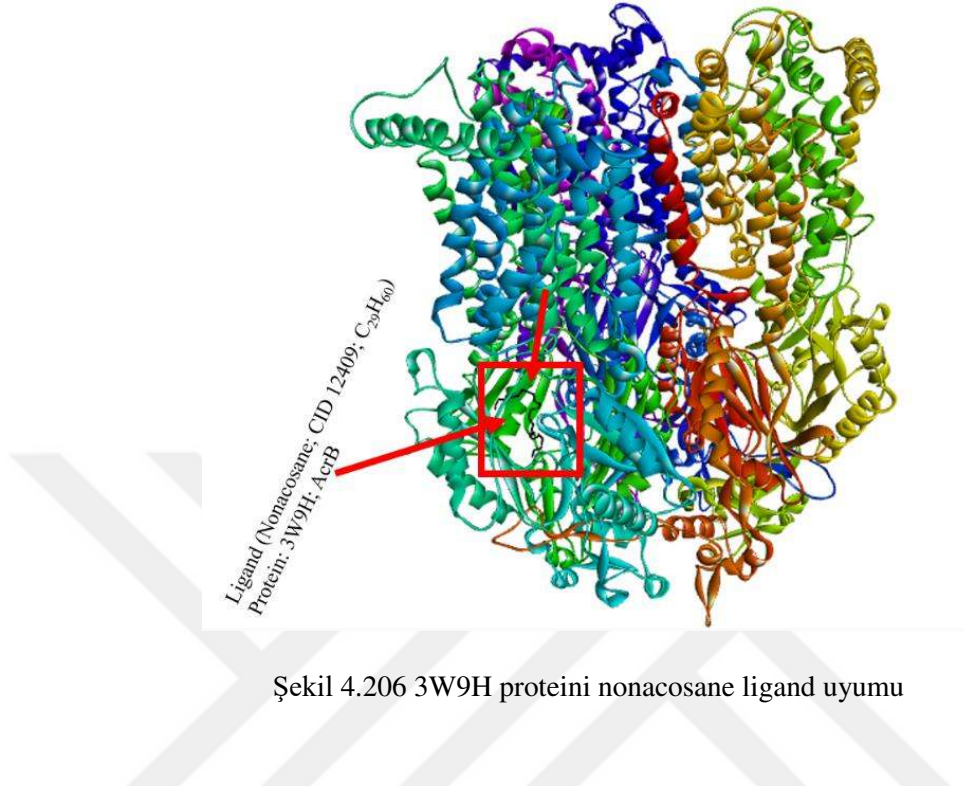


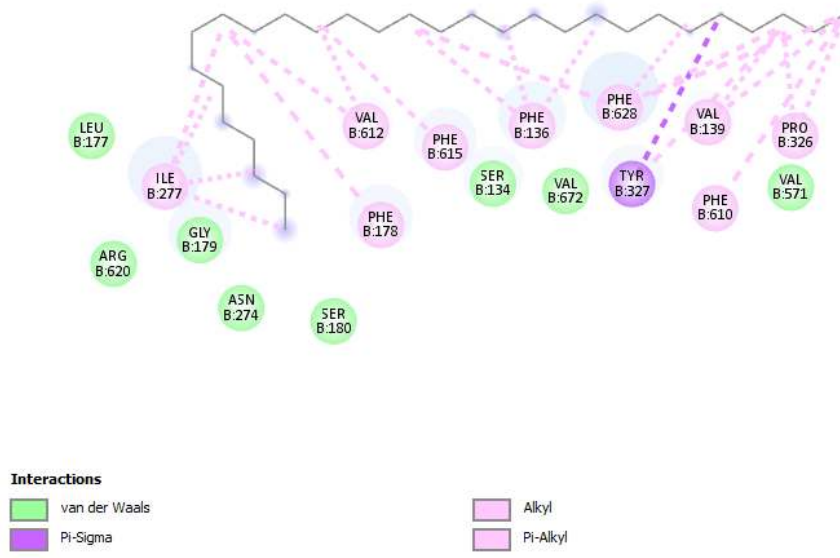
Şekil 4.204 3W9H proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 3D görünüm



Şekil 4.205 3W9H proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 2D görünüm

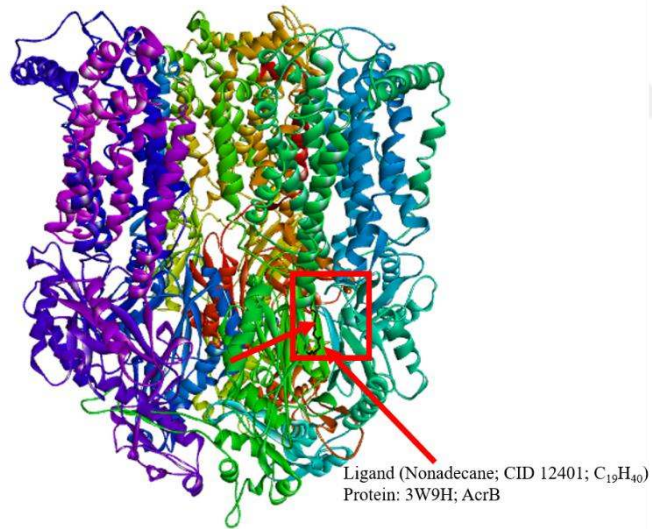
4.9.7.7 3W9H ve nonacosane modellemesi



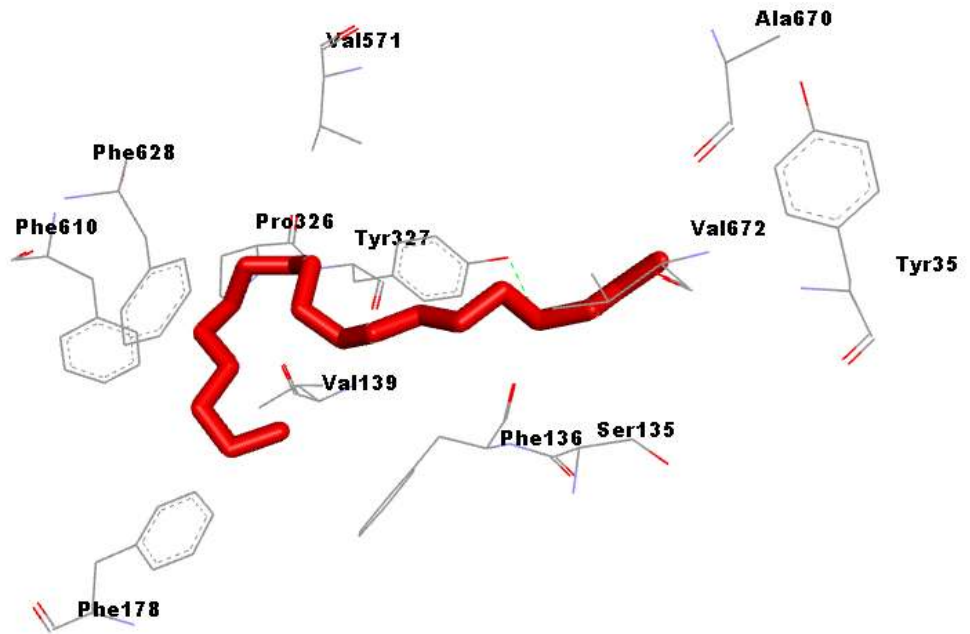


Şekil 4.208 3W9H proteini nonacosane ligand uyumu 2D görünüm

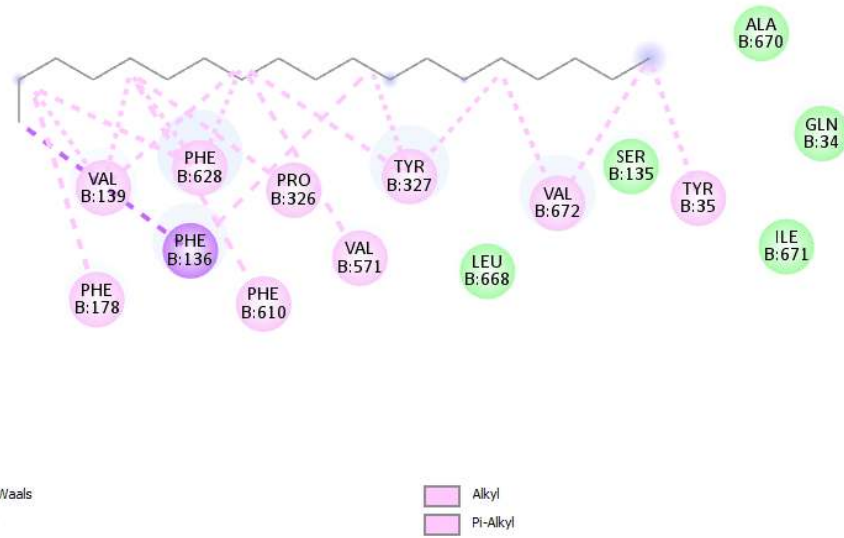
4.9.7.8 3W9H ve nonadecane modellemesi



Şekil 4.209 3W9H proteini nonadecane ligand uyumu

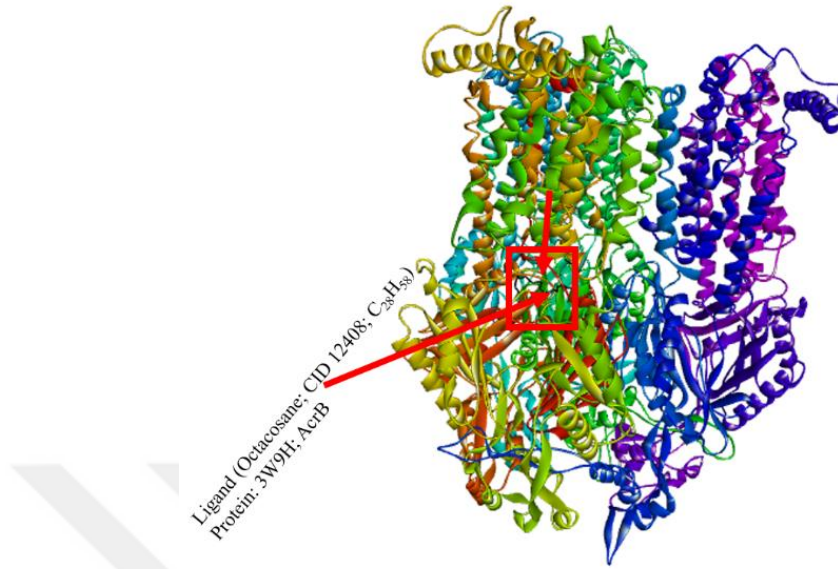


Şekil 4.210 3W9H proteini nonadecane ligand uyumu 3D görünüm

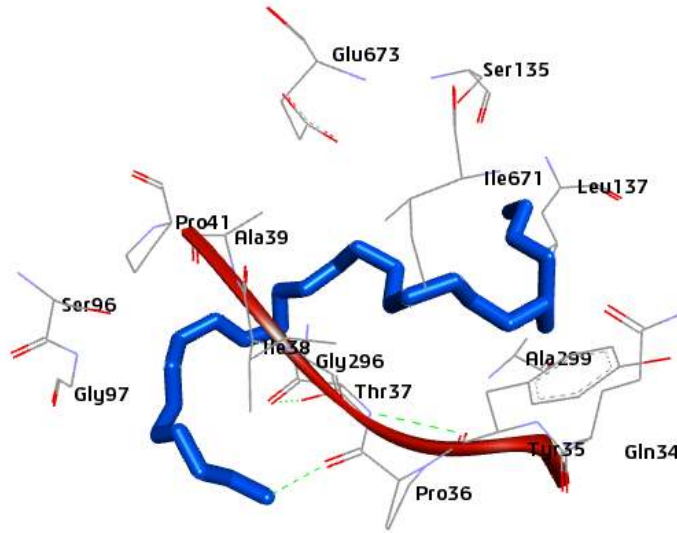


Şekil 4.211 3W9H proteini nonadecane ligand uyumu 2D görünüm

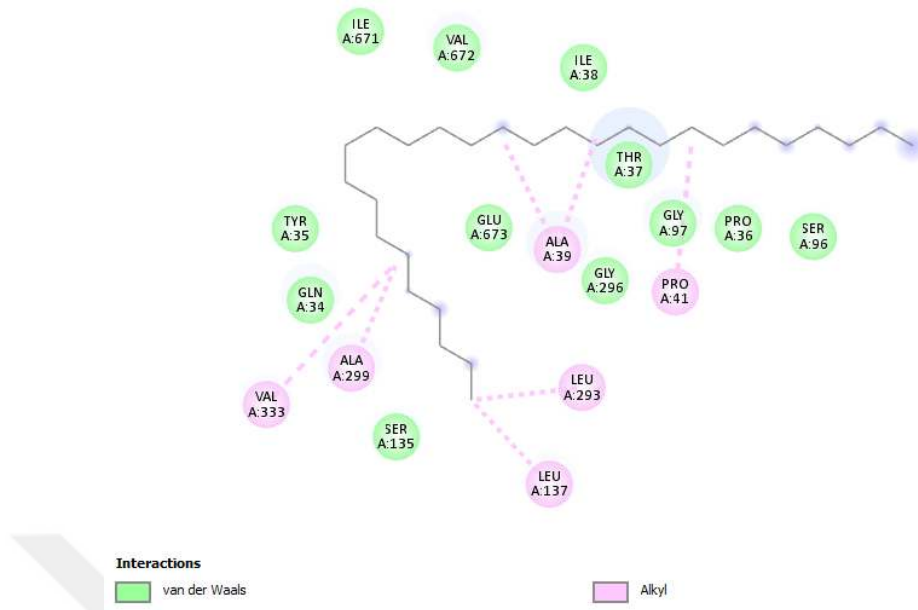
4.9.7.9 3W9H ve octacosane modellemesi



Şekil 4.212 3W9H proteini octacosane ligand uyumu



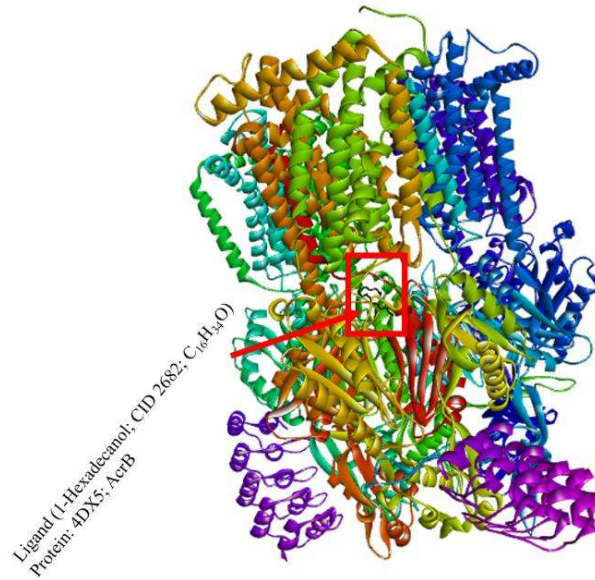
Şekil 4.213 3W9H proteini octacosane ligand uyumu 3D görünüm



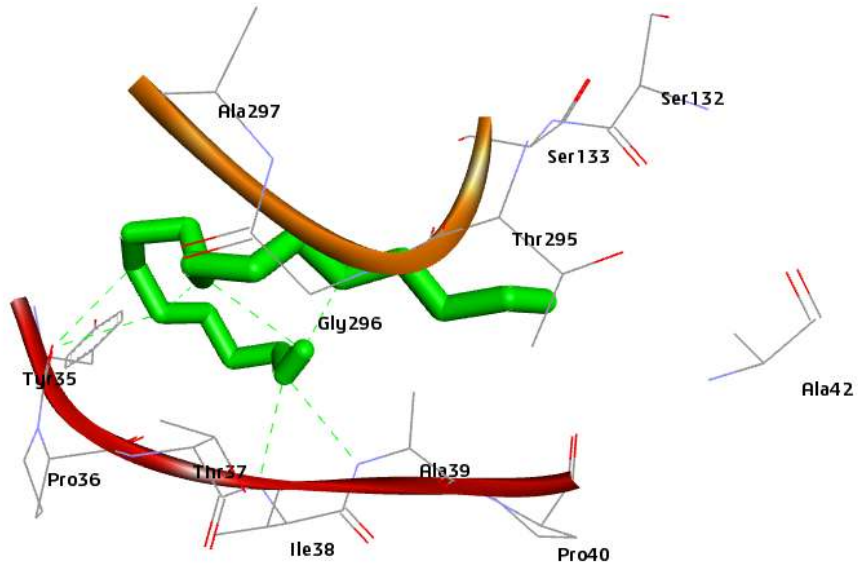
Şekil 4.214 3W9H proteini octacosane ligand uyumu 2D görünüm

4.9.8 4DX5 Proteini ve Ligand (Bileşik) Modellemeleri

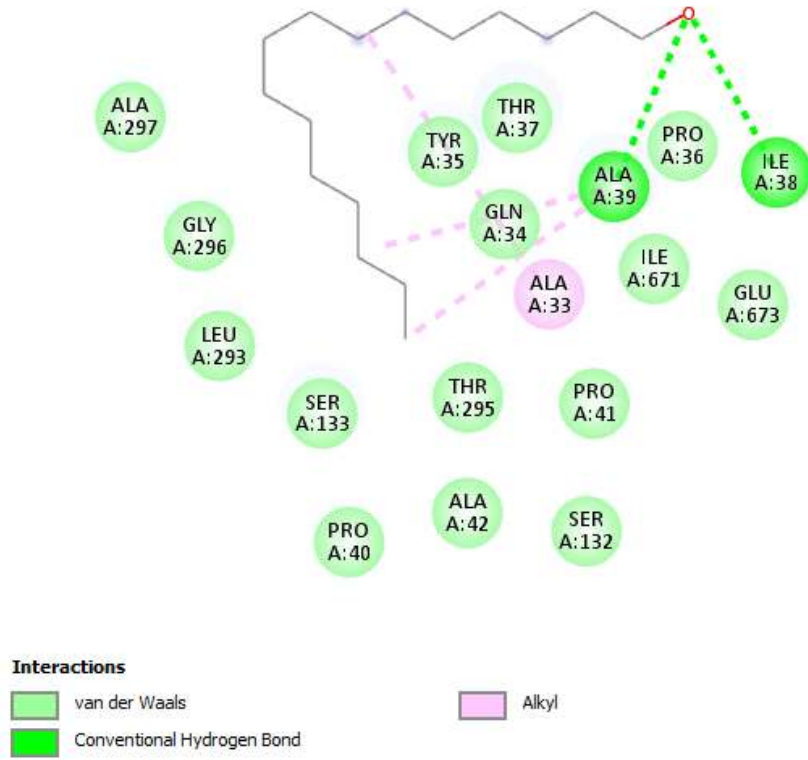
4.9.8.1 4DX5 ve 1-hexadecanol modellemesi



Şekil 4.215 4DX5 proteini 1-hexadecanol ligand uyumu

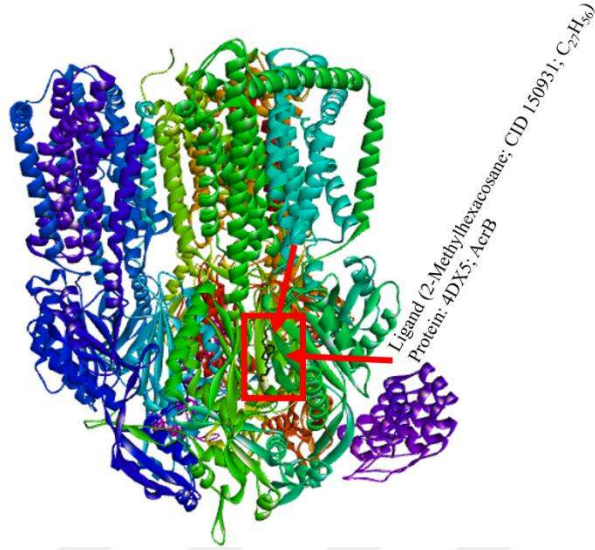


Şekil 4.216 4DX5 proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 3D görünüm

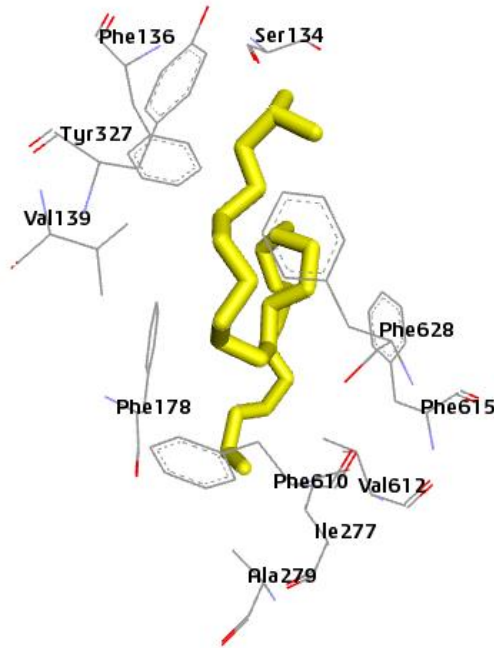


Şekil 4.217 4DX5 proteini 1-hexadecanol ligand uyumu 2D görünüm

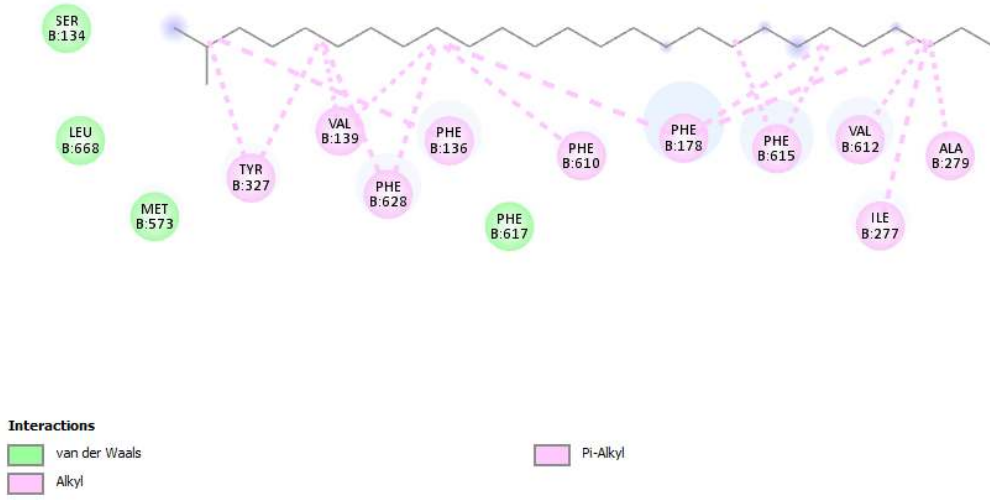
4.9.8.2 4DX5 ve 2-methylhexacosane modellemesi



Şekil 4.218 4DX5 proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu

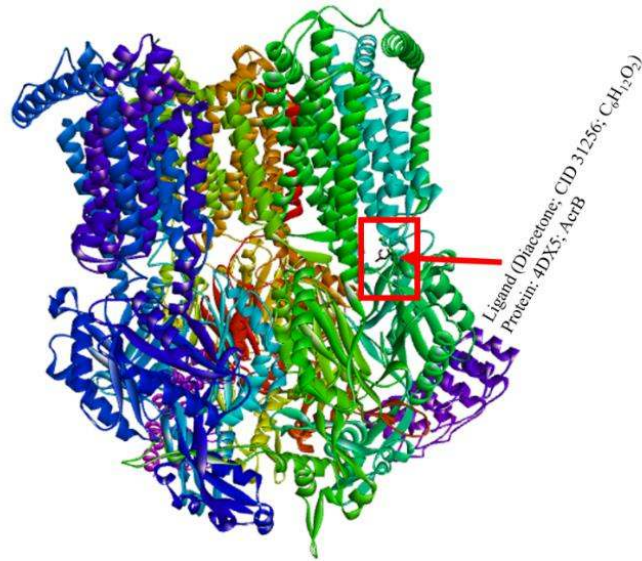


Şekil 4.219 4DX5 proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 3D görünüm

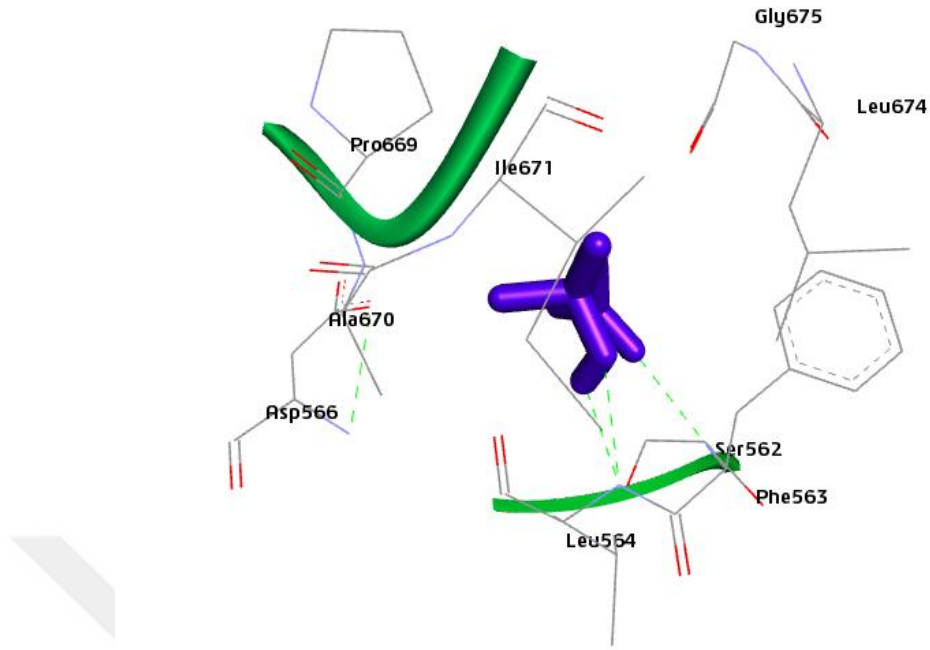


Şekil 4.220 4DX5 proteini 2-methylhexacosane ligand uyumu 2D görünüm

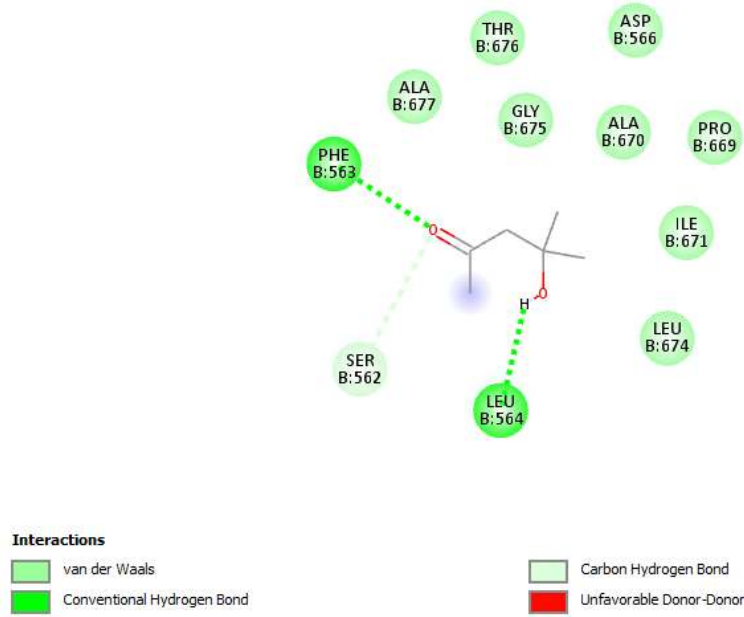
4.9.8.3 4DX5 ve dicaetone modellemesi



Şekil 4.221 4DX5 proteini dicaetone ligand uyumu

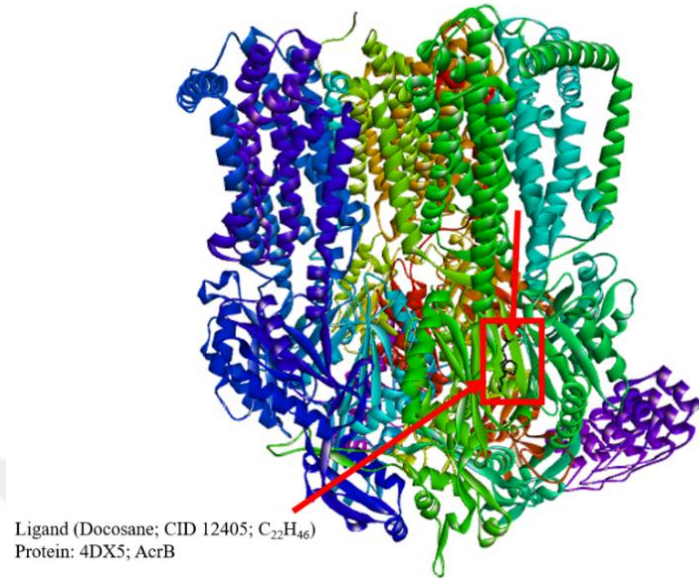


Şekil 4.222 4DX5 proteini diacetone ligand uyumu 3D görünüm

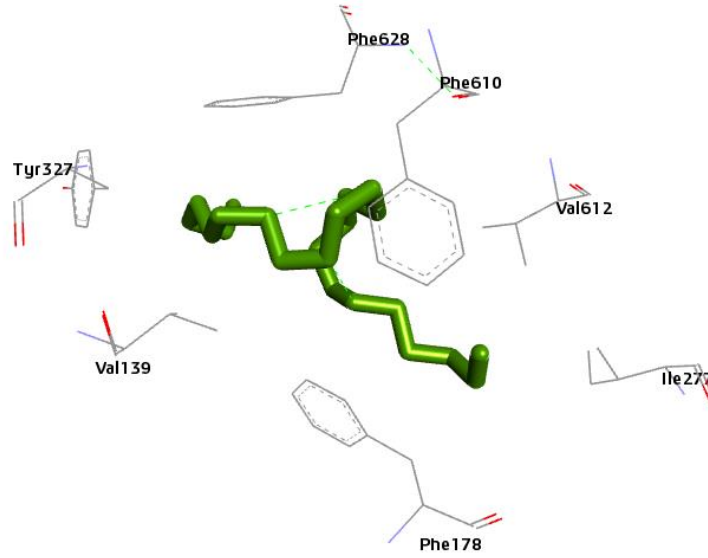


Şekil 4.223 4DX5 proteini diacetone ligand uyumu 2D görünüm

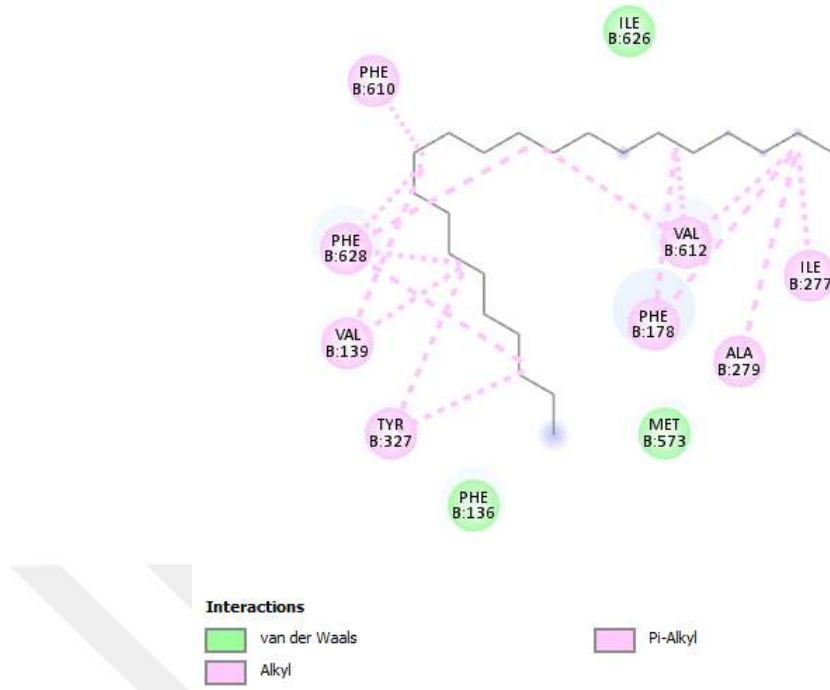
4.9.8.4 4DX5 ve docosane modellemesi



Şekil 4.224 4DX5 proteini docosane ligand uyumu

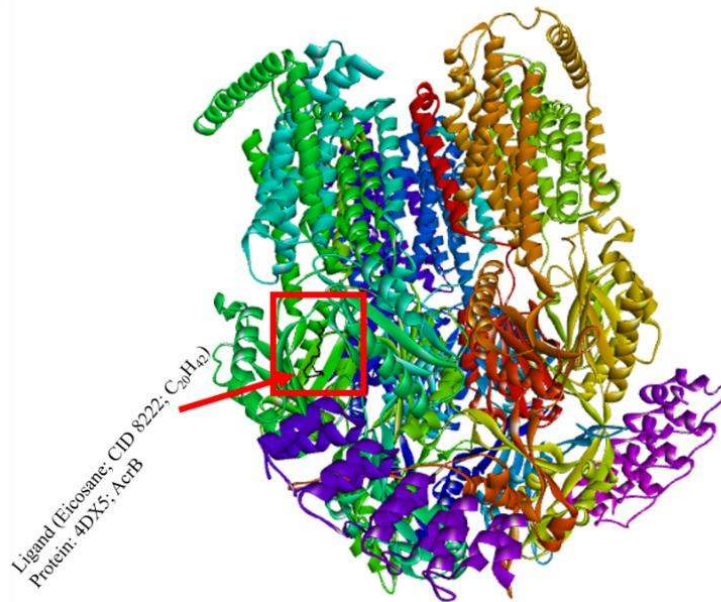


Şekil 4.225 4DX5 proteini docosane ligand uyumu 3D görünüm

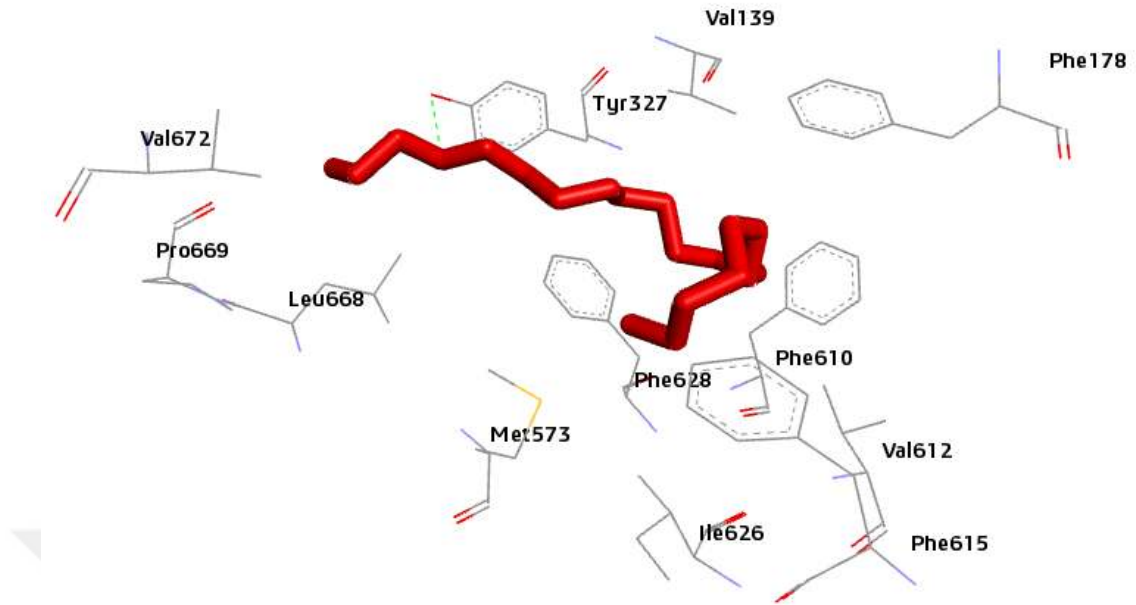


Şekil 4.226 4DX5 proteini docosane ligand uyumu 2D görünüm

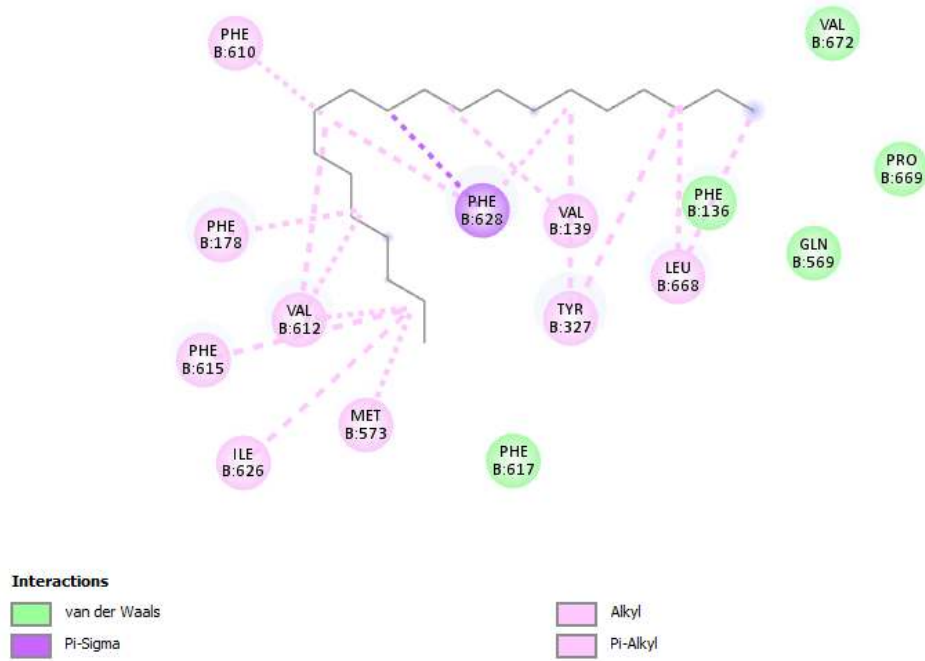
4.9.8.5 4DX5 ve eicosane modellemesi



Şekil 4.227 4DX5 proteini eicosane ligand uyumu

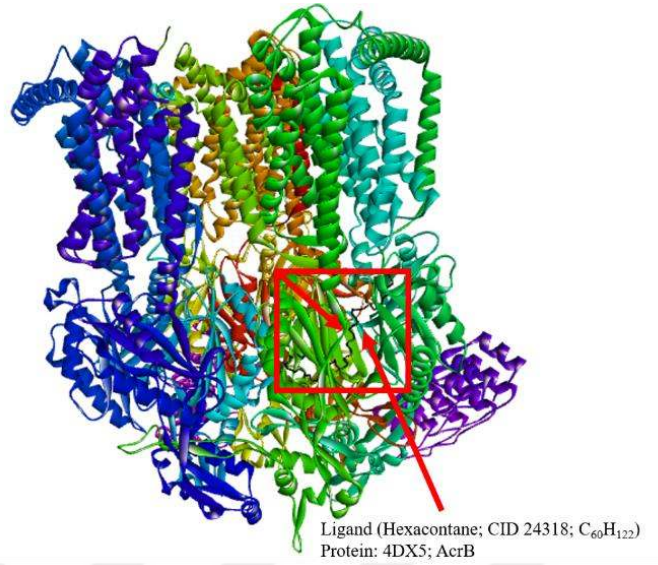


Şekil 4.228 4DX5 proteini eicosane ligand uyumu 3D görünüm

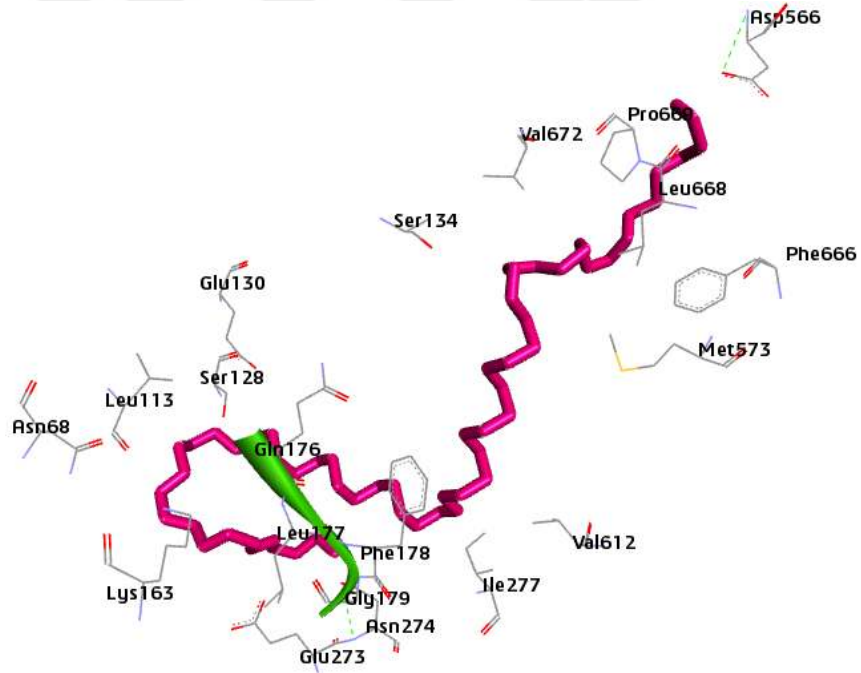


Şekil 4.229 4DX5 proteini eicosane ligand uyumu 2D görünüm

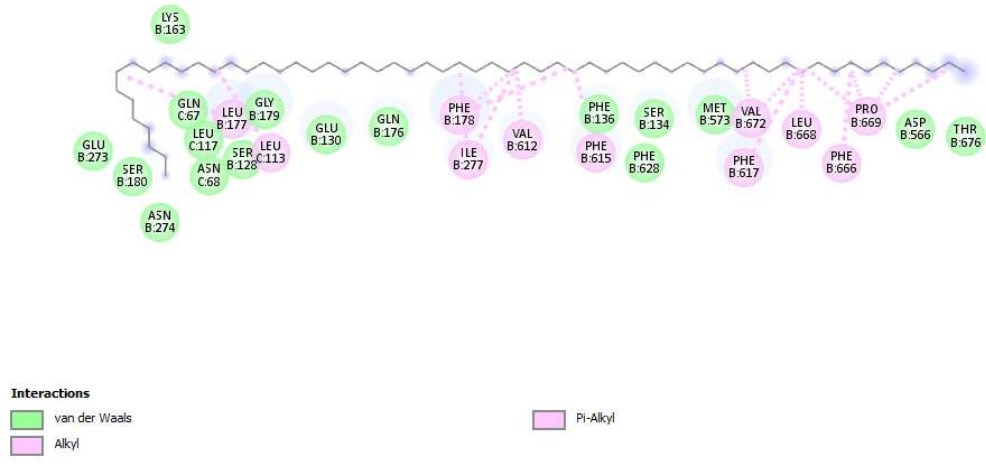
4.9.8.6 4DX5 ve hexacontane modellemesi



Şekil 4.230 4DX5 proteini hexacontane ligand uyumu

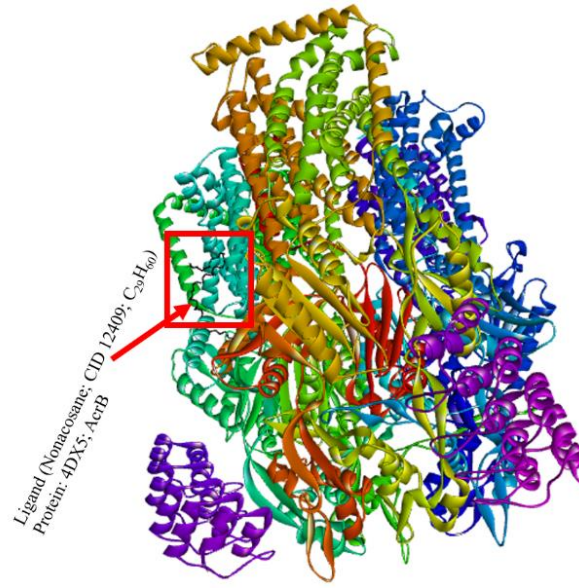


Şekil 4.231 4DX5 proteini hexacontane ligand uyumu 3D görünüm

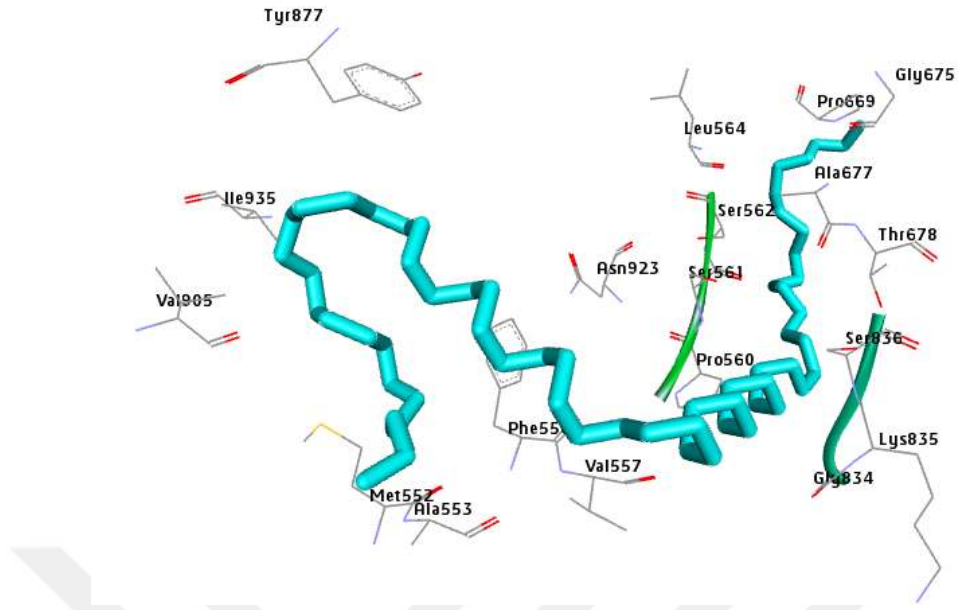


Şekil 4.232 4DX5 proteini hexacontane ligand uyumu 2D görünüm

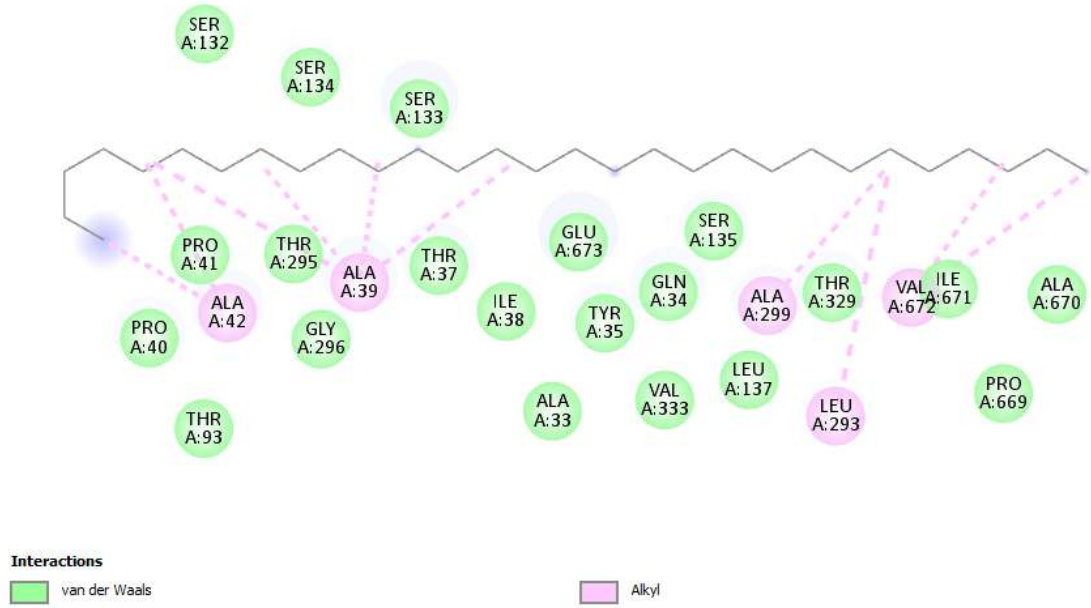
4.9.8.7 4DX5 ve nonacosane modellemesi



Şekil 4.233 4DX5 proteini nonacosane ligand uyumu

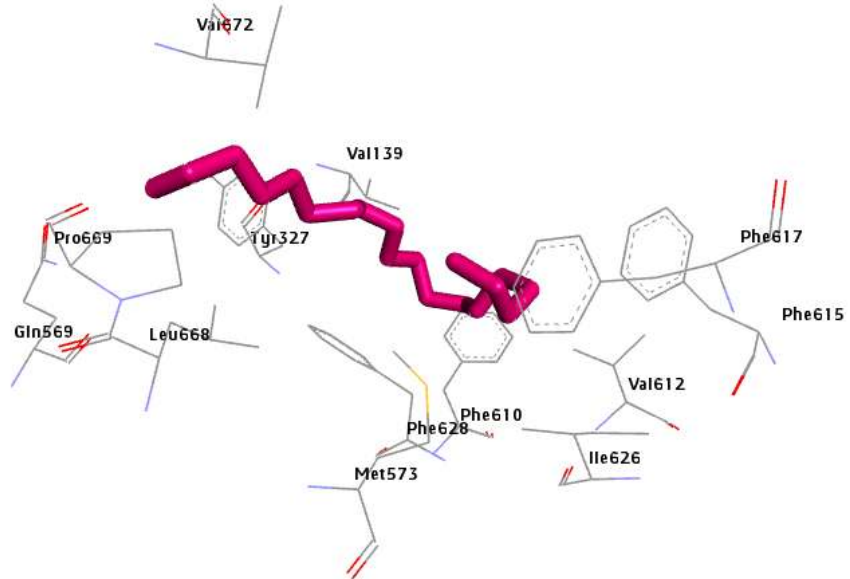
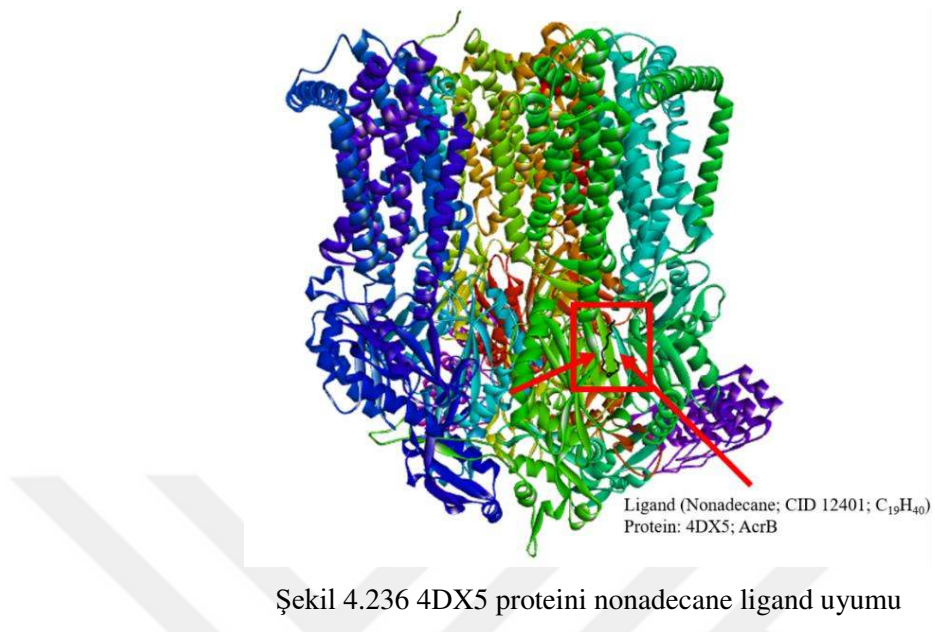


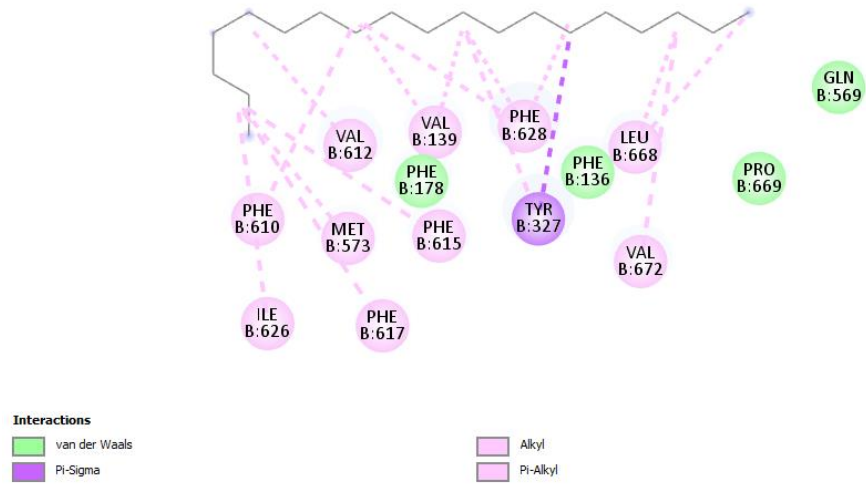
Şekil 4.234 4DX5 proteini nonacosane ligand uyumu 3D görünüm



Şekil 4.235 4DX5 proteini nonacosane ligand uyumu 2D görünüm

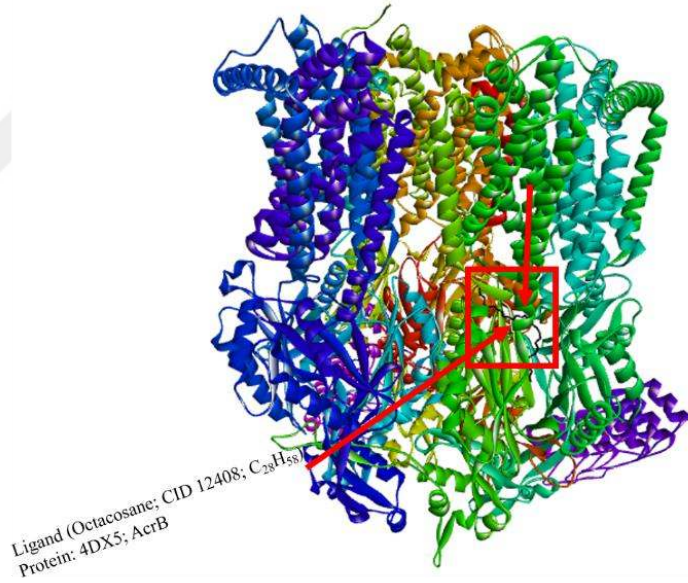
4.9.8.8 4DX5 ve nonadecane modellemesi



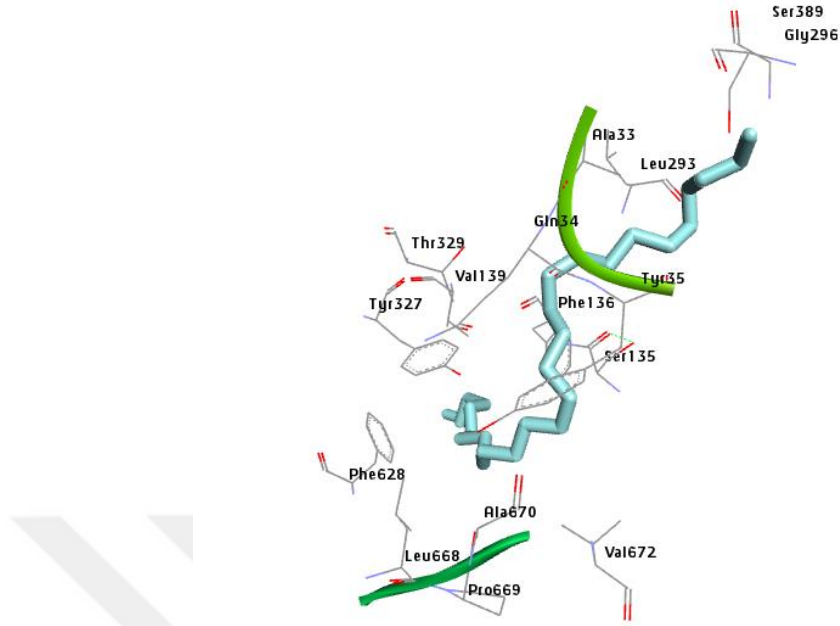


Şekil 4.238 4DX5 proteini nonadecane ligand uyumu 2D görünüm

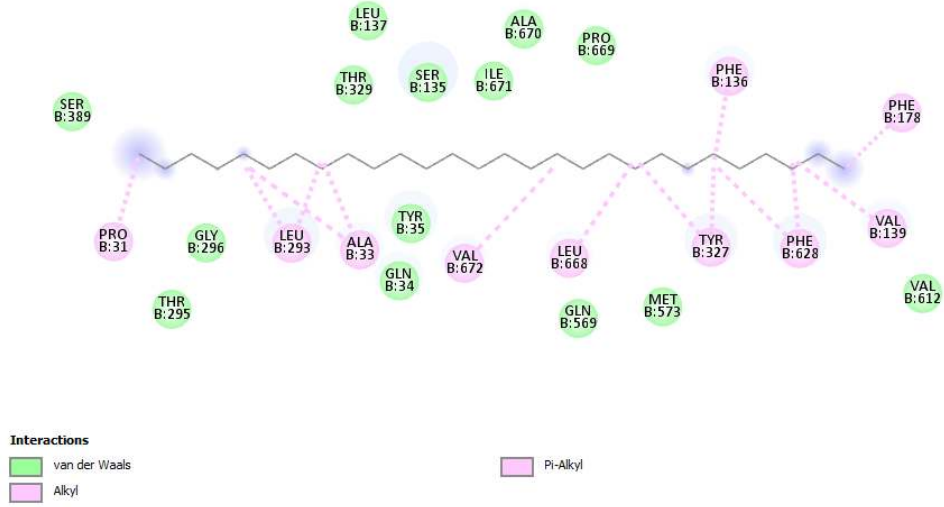
4.9.8.9 4DX5 ve octacosane modellemesi



Şekil 4.239 4DX5 proteini octacosane ligand uyumu



Şekil 4.240 4DX5 proteini octacosane ligand uyumu 3D görünüm



Şekil 4.241 4DX5 proteini octacosane ligand uyumu 2D görünüm

Tüm bu verilere göre, modellemesi yapılan 1OYE, 1T9U, 1T9V, 1T9X, 1T9Y, 2W1B, 3W9H, 4DX5 proteinler ve ekstraktlardan elde edilen majör bileşenler (>%10) 1-hexadecanol, 2-methylhexacosane, diacetone, docosane, eicosane, hexacontane, nonacosane, nonadecane, octacosane bileşenlerine (ligand) ait bağlanma enerjileri Tablo 4.56' da verilmiştir.

Tablo 4.56 Moleküler docking protein-ligand uyumu bağlanma enerjileri

Protein	Ligand	Bağlanma Enerjisi [=(1)+(2)+(3)-(4)]	Final Moleküller Arası Enerji	vdW + H bağı + Çözünme Enerjisi	Elektrostatik Enerji	(2) Final Total İç Enerji	(3) Dönme Serbest Enerjisi	(4) Bağlantısız Sistemin Enerjisi [=(2)]	Model No	Dönme Sayısı
1OYE	1-Hexadecanol	-3,59 kcal/mol	-8,06 kcal/mol	-8,03 kcal/mol	-0,04 kcal/mol	-0,56 kcal/mol	+4,47 kcal/mol	-0,56 kcal/mol	129	15
1OYE	2-Methylhexacosane	-3,34 kcal/mol	-10,21 kcal/mol	-10,21 kcal/mol	-0,00 kcal/mol	-2,07 kcal/mol	+6,86 kcal/mol	-2,07 kcal/mol	83	23
1OYE	Diacetone	-4,05 kcal/mol	-4,95 kcal/mol	-4,45 kcal/mol	-0,49 kcal/mol	-0,64 kcal/mol	+0,89 kcal/mol	-0,64 kcal/mol	192	3
1OYE	Docosane	-3,39 kcal/mol	-9,06 kcal/mol	-9,06 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-1,42 kcal/mol	+5,67 kcal/mol	-1,42 kcal/mol	184	19
1OYE	Eicosane	-4,10 kcal/mol	-9,17 kcal/mol	-9,17 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-0,96 kcal/mol	+5,07 kcal/mol	-0,96 kcal/mol	146	17
1OYE	Nonacosane	-2,8 kcal/mol	-10,54 kcal/mol	-10,54 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-1,71 kcal/mol	+7,76 kcal/mol	-1,71 kcal/mol	16	26
1OYE	Nonadecane	-3,70 kcal/mol	-8,47 kcal/mol	-8,47 kcal/mol	-0,00 kcal/mol	-0,87 kcal/mol	+4,77 kcal/mol	-0,87 kcal/mol	198	16
1OYE	Octacosane	-2,70 kcal/mol	-10,15 kcal/mol	-10,15 kcal/mol	-0,00 kcal/mol	-2,55 kcal/mol	+7,46 kcal/mol	-2,55 kcal/mol	48	25

Tablo 4.56 devamı

1OYE	Hexacontane	+3,12 kcal/mol	-13,88 kcal/mol	-13,88 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-2,51 kcal/mol	+17,00 kcal/mol	-2,51 kcal/mol	128	32
1T9U	1-Hexadecanol	-3,61 kcal/mol	-8,09 kcal/mol	-7,96 kcal/mol	-0,12 kcal/mol	-0,74 kcal/mol	+4,47 kcal/mol	-0,74 kcal/mol	13	15
1T9U	Diacetone	-3,29 kcal/mol	-4,19 kcal/mol	-4,03 kcal/mol	-0,16 kcal/mol	-0,04 kcal/mol	+0,89 kcal/mol	-0,04 kcal/mol	118	3
1T9U	2-Methylhexacosane	-4,26 kcal/mol	-11,12 kcal/mol	-11,12 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-1,24 kcal/mol	+6,86 kcal/mol	-1,24 kcal/mol	135	23
1T9U	Docosane	-3,67 kcal/mol	-9,34 kcal/mol	-9,34 kcal/mol	-0,00 kcal/mol	-1,10 kcal/mol	+5,67 kcal/mol	-1,10 kcal/mol	13	19
1T9U	Eicosane	-3,86 kcal/mol	-8,93 kcal/mol	-8,93 kcal/mol	-0,00 kcal/mol	-0,86 kcal/mol	+5,07 kcal/mol	-0,86 kcal/mol	136	17
1T9U	Nonacosane	-3,51 kcal/mol	-11,26 kcal/mol	-11,26 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-0,64 kcal/mol	+7,76 kcal/mol	-0,64 kcal/mol	82	26
1T9U	Nonadecane	-4,27 kcal/mol	-9,04 kcal/mol	-9,04 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-0,65 kcal/mol	+4,77 kcal/mol	-0,65 kcal/mol	23	16
1T9U	Octacosane	-3,80 kcal/mol	-11,25 kcal/mol	-11,26 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-1,55 kcal/mol	+7,46 kcal/mol	-1,55 kcal/mol	191	25
1T9U	Hexacontane	+2,85 kcal/mol	-14,16 kcal/mol	-14,16 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-2,98 kcal/mol	+17,00 kcal/mol	-2,98 kcal/mol	53	32

Tablo 4.56 devamı

1T9V	1-Hexadecanol	-3,68 kcal/mol	-8,15 kcal/mol	-8,10 kcal/mol	-0,05 kcal/mol	-0,50 kcal/mol	+4,47 kcal/mol	-0,50 kcal/mol	140	15
Tablo 4.56 devamı										
1T9V	2-Methylhexacosane	-4,06 kcal/mol	-10,92 kcal/mol	-10,93 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-1,68 kcal/mol	+6,86 kcal/mol	-1,68 kcal/mol	62	23
1T9V	Diacetone	-4,02 kcal/mol	-4,91 kcal/mol	-4,48 kcal/mol	-0,43 kcal/mol	-0,68 kcal/mol	+0,89 kcal/mol	-0,68 kcal/mol	188	3
1T9V	Eicosane	-3,71 kcal/mol	-8,78 kcal/mol	-8,78 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-0,77 kcal/mol	+5,07 kcal/mol	-0,77 kcal/mol	126	17
1T9V	Docosane	-3,49 kcal/mol	-9,16 kcal/mol	-9,16 kcal/mol	-0,00 kcal/mol	-0,92 kcal/mol	+5,67 kcal/mol	-0,92 kcal/mol	110	19
1T9V	Nonacosane	-2,55 kcal/mol	-10,31 kcal/mol	-10,31 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-1,28 kcal/mol	+7,76 kcal/mol	-1,28 kcal/mol	114	26
1T9V	Nonadecane	-4,11 kcal/mol	-8,89 kcal/mol	-8,89 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-0,78 kcal/mol	+4,77 kcal/mol	-0,78 kcal/mol	157	16
1T9V	Octacosane	-1,88 kcal/mol	-9,34 kcal/mol	-9,34 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-3,07 kcal/mol	+7,46 kcal/mol	-3,07 kcal/mol	71	25
1T9V	Hexacontane	+3,26 kcal/mol	-13,75 kcal/mol	-13,75 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-3,37 kcal/mol	+17,00 kcal/mol	-3,37 kcal/mol	70	32
1T9X	1-Hexadecanol	-3,49 kcal/mol	-7,96 kcal/mol	-7,94 kcal/mol	-0,03 kcal/mol	-0,6 kcal/mol	+447 kcal/mol	-0,86 kcal/mol	53	15

Tablo 4.56 devamı

1T9X	Docosane	-3,68 kcal/mol	-9,35 kcal/mol	-9,35 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-1,03 kcal/mol	+5,67 kcal/mol	-1,03 kcal/mol	26	19
1T9X	2-Methylhexacosane	-2,64 kcal/mol	-9,50 kcal/mol	-9,50 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-1,51 kcal/mol	+6,86 kcal/mol	-1,51 kcal/mol	77	23
1T9X	Eicosane	-3,48 kcal/mol	-8,56 kcal/mol	-8,56 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-0,99 kcal/mol	+5,07 kcal/mol	-0,99 kcal/mol	182	17
1T9X	Nonacosane	-2,28 kcal/mol	-10,03 kcal/mol	-10,03 kcal/mol	-0,00 kcal/mol	-2,14 kcal/mol	+7,76 kcal/mol	-2,14 kcal/mol	164	26
1T9X	Nonadecane	-3,63 kcal/mol	-8,40 kcal/mol	-8,40 kcal/mol	-0,00 kcal/mol	-0,74 kcal/mol	+4,77 kcal/mol	-0,74 kcal/mol	155	16
1T9X	Octacosane	-2,38 kcal/mol	-9,84 kcal/mol	-9,84 kcal/mol	-0,00 kcal/mol	-1,37 kcal/mol	+7,46 kcal/mol	-1,37 kcal/mol	65	25
1T9X	Hexacontane	+1,89 kcal/mol	-15,12 kcal/mol	-15,12 kcal/mol	-0,00 kcal/mol	-5,13 kcal/mol	+17,00 kcal/mol	-5,13 kcal/mol	24	32
1T9X	Diacetone	-3,61 kcal/mol	-4,51 kcal/mol	-4,52 kcal/mol	+0,01 kcal/mol	-0,09 kcal/mol	+0,89 kcal/mol	-0,09 kcal/mol	197	3
1T9Y	1-Hexadecanol	-3,01 kcal/mol	-7,49 kcal/mol	-7,37 kcal/mol	-0,11 kcal/mol	-0,43 kcal/mol	+4,47 kcal/mol	-0,43 kcal/mol	23	15
1T9Y	Docosane	-3,61 kcal/mol	-9,28 kcal/mol	-9,28 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-0,87 kcal/mol	+5,67 kcal/mol	-0,87 kcal/mol	54	19
1T9Y	2-Methylhexacosane	-2,75 kcal/mol	-9,61 kcal/mol	-9,61 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-1,24 kcal/mol	+6,86 kcal/mol	-1,24 kcal/mol	23	23
1T9Y	Eicosane	-3,69 kcal/mol	-8,76 kcal/mol	-8,76 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-0,89 kcal/mol	+5,07 kcal/mol	-0,89 kcal/mol	51	17
1T9Y	Nonacosane	-3,88 kcal/mol	-11,63 kcal/mol	-11,63 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-1,65 kcal/mol	+7,76 kcal/mol	-1,65 kcal/mol	198	26
1T9Y	Nonadecane	-3,78 kcal/mol	-8,55 kcal/mol	-8,55 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-0,86 kcal/mol	+4,77 kcal/mol	-0,86 kcal/mol	55	16

Tablo 4.56 devamı

1T9Y	Octacosane	-3,50 kcal/mol	-10,95 kcal/mol	-10,95 kcal/mol	-0,00 kcal/mol	-2,71 kcal/mol	+7,46 kcal/mol	-2,71 kcal/mol	45	25
1T9Y	Hexacontane	+4,56 kcal/mol	-12,45 kcal/mol	-12,45 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-4,51 kcal/mol	+17,00 kcal/mol	-4,51 kcal/mol	24	32
1T9Y	Diacetone	-3,70 kcal/mol	-4,60 kcal/mol	-4,27 kcal/mol	-0,33 kcal/mol	-0,68 kcal/mol	+0,89 kcal/mol	-0,68 kcal/mol	163	3
2W1B	1-Hexadecanol	-3,46 kcal/mol	-7,93 kcal/mol	-7,86 kcal/mol	-0,07 kcal/mol	-0,83 kcal/mol	+4,47 kcal/mol	-0,83 kcal/mol	76	15
2W1B	2-Methylhexacosane	-2,36 kcal/mol	-9,22 kcal/mol	-9,22 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-1,37 kcal/mol	+6,86 kcal/mol	-1,37 kcal/mol	77	23
2W1B	Diacetone	-4,21 kcal/mol	-5,11 kcal/mol	-4,80 kcal/mol	-0,30 kcal/mol	-0,05 kcal/mol	+0,89 kcal/mol	-0,05 kcal/mol	73	3
2W1B	Docosane	-3,84 kcal/mol	-9,51 kcal/mol	-9,51 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-1,23 kcal/mol	+5,67 kcal/mol	-1,23 kcal/mol	161	19
2W1B	Eicosane	-3,44 kcal/mol	-8,51 kcal/mol	-8,51 kcal/mol	-0,00 kcal/mol	-0,91 kcal/mol	+5,07 kcal/mol	-0,91 kcal/mol	84	17
2W1B	Nonacosane	-2,70 kcal/mol	-10,46 kcal/mol	-10,46 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-2,09 kcal/mol	+7,76 kcal/mol	-2,09 kcal/mol	200	26
2W1B	Nonadecane	-3,72 kcal/mol	-8,49 kcal/mol	-8,49 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-0,93 kcal/mol	+4,77 kcal/mol	-0,93 kcal/mol	129	16
2W1B	Octacosane	-2,50 kcal/mol	-9,96 kcal/mol	-9,96 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-1,49 kcal/mol	+7,46 kcal/mol	-1,49 kcal/mol	41	25
2W1B	Hexacontane	+3,10 kcal/mol	-13,91 kcal/mol	-13,91 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-2,71 kcal/mol	+17,00 kcal/mol	-2,71 kcal/mol	120	32
3W9H	Eicosane	-4,53 kcal/mol	-9,60 kcal/mol	-9,60 kcal/mol	-0,00 kcal/mol	-1,12 kcal/mol	+5,07 kcal/mol	-1,12 kcal/mol	140	17
3W9H	Diacetone	-3,81 kcal/mol	-4,71 kcal/mol	-4,63 kcal/mol	-0,07 kcal/mol	-0,67 kcal/mol	+0,89 kcal/mol	-0,67 kcal/mol	89	3

Tablo 4.56 devamı

3W9H	Docosane	-3,69 kcal/mol	-9,36 kcal/mol	-9,36 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-1,13 kcal/mol	+5,67 kcal/mol	-1,13 kcal/mol	49	19
3W9H	1-Hexadecanol	-3,75 kcal/mol	-8,23 kcal/mol	-8,17 kcal/mol	-0,05 kcal/mol	-0,69 kcal/mol	+4,47 kcal/mol	-0,69 kcal/mol	3	15
3W9H	2-Methylhexacosane	-3,37 kcal/mol	-10,23 kcal/mol	-10,23 kcal/mol	-0,00 kcal/mol	-1,41 kcal/mol	+6,86 kcal/mol	-1,41 kcal/mol	101	23
3W9H	Nonacosane	-3,47 kcal/mol	-11,23 kcal/mol	-11,23 kcal/mol	-0,00 kcal/mol	-1,70 kcal/mol	+7,76 kcal/mol	-1,70 kcal/mol	138	26
3W9H	Nonadecane	-4,59 kcal/mol	-9,37 kcal/mol	-9,37 kcal/mol	-0,00 kcal/mol	-1,00 kcal/mol	+4,77 kcal/mol	-1,00 kcal/mol	6	16
3W9H	Octacosane	-2,97 kcal/mol	-10,43 kcal/mol	-10,43 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-1,47 kcal/mol	+7,46 kcal/mol	-1,47 kcal/mol	77	28
3W9H	Hexacontane	+2,80 kcal/mol	-14,21 kcal/mol	-14,21 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-2,31 kcal/mol	+17,00 kcal/mol	-2,31 kcal/mol	110	32
4DX5	1-Hexadecanol	-3,44 kcal/mol	-7,91 kcal/mol	-7,78 kcal/mol	-0,14 kcal/mol	-0,72 kcal/mol	+4,47 kcal/mol	-0,72 kcal/mol	70	15
4DX5	2-Methylhexacosane	-3,93 kcal/mol	-10,79 kcal/mol	-10,79 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-2,87 kcal/mol	+6,86 kcal/mol	-2,87 kcal/mol	48	23
4DX5	Diacetone	-4,21 kcal/mol	-5,10 kcal/mol	-4,88 kcal/mol	-0,22 kcal/mol	-0,60 kcal/mol	+0,89 kcal/mol	-0,60 kcal/mol	99	3
4DX5	Docosane	-4,39 kcal/mol	-10,06 kcal/mol	-10,06 kcal/mol	-0,00 kcal/mol	-2,05 kcal/mol	+5,67 kcal/mol	-2,05 kcal/mol	80	19
4DX5	Eicosane	-4,11 kcal/mol	-9,18 kcal/mol	-9,18 kcal/mol	-0,00 kcal/mol	-1,56 kcal/mol	+5,07 kcal/mol	-1,56 kcal/mol	13	17
4DX5	Nonacosane	-3,29 kcal/mol	-11,05 kcal/mol	-11,05 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-2,68 kcal/mol	+7,76 kcal/mol	-2,68 kcal/mol	122	26

Tablo 4.56 devamı

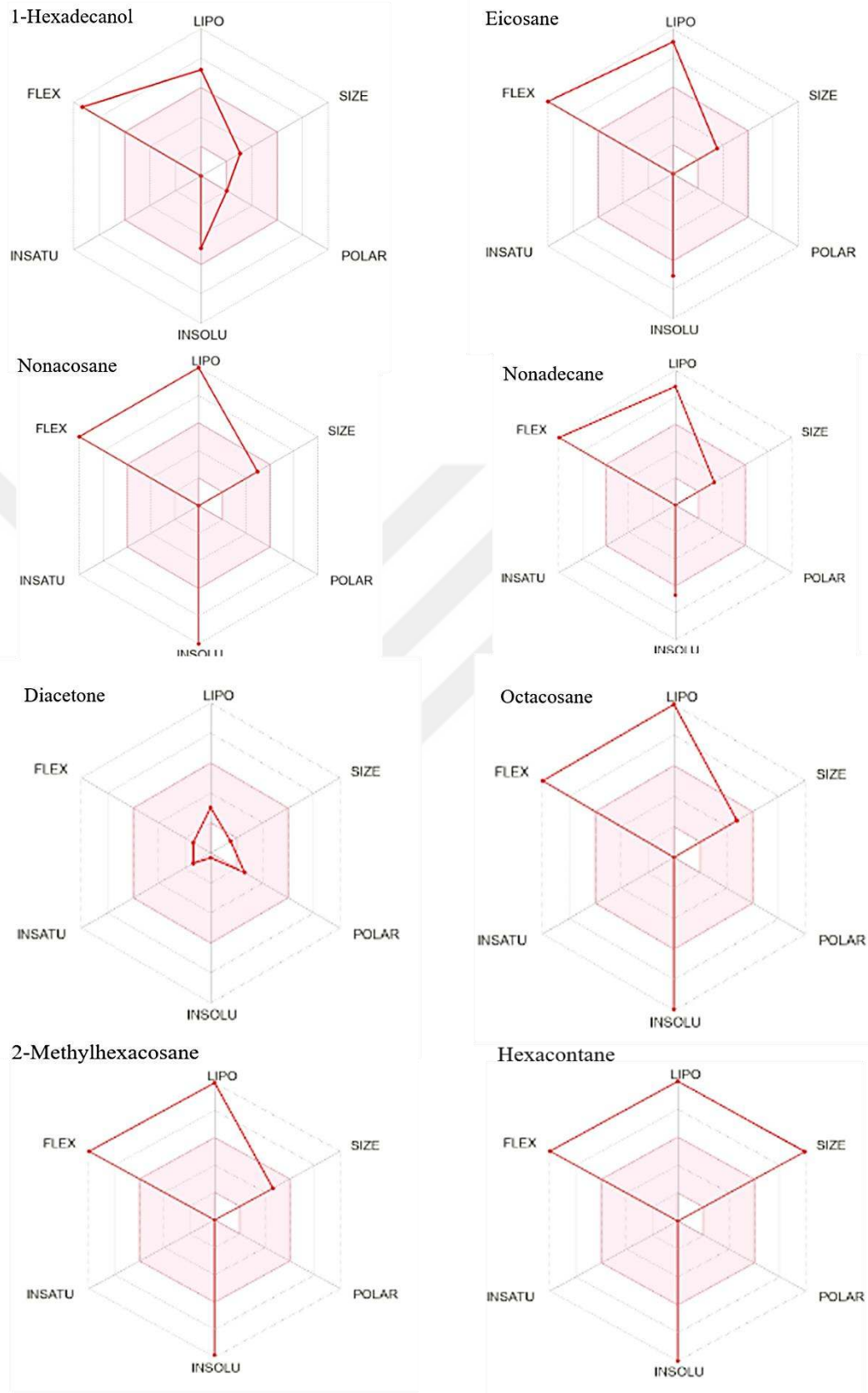
4DX5	Nonadecane	-4,70 kcal/mol	-9,47 kcal/mol	-9,47 kcal/mol	-0,00 kcal/mol	-1,16 kcal/mol	+4,77 kcal/mol	-1,16 kcal/mol	85	16
4DX5	Octacosane	-4,71 kcal/mol	-12,17 kcal/mol	-12,17 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-1,22 kcal/mol	+7,46 kcal/mol	-1,22 kcal/mol	113	25
4DX5	Hexacontane	+0,07 kcal/mol	-16,93 kcal/mol	-16,94 kcal/mol	+0,00 kcal/mol	-3,42 kcal/mol	+17,00 kcal/mol	-3,42 kcal/mol	40	32

4.10 *In silico* ADMET Analiz Sonuçları

Kullanılan bileşenlerin ilaca benzerlikleri, emilim ve organ toksisite *in silico* sonuçları Tablo 4.57’de, (LIPO (lipofillik), FLEX (esneklik), INSATU (doymamışlık), INSOLU (çözünürlük), POLAR (polarite) ve SIZE (boyut)) özellikleri ise Şekil 4.242’de verilmiştir (URL-2, 2024; URL-3, 2024).

Tablo 4.57 Bileşenlerin fizikokimyasal ve ilaca benzerlik özellikleri

İlaç Benzerliği Emilim Dağılım Organ Toksisite Genomik Toksisite	1-Hexadecanol	Eicosane	Nonacosane	Nonadecane	Diacetone Alkol	Octacosane	JHexacontane	2-Methylhexacosnae
İlaç Benzerliği								
Lipinski (Pfizer)	+	+	+	+	+	+	-	+
Ghose (Amgen)	+	-	-	-	-	-	-	-
Veber (GSK)	-	-	-	-	+	-	-	-
Egan (Pharmacia)	+	-	-	-	+	-	-	-
Muegge (Bayer)	-	-	-	-	-	-	-	-
Emilim								
İnsan Bağırsak Emilimi	+	+	+	+	+	+	+	+
Caco-2 Geçirgenliği	-	+	+	+	+	+	+	+
Dağılım								
Kan-Beyin Bariyer Penetrasyonu	+	+	+	+	+	+	+	+
Böbrek Organik Katyon Taşıyıcısı	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Toksisitesi								
Akut Oral Toksisite	III	III	III	III	III	III	III	IV
hERG inhibisyonu	Zayıf	Zayıf	Zayıf	Zayıf	Zayıf	Zayıf	Zayıf	Zayıf
Genomik Toksisite								
AMES Toksisite	-	-	-	-	-	-	-	-
Kanserojen	-	+	+	+	+	+	+	+



Şekil 4.242 Bileşenlerin fizikokimyasal özellikleri ve ilaca benzerlikleri

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında da çoklu ilaç direncin sahip suşlar üzerinde *F. fomentarius* (FF) ile *P.hartigii* (PH) makrofunguslarının aseton, etil asetat, metanol ekstraktları *in vitro* uygulanmıştır. Bu uygulamadaki temel amaç, makrofungus ekstraktlarının direnç kazanılmış antibiyotiklerin etkisinin geri kazanılmasında rolü olup olmadığının tespit edilmesidir. Yapılan çalışma sonucunda ekstraktların antibiyotiklerle kombine kullanımına bağlı olarak *E. coli* #8 suşunda FF aseton ekstraktının TZP, FF etil asetat ekstraktının AMC, FF metanol ekstraktının AMC, PH aseton ekstraktının TZP, PH metanol ekstraktının ise AMC ve CRO antibiyotiklerinin etkisini geri kazandırdığı görülmüştür.

Li ve Ge (2023), bir bitki sekonder metaboliti olan berberin bileşiğinin *E. coli*'de bulunan MFS süper ailesine ait MdfA proteini üzerindeki etkilerini *in silico* ve *in vitro* çalışmalarda araştırmış ve düşük düzeydeki berberinin bile hücre içi siprofloksasin konsantrasyonunu artırabildiğini ve *E. coli*'nin antibiyotik duyarlılığını değiştirdiğini göstermişlerdir (Li ve Ge, 2023).

Daha önce yapılan çalışmalarda Valıyeva vd. (2023), ticari kullanımı olan efflux pompası inhibitörlerinden rezepin, verapamil, tiyoridazin ve CCCP'yi kullanarak, *M. tuberculosis*'de gözlenen ilaç direncine karşı efflux pompası inhibitörlerinin etkisini araştırmıştır. Çalışmada florokinolon, rifampisin ve streptomisin antibiyotikleri ile ticari efflux pompa inhibitörleri kombine kullanıldığında antibiyotiklerin MİK değerlerinde ciddi bir düşüş olduğu, yani antibiyotiklerin etkisinde bir artış olduğu gözlenmiştir. Bu durumu, efflux pompası inhibitörlerinin denenen antibiyotiklerin dışarı atılmasından sorumlu pompaları bloke ettiği, bu sebeple MİK değerlerinde bir düşüş olduğu şeklinde yorumlamak mümkündür. Bu durumun kanıtı olarak yine aynı çalışmada elde edilmiş diğer bir sonucu göstermek mümkündür. Valıyeva vd. (2023) tarafından yapılmış bu çalışmada, efflux pompası inhibitörü ve antibiyotiklerin kombine kullanımına bağlı MİK değerlerinde düşüş görülmesinin yanı sıra, RT-PCR ile gen ekspresyonuna bakıldığında, inhibitör varlığında, suşlarda 15 efflux pompası

geninde over ekspresyon gözlenmiştir. Bu durum, bakterinin mevcut efflux pompalarının inhibisyonuna tepki olarak verdiği bir cevaptır.

Bu tez çalışmasında, içinde çok sayıda sekonder metabolit içeren makrofungus ekstraktlarının antibiyotiklerle kombine kullanımına bağlı olarak özellikle *E. coli* #8 suşunda FF aseton ekstraktının daha önce dirençli olduğu TZP, FF etil asetat ekstraktının AMC, FF metanol ekstraktının AMC, PH aseton ekstraktının TZP, PH metanol ekstraktının ise AMC ve CRO antibiyotiklerinin etkisini geri kazandırmış olması, yani bu antibiyotiklerin MİK değerlerinin aşağı çekilmesi, bahsedilen ekstraktlar içinde bulunan bazı kimyasal bileşenlerin bazı efflux pompalarını inhibe ettiğini işaret etmektedir. Bu tez çalışmasında yapılmış olan chartwheel testi de bu yorumu desteklenmektedir.

MST testi sonuçlarına göre ekstraktların en iyi bağlandığı efflux pompası tipi AcrB tipi olduğu için (FF aseton ekstraktı için daha etkin), bu tez çalışmasında 9 adet majör bileşen, 8 adet AcrB pompası proteinlerine (2W1B, 1OYE, 1T9U, 1T9V, 1T9X, 1T9Y, 4DX5 ve 3W9H) karşı taranmıştır. Yapılan inceleme sonucunda, majör bileşenler arasından octacosane bileşiğinin $-4,71 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ile en iyi bağlanma enerjisine sahip bileşen olduğu görülmüştür.

Neves vd. (2022), trimetoksibenzoik asit ve gallik asit türevlerini AcrB efflux pompası (2DRD) inhibitörü olarak *in silico* ve *in vitro* ortamlarda çalışmışlardır. Bu bileşiklerin ortalama $-4,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ bağlanma enerjisine sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Samreen vd. (2023), *E. coli* bakterisine karşı çoklu ilaç dirençli efflux pompası inhibitörü olarak 19 adet fitobileşiğin AcrB proteinine karşı efflux pompası inhibitör aktivitesini *in silico* ve *in vitro* çalışmışlardır. Çalışma sonucunda en iyi bağlanma enerjisini klorojenik asitte $-9,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ olarak elde etmişlerdir.

Siroua vd. (2022), *C. rotundus* bitkisinin ana bileşenlerinin efflux pompaları üzerine etkilerini gözlemlemek amacıyla AcrB ve NorA proteinleri ile moleküler docking analizi yapmışlardır. Sonuç olarak, eudesmatriene bileşeninin *E. coli* AcrB proteinine $-9,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ve β -copaen-4 α -ol bileşeninin ise $-8,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ bağlanma enerjileri ile en güçlü bağlanma afinitesini gösterdiğini belirlemişlerdir.

Ashtiani vd. (2023), klinik *E. coli* ve *P. aeruginosa* suşlarında eugenolün efflux pompasına inhibisyon etkisini *in silico* ve *in vitro* olarak çalışmışlardır. Moleküler docking analizlerine göre eugenolün AcrA pompası (5v5s) proteinine bağlanma enerjisini $-28,59 \text{ kcal.mol}^{-1}$ olarak bulmuşlardır.

Samreen vd. (2023), yaptıkları çalışmada benzoik asit, kafein, klorojenik asit, kapsaisin, klorpromazin, cinnamaldehit, cinnamic asit, citral, curcumin, geraniol, 2-hidroksi 1,4 naftokinon, 5-hidroksivanilin, metil gallat, 5-metoksifurfural, oleik asit, fitol, piperin, reserpin ve timol bileşiklerini kullanmışlar ve bu bileşiklerin 4DX5 proteinine (AcrB) bağlanma potansiyellerini incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda bağlanma afinitesine göre, denenen fitobileşiklerin varsayılan inhibisyon verimliliklerinin sırasıyla klorojenik asit > piperin > reserpin > kapsaisin > curcumin > 2-hidroksi 1,4 naftokinon > klorpromazin > timol şeklinde olduğunu belirtmişlerdir. Bu sonuçlara göre, klorojenik asidin efflux pompası inhibitörü olabileceği, *E. coli*'ye karşı tetrasiklin ile kombine kullanımının tetrasiklin etkinliğinin artırılması açısından umut verici olabileceği bildirilmiştir.

Bu tez çalışmasında da, 1-hexadecanol, hexacontane, diacetone alkol, 2-methylhexacosane, octacosane, eicosane, nonadecane, nonacosane ve docosane bileşenlerinin 4DX5 proteinine(AcrB) bağlanma potansiyelleri incelenmiştir. Bu bileşenlerin 4DX5 proteininde bağlanma afinitesi sıralaması octacosane > nonadecane > docosane > diacetone > eicosane > 2-Methylhexacosane > hexacontane olarak bulunmuştur. Bağlanma afinitesi en düşük bileşen ise $+4,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ile hexacontane olarak bulunmuştur.

Literatürde bulunan çalışmalar incelendiğinde doğal kökenli veya bunların türevi olan bileşiklerin AcrB proteinlerine bağlanma enerjisinin $-4,0$ ile $-9,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ arasında olduğu görülebilmektedir. Bu açıdan bakıldığında makrofungus ekstraktı majör bileşenlerinden olan octacosane bileşiğinin bağlanma enerjisinin kabul edilebilir bir düzeyde olduğunu söylemek mümkündür.

Rafiq vd. (2022), *P. granatum*'dan elde edilen punigratane bileşiğinin bazı AcrB pompasına proteinleri (1T9Y, 1T9X, 1T9V, 1T9U, 2W1B ve 1OYE) etkileşimini

incelemişlerdir. Çalışmanın sonucu olarak punigratane bileşiğinin AcrB pompasına bağlanabildiği ve bu sebeple potansiyel inhibitör özelliğine sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Bu tez çalışmasında da; 1T9X, 1T9V, 1T9U, 1OYE, 1T9Y ve 2W1B proteinleri kullanılarak bu proteinlere 1-hexadecanol, hexacontane, diacetone alkol, 2-methylhexacosane, octacosane, eicosane, nonadecane, nonacosane ve docosane bileşenlerinin bağlanma potansiyeli incelenmiştir. Bu proteinler arasında en iyi bağlanma enerjisinin $-4,27 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ile 1T9U proteinde olduğu bulunmuştur.

Du vd. (2015), efflux pompası süper aileleri ve bunların inhibitörleri ile ilgili bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada RND ailesinin AcrB proteinine karşı inhibitör çalışmalarında 3W9H PDB kodlu proteinin kullanılabileceği, bu protein için ABI-PP inhibitör olduğu belirtilmiştir. Bu tez çalışmasında da, bu veriye dayanarak 3W9H proteini ile çalışma yapılmıştır. Bu proteine kullanılan 8 bileşiğin arasında iyi bağlanma enerjisini $-4,59 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ile nonadecane bileşiğinin gösterdiği bulunmuştur.

Bu tez çalışmasında ayrıca octacosane ($-4,71 \text{ kcal/mol}$) (PDB: 4DX5) için aktif bağlanma cebinin SER B:389, LEU B:137, THR B:329, SER B:135, ILE B:671, ALA B: 670, PRO B:669, GLY B:296, THR B:295, TYR B:35, GLN B:34, GLN B:569, MET B:573, VAL B:612, PRO B:31, LEU B:293, ALA B:33, VAL B:672, LEU B:668, TYR B:327, PHE B:136, PHE B:628, VAL B:139, PHE B:178 şeklinde olduğu gözlenmiştir.

Deneyisel verilerin detaylı yorumları aşağıda verilmiştir.

5.1 MİK Sonuçları

FF aseton, FF etil asetat, FF metanol, PH aseton, PH etil asetat, PH metanol ekstraktlarının standart suş *E. coli* ATCC 25922, MDR *E. coli*#3, *E. coli*#6, *E. coli*#7, *E. coli*#8, *E. coli*#9, *E. coli*#10, *E. coli*#12, *Proteus mirabilis*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* ve *E. faecium* suşlarının MİK sonuçlarına bakıldığında;

- FF aseton için MİK değeri; *E. coli*#7, *E. coli*#9, *E. coli*#12 ve *K. pneumoniae* suşları için 0,345 mg/mL iken, diğer suşlarda MİK gözlenmemiştir.
- FF etil asetat için MİK değeri; *E. coli* suşlarının tamamı, *K. pneumoniae* ve *E. faecium* suşları için 1,268 mg/mL iken, *A. baumannii* için MİK gözlenmemiştir.
- FF metanol için MİK değeri; standart suş *E. coli* ATCC 25922, *E. coli*#3 ve *E. coli*#12 suşlarında 0,08 mg/mL iken, diğer suşlarda MİK gözlenmemiştir.
- PH aseton için MİK değeri; *E. coli*#3, *E. coli*#6, *E. coli*#7, *E. coli*#9, *E. coli*#12 ve *E. faecium* suşları için 0,128 mg/mL iken, diğer suşlarda MİK gözlenmemiştir.
- PH etil asetat için MİK değeri; *E. coli*#8, *E. coli*#9, *E. coli*#10, *E. coli*#12 suşları için 0,258 mg/mL iken, diğer suşlarda MİK gözlenmemiştir.
- PH metanol için MİK değeri; tüm suşlarda 0,323 mg/mL içerisinde MİK gözlenmiştir.

5.2 EtBr Cartwheel Metoduyla EPI Aktivitesinin Gözlenmesi

EtBr cartwheel metodu uygulandığında ekstraktların bazı efflux pompaları inhibe ettiği, bu sebeple EtBr hücre içerisinde kalarak ışımaya sebep olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre her iki makrofungus ekstraktlarının potansiyel bir efflux pompası inhibitör özelliği taşıdığı söylenebilir. EtBr bulunduran petriler incelendiğinde en fazla ışımanın *E. coli*#6 suşunun FF etil asetat ekstraktında, *E. coli*#8, *E. coli*#9, *E. coli*#10, *E. coli*#12 suşlarının FF aseton ekstraktında, *E. coli*#6 suşunun PH metanol ve PH aseton ekstraktında olduğu görülebilir. *P. mirabilis* suşu ise en kuvvetli ışımayı FF aseton, PH etil asetat ve PH metanol ekstraktlarında yapmıştır.

5.3 *F. fomentarius* ve *P. hartigii* Ekstraktlarının GC/MS Sonuçları

FF ve PH ekstraktlarının GC/MS sonuçlarına bakıldığında ise, $\geq$ %5 olan değerler Tablo 4.7 ve Tablo 4.12 arasında yer almıştır. Her iki ekstraktta ortak olan bileşenler mevcuttur. Bu ortak bileşenler eicosane (%18,99 FF etil asetat; %8,87 PH etil asetat),

1-hexadecanol (%12,74 FF etil asetat; %11,72 PH etil asetat), 2-pentanone,4-hydroxy-4-methyl- (diacetone) (%12,79 FF aseton; %15,95 PH aseton), 1-hexadecanol (%5,95 FF aseton; %12,74 FF etil asetat; %11,72 PH etil asetat) şeklindedir.

5.4 MDR Suş+Antibiyotik Diskleri+Ekstrakt Çalışması

Ekstrakt kullanımına bağlı olarak tekrar etkinlik kazanan antibiyotikler aşağıdaki gibi olmuştur.

- FF aseton ekstraktı kullanıldığında *E. coli#3* ve *E. coli#10*'de ATM antibiyotiği; *E. coli#7* ve *E. coli#8*'de TZP antibiyotiği; *E. coli#3*'de CFM antibiyotiği; *A. baumannii*'de CRO antibiyotiği etkisini geri kazanmıştır.
- FF etil asetat ekstraktı kullanıldığında *E. coli#7* ve *E. coli#8*'de TZP antibiyotiği, *E. coli#8* ve *E. coli#9*'da AMC antibiyotiği etkisini geri kazanmıştır.
- FF metanol ekstraktı kullanıldığında *E. coli#3* ve *E. coli#10*'da ATM antibiyotiği, *E. coli#3*'de CFM antibiyotiği; *E. coli#8*'de TZP antibiyotiği; *E. coli#8* ve *E. coli#9*'da AMC antibiyotiği; *A. baumannii*'de CFM ve TZP antibiyotiği etkisini geri kazanmıştır.
- PH aseton ekstraktı kullanıldığında *E. coli#3* ve *E. coli#10*'da ATM antibiyotiği; *E. coli#7* ve *E. coli#8*'de TZP antibiyotiği; *A. baumannii*'de TZP ve CAZ antibiyotiği etkisini geri kazanmıştır.
- PH etil asetat ekstraktı kullanıldığında *E. coli#7*'de TZP antibiyotiği etkisini geri kazanmıştır.
- PH metanol ekstraktı kullanıldığında *E. coli#7* ve *E. coli#8*'de AMC antibiyotiği; *E. coli#8*'de CRO antibiyotiği; *E. coli#10*'da ATM antibiyotiği; *A. baumannii*'de CAZ ve TZP antibiyotiği etkisini geri kazanmıştır.

Sonuç olarak, AMC antibiyotiği 3 suşta (*E. coli#7*, *E. coli#8*, *E. coli#9*); ATM antibiyotiği 2 suşta (*E. coli#3* ve *E. coli#10*); CAZ antibiyotiği sadece *A. baumannii*

suşunda; CRO antibiyotiği 2 suşta (*E. coli*#8 ve *A. baumannii*); CFM antibiyotiği 2 suşta (*E. coli*#3, *A. baumannii*), CRO antibiyotiği 2 suşta (*E. coli*#8 ve *A. baumannii*); TZP antibiyotiği 3 suşta (*E. coli*#7, *E. coli*#8 ve *A. baumannii*) etkinliğini geri kazanmıştır.

En çok etkisi görülen ekstraktlar ise FF aseton, FF metanol ve PH metanoldür. En çok etkisi görülen ekstraktların kullanımıyla AMC, ATM ve TZP antibiyotiklerinin etkileri geri kazanılmıştır. Kullanılan suşların içerisinde en dirençli olan *E. coli*#8 suşu toplamda 3 adet antibiyotiğe karşı (AMC, TZP ve CRO) çoklu ilaç direncine sahiptir. *E. coli*#8 suşu FF aseton ekstraktında TZP antibiyotiği, FF etil asetat ekstraktında AMC antibiyotiği, FF metanol ekstraktında AMC antibiyotiği, PH aseton ekstraktında TZP antibiyotiği, PH metanol ekstraktında AMC ve CRO antibiyotikleri etkilerini geri kazanmıştır.

5.5 FTIR Çalışması

Ekstraktların FTIR analizi ise suş + antibiyotik ve suş + antibiyotik + ekstrakt şeklinde yapılmıştır. Analizdeki pik değişimlerine göre etkisi görülenler;

- *E. coli* #3 + ATM antibiyotiğine karşı *F. fomentarius* aseton ekstraktı,
- *E. coli* #7 + TZP antibiyotiğine karşı *F. fomentarius* aseton ekstraktı,
- *E. coli* #10 + ATM antibiyotiğine karşı *F. fomentarius* aseton ekstraktı,
- *E. coli* #3 + ATM antibiyotiğine karşı + *F. fomentarius* metanol ekstraktı,
- *E. coli* #8 + AMC antibiyotiğine karşı *F. fomentarius* metanol ekstraktı,
- *E. coli* #8 + TZP antibiyotiğine karşı *F. fomentarius* metanol ekstraktı,
- *E. coli* #9 + AMC antibiyotiğine karşı *F. fomentarius* metanol ekstraktı,
- *E. coli* #8 + AMC antibiyotiğine karşı + *P. hartigii* metanol ekstraktı şeklindedir.

Analizde etkisi görülen piklerden, sadece istatistiksel olarak anlamlı değişimlerin görüldüğü ve lipid bölgesi (3000-2800 cm^{-1}), protein bölgesi (1800-1200 cm^{-1}), nükleik asit bölgesi (1200-900 cm^{-1}), parmak izi bölgesi (<900 cm^{-1}) sonuçlarına yer verilmiştir.

İstatistiksel olarak anlamlı değişimlerin görüldüğü sonuçlara göre;

E. coli#3 ATM vs *E. coli*#3 ATM *F. fomentarius* aseton ekstraktındaki istatistiksel olarak anlamlı pik sonuçlarına bakıldığında; lipid bölgesinde anlamlı değişen pik bulunmamaktadır. Protein bölgesinde ise 1659, 1623, 1596, 1350 cm^{-1} pik değerleri anlamlı olarak değişim göstermiştir. 1659 cm^{-1} 'de Amide I değişikliği (Talari vd., 2017; Wang vd., 2011), 1623 cm^{-1} 'de flavanoidlerin C=O gerilmesi, (Zhang vd., 2014), 1596 cm^{-1} 'de metillenmiş nükleotitlerde değişiklik (Choo vd., 1995; Talari vd., 2017), 1350 cm^{-1} 'de $\delta(\text{CH}_2)$ ve $\delta(\text{CH}_3)$ ' de emilimin (Belbachir vd., 2009) olduğu yorumlanabilmektedir. Nükleik asit bölgesinde ise 913 cm^{-1} pik değeri bulunmakta olup OH deformasyonu (Reddy vd., 2017) görülmüştür. Parmak izi bölgesinde anlamlı pik yer almamaktadır.

E. coli#3 ATM vs *E. coli*#3 ATM *F. fomentarius* metanol ekstraktındaki istatistiksel olarak anlamlı pik sonuçlarına bakıldığında; lipid bölgesinde anlamlı değişen pik bulunmamaktadır. Protein bölgesinde ise 1774 cm^{-1} 'de aminoasit yan zincirlerinde değişiklik (Nie vd., 2007) meydana geldiği, 1623 cm^{-1} 'de ise flavanoidlerin C=O gerilmesi (Zhang vd., 2014), gerçekleştiği, nükleik asit bölgesinde 1033 cm^{-1} 'de $\nu(\text{CC})$ iskelet *cis* konformasyonu, $\nu(\text{CH}_2\text{OH})$, $\nu(\text{CO})$ C-O bükme ile birleştirilmiş germe (Hammoddy vd., 2008; Junhom vd., 2016; Talari vd., 2017) gerçekleştiği ve 913 cm^{-1} 'de (Reddy vd., 2017) ise OH deformasyonu olduğu görülmüştür. Parmak izi bölgesinde anlamlı pik yer almamaktadır.

E. coli#7 TZP vs *E. coli*#7 TZP *F. fomentarius* aseton ekstraktındaki istatistiksel olarak anlamlı pik sonuçlarına bakıldığında; lipid bölgesinde 2981 cm^{-1} 'de bant karşılığı bulunamamıştır. 2959 cm^{-1} 'de C-H germe, antisimetrik CH_3 germe, DNA ve proteinlerde değişiklik, hücresel proteinlerdeki metil gruplarının asimetrik gerilme (Fung vd., 1996; Noreen vd., 2011; Stone vd., 2004; Talari vd., 2017), 2940 cm^{-1} 'de,

CH ve CH₂ cm⁻¹'de alifatik, 2905 cm⁻¹'de piranoid halkada C-H'nin asimetric esneme titreşimi (Jia vd., 2011), 2893 cm⁻¹ ve 2875 cm⁻¹'de CH₃ simetrik germe (Liu vd., 2011; Talari vd., 2017) meydana geldiği görülmüştür. Protein bölgesinde 1757 cm⁻¹'de ester C=O bağlarında değişim olduğu (Igisu vd., 2018), 1739 cm⁻¹'de C=O bağlarında germe (Talaria vd., 2017), 1713 cm⁻¹'de Timin C=O bağında değişim (Choo vd., 1995; Talari vd., 2017), 1619 cm⁻¹'de C=N bağında germe (Kačuráková vd., 2002), 1588 cm⁻¹'de C=C kinoid halkaların gerilmesi (Sukuta ve Bruch, 1999; Talari vd., 2017), 1537 cm⁻¹'de Amid II emilimi (Guerra vd., 1996), 1433 cm⁻¹'de CH₂'nin C-H bükülmesi (Pozo vd., 2018), 1415 cm⁻¹'de COO simetrik germe (Zhou vd., 2010), 1403 cm⁻¹'de simetrik CH₃ bükülmeler olduğu görülmüştür (Hammody vd., 2008; Junhom vd., 2016; Talari vd., 2017). 1376 cm⁻¹'de band karşılığı bulunamamıştır. 1260 cm⁻¹'de PO germe titreşimi, asimetric germe O-P-O (Rai vd., 2014) ve 1243 cm⁻¹'de C-O gemesi olduğu görülmüştür (Ramasamy, 2016). Nükleik asit bölgesinde ise 1178 cm⁻¹'de S=O asimetric germe titreşimi (Guan vd., 2023), 1152 cm⁻¹'de CH₈,CH''s deformasyonları görülmüştür. (Talaria vd., 2017; Xiaozhou Li vd., 2004), 1135 cm⁻¹'de ise band karşılığı bulunamamıştır. 1113 cm⁻¹'de P-O-C simetrik germe (Choo vd., 1995; Talari vd., 2017), 1088 cm⁻¹'de PO₂⁻ simetrik germe ve DNA'da değişim, 1042 cm⁻¹'de C-O-H titreşimleri (Beljebbar vd., 2009; Talari vd., 2017) görülmüş olup ve 976 cm⁻¹'de band karşılığı bulunamamıştır. Parmak izi bölgesinde 868 cm⁻¹ değerinde de DNA helix formunda değişim görülmüştür (Xiang Li vd., 2012; Talari vd., 2017).

E. coli#8 AMC vs *E. coli*#8 AMC *F. fomentarius* metanol ekstraktındaki istatistiksel olarak anlamlı pik sonuçlarına bakıldığında; lipid bölgesinde 2981 cm⁻¹ band anlamı bulunamamıştır. 2959 cm⁻¹'de C-H germe, CH₃ antisimetrik germe, hücresel proteinlerdeki metil gruplarının asimetric gerilme modunda değişim (Fung vd., 1996; Noreen vd., 2011; Stone vd., 2004; Talari vd., 2017), 2940 cm⁻¹'de CH ve CH₂ alifatik germe (Mecozzi ve Sturchio, 2017), 2905 cm⁻¹'de piranoid halkada C-H'nin asimetric olarak esneyen titreşim (Jia vd., 2011), 2893 cm⁻¹ ve 2875 cm⁻¹'de ise CH₃ simetrik germe söz konusudur (Liu vd., 2011; Talari vd., 2017). Protein bölgesinde ise 1757 cm⁻¹'de, ester C=O değişimi (Igisu vd., 2018), 1739 cm⁻¹'de polisakkaritler C=O germe titreşimi (Talaria vd., 2017), 1713 cm⁻¹'de C=O timin değişimi (Choo vd., 1995; Talari vd., 2017), 1619 cm⁻¹'de C=N titreşimi (Kačuráková vd., 2002) ve 1588 cm⁻¹

¹'de C=C kinoid halkaların gerilmesi söz konusudur (Sukuta ve Bruch, 1999; Talari vd., 2017). Nükleik asit bölgesinde 1433 cm⁻¹'de CH₂'nin C-H bükülmesi (Pozo vd., 2018), 1415 cm⁻¹'de COO simetrik germe (Zhou vd., 2010), 1403 cm⁻¹'de simetrik CH₃ bükülme (Hammody vd., 2008; Junhom vd., 2016; Talari vd., 2017), 1376 cm⁻¹'de band anlamı bulunamamıştır. 1260 cm⁻¹'de PO germe titreşimi, asimetrik germe O-P-O (Rai vd., 2014) ve 1243 cm⁻¹'de C-O germe titreşimleri mevcuttur. Parmak izi bölgesinde ise 868 cm⁻¹ değeri helix DNA Z formunu temsil etmektedir (Xiang Li vd., 2012; Talari vd., 2017).

E. coli#8 AMC vs *E. coli*#8 AMC *P. hartigii* metanol ekstraktındaki istatistiksel olarak anlamlı pik sonuçlarına bakıldığında; lipid bölgesinde 2940 cm⁻¹'de CH ve CH₂ alifatik germe (Mecozzi ve Sturchio, 2017) ve 2893 cm⁻¹'de CH₃ simetrik germe söz konusudur (Liu vd., 2011; Talari vd., 2017). Protein bölgesinde 1788 cm⁻¹ bandı için anlam bulunamamıştır. 1739 cm⁻¹'de polisakkaritler C=O germe titreşimi (Tahari vd., 2017), 1713 cm⁻¹'de C=O timin değişimi (Choo vd., 1995; Talari vd., 2017), 1619 cm⁻¹'de C=N titreşimi (Kačuráková vd., 2002), 1560 cm⁻¹'de -COO- grubunun asimetrik gerilmesi (Foucaud vd., 2021), 1537 cm⁻¹'de Amid II emilimi (Guerra vd., 1996) ve 1458 cm⁻¹ bandındaki değişim anlamı bulunamamıştır. Nükleik asit bölgesinde ise 1135 cm⁻¹ bandındaki değişim anlamı bulunamamıştır. 1115 cm⁻¹'de fosfat grubunun simetrik gerilme titreşimi (Choo vd., 1995), 1086 cm⁻¹'de simetrik fosfat germe, fosfodiesterin simetrik gerilmesi, şeker kısmının C-O-H titreşimleri (Agarwal vd., 2006; Beljebbar vd., 2009; Caine vd., 2012; Junhom vd., 2016; Talari vd., 2017), 1040 cm⁻¹'de simetrik PO₂⁻ RNA ve DNA'da gerilme değişimleri olmuştur (Fabian vd., 1995; Talari vd., 2017). 976 cm⁻¹ ve 942 cm⁻¹ bandlarındaki değer bulunamamıştır. Parmak izi bölgesinde anlamlı değişen pik görülmemiştir.

E. coli#8 TZP vs *E. coli*#8 TZP *F. fomentarius* metanol ekstraktındaki istatistiksel olarak anlamlı pik sonuçlarına bakıldığında; lipid bölgesinde 2993 cm⁻¹'de C-H halkasında değişim (Choo vd., 1995; Talari vd., 2017), 2969 cm⁻¹'de CH₃ asimetrik gerilme (Sivakumar vd., 2014) ve 2916 cm⁻¹'de kolesterol, fosfolipidler ve kreatin, fosfolipitlerin, kolesterol ve kreatinin CH₂ ve CH₃'ün germe titreşimleri (Khanmohammadi ve Garmarudi, 2011; Talari vd., 2017) meydana gelmiştir. Protein bölgesinde 1790 cm⁻¹ ve 1766 cm⁻¹ band aralıklarında değer bulunamamıştır. 1723 cm⁻¹

¹'de C=O germe (Zhang vd., 2013), 1702 cm⁻¹'de C=O timin (Choo vd., 1995; Talari vd., 2017), 1692 cm⁻¹ ve 1659 cm⁻¹ band aralıklarında değer bulunamamıştır. 1623 cm⁻¹'de flavonoidlerin C=O gerilmesi (Zhang vd., 2014), 1594 cm⁻¹ band aralıklarında değer bulunamamıştır. 1350 cm⁻¹'de $\delta(\text{CH}_2)$ ve $\delta(\text{CH}_3)$ emilim söz konusudur. 1323 cm⁻¹ band aralıklarında değer bulunamamıştır. 1276 cm⁻¹'de N-H timin değişimi (Choo vd., 1995; Talari vd., 2017) ve 1260 cm⁻¹'de PO germe titreşimi, asimetrik germe O-P-O (Rai vd., 2014). Nükleik asit bölgesinde 1199 cm⁻¹'de O-C-H, C-C-H ve C-O-H bükülmesi (Damto vd., 2023). 1184 cm⁻¹'de band aralıklarında değer bulunamamıştır. 1019 cm⁻¹'de, C-O ve C-C titreşimi (Kačuráková vd., 2002), 997 cm⁻¹'de, DNA'nın deoksiriboz-fosfat omurgasında oksidatif hasar ve nükleik asitlerin osidik yapılarında değişiklikler (Gault vd., 2005) meydana gelmiştir. 972 cm⁻¹'de band aralıklarında değer bulunamamıştır. 960 cm⁻¹'de $\nu_1\text{PO}_4^{3-}$ simetrik gerilme titreşimi (Tahari vd., 2017; Xiaozhou Li vd., 2004) ve 913 cm⁻¹'de OH deformasyonu (Reddy T vd., 2017) meydana gelmiştir. Parmak izi bölgesinde 626 cm⁻¹ değeri mevcuttur fakat band aralıklarında değer bulunamamıştır.

E. coli#9 AMC vs *E. coli*#9 AMC *F. fomentarius* metanol ekstraktındaki istatistiksel olarak anlamlı pik sonuçlarına bakıldığında; lipid bölgesinde 2975 cm⁻¹'de band aralıklarında değer bulunamamıştır. 2954 cm⁻¹'de CH₃'ün antisimetrik ve simetrik gerilmesi (Lee vd., 2009; Talari vd., 2017), 2938 cm⁻¹, 2914 cm⁻¹ ve 2901 cm⁻¹ band aralıklarında değer bulunamamıştır. 2887 cm⁻¹'de, C-H'nin gerilme titreşimleri mevcuttur. Protein bölgesinde 1778 cm⁻¹'de band aralıklarında değer bulunamamıştır. 1743 cm⁻¹'de CH₃ ve CH₂ germe (Ricci vd., 2015), 1713 cm⁻¹'de C=O timin (Choo vd., 1995; Talari vd., 2017), 1696 cm⁻¹'de band aralıklarında değer bulunamamıştır, 1621 cm⁻¹'de C=O simetri gerilmesi mevcuttur. 1541 cm⁻¹'de ve 1427 cm⁻¹'de band aralıklarında değer bulunamamıştır. 1268 cm⁻¹ C-O germe meydana gelmiştir. Nükleik asit bölgesinde 1135 cm⁻¹'de band aralıklarında değer bulunamamıştır. 1115 cm⁻¹'de fosfat grubunun simetrik gerilme titreşimi (Choo vd., 1995), 1091 cm⁻¹'de Simetrik PO₂⁻ gerilmesi (Vrbanović Mijatović vd., 2017), 1074 cm⁻¹'de kalsiyum karbonat, (Parida vd., 2015), 1029 cm⁻¹'de metoksi gruplarının O-CH₃ gerilmesi (Tahari vd., 2017; Xiaozhou Li vd., 2004), 915 cm⁻¹'de Riboz halkası titreşimleri: RNA/DNA (Mostaço-Guidolin vd., 2010; Talari vd., 2017) ve 901 cm⁻¹'de fosfodiester germe

(Silva vd., 2020) meydana gelmiştir. Parmak izi bölgesinde ise anlamlı bir pik değişimi bulunmamaktadır.

E. coli#10 ATM vs *E. coli*#10 ATM *F. fomentarius* aseton ekstraktındaki istatistiksel olarak anlamlı pik sonuçlarına bakıldığında; lipid bölgesinde 2969 cm^{-1} 'de CH_3 asimetrik gerilme (Sivakumar vd., 2014) ve 2865 cm^{-1} 'de Alifatik C-H germe (Sukuta ve Bruch, 1999; Talari vd., 2017). Protein bölgesinde 1786 cm^{-1} band aralığında değer bulunamamıştır. 1763 cm^{-1} 'de C=O germe (Ricci vd., 2015), 1743 cm^{-1} 'de CH_3 ve CH_2 germe (Ricci vd., 2015), 1727 cm^{-1} 'de C=O germe (Renuga Devi ve Gayathri, 2010), 1700 cm^{-1} 'de yağ asidi esterleri, C=O guanin (Choo vd., 1995; Dovbeshko, 2000; Talari vd., 2017). 1676 cm^{-1} 'de ve 1662 cm^{-1} band aralıklarında değer bulunamamıştır. 1649 cm^{-1} 'de amide I'in sırasız rastgele bobinleri ve dönüşleri (Talari vd., 2017; Verdonck vd., 2016), 1621 cm^{-1} 'de C=O simetrik germe (Renuga Devi ve Gayathri, 2010), 1592 cm^{-1} 'de C=N, NH_2 adenin (Choo vd., 1995; Talari vd., 2017) değişiklikleri mevcuttur. 1547 cm^{-1} band aralıklarında değer bulunamamıştır. 1537 cm^{-1} 'de Amide II Emilimi (Guerra vd., 1996), 1521 cm^{-1} 'de yarım Daire Aromatik Esnetme (Ricci vd., 2015), 1472 cm^{-1} 'de CH_2 ve CH_3 gruplarının C-H bükülmesi (Mezzetti vd., 2015), 1421 cm^{-1} 'de band aralıklarında değer bulunamamıştır. 1352 cm^{-1} 'de, aromatik bir bileşiğin -C-N-C- asimetrik titreşimi (Choong vd., 2011) mevcuttur. 1321 cm^{-1} 'de band aralığında değer bulunamamıştır. 1268 cm^{-1} 'de C-O germe (Cheng vd., 2016) mevcuttur. Nükleik asit bölgesinde 1195 cm^{-1} 'de C-O gerilme titreşimleri (Zhou vd., 2010), 1170 cm^{-1} 'de CO-O-C antisimetrik germe (Andrus ve Strickland, 1998; Caine vd., 2012; Lucassen, 1998; Talari vd., 2017), 1142 cm^{-1} 'de fosfat ve oligosakkaritler de değişim, 1119 cm^{-1} 'de simetrik germe P-O-C / C-O germe (Choo vd., 1995; Talari vd., 2017), 1093 cm^{-1} 'de C-H bükülmesi (Güney vd., 2023), 1076 cm^{-1} 'de DNA'nın iskelet cis konformasyonu (CC), Simetrik fosfat [PO_2^- , (sym)] gerilmesi (Khanmohammadi ve Garmarudi, 2011; Talari vd., 2017), 1025 cm^{-1} 'de C-O gerilme titreşimi (Khanmohammadi ve Garmarudi, 2011; Menzies vd., 2014; Talari vd., 2017; Zelig vd., 2011) mevcuttur. 991 cm^{-1} 'de band aralığında değer bulunamamıştır. 915 cm^{-1} , parmak izi bölgesinde ise 524 cm^{-1} değerinde Al-O-Si bükülmesi görülmüştür (Hayati-Ashtiani, 2012).

5.6 Moleküler Docking Analiz Yorumları

Autodock 1.5.6 ve Biovia Discovery Studio analiz programıyla yapılan 8 adet proteinin (1OYE, 1T9U, 1T9V, 1T9X, 1T9Y, 2W1B, 3W9H, 4DX5) ve 9 adet bileşen (1-hexadecanol, 2-methylhexacosane, diacetone, docosane, eicosane, hexacontane, nonacosane, nonadecane, octacosane) ile ilgili protein-ligand (bileşen) uyum modellerine ait bağlanma cepleri (amino asit dizilimleri) ve bağlanma enerjileri yorumlanmıştır. 1OYE, 1T9U, 1T9V, 1T9X, 1T9Y, 2W1B proteinleri için 200 modelleme, 3W9H ve 4DX5 proteinleri için 300 (150+150) modelleme yapılmıştır.

1OYE Proteini / 1-hexadecanol aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: ALA A:33, TYR A:35, GLN A:34, PRO A:36, THR A:37, ILE A:38, PRO A:41, ALA A:42, SER A:132, SER A:133, SER A:134, LEU A:293, THR A:295, GLY A:296, ALA A: 297, ALA A: 299, ASN A:391, SER A:389 şeklindedir.

1OYE Proteini / 2-methylhexacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: GLN A:34, TYR: 35, PRO A:36, ALA A:39, THR A:37, ILE A:38, SER A:133, SER A:135, SER A:134, LEU A:293, ALA A:299, TYR A:327, THR A:329, GLN A: 569, MET A:573, LEU A:668, PRO A:669, ALA A:670, VAL A:672, GLU A:673 şeklindedir.

1OYE Proteini / diacetone ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: ASP A:7, ARG A:8, ALA A:491, ALA A:12, PRO A:9, PRO A:490, LEU A:486, ILE A:487 şeklindedir.

1OYE Proteini / docosane ligandı TRP A:515, LEU A:357, TYR A:527, LEU A:972, PHE A:1020, ILE A:1019, LEU A:976, VAL A:1016, LYS A:522, ARG A:518, MET A:519, PHE A:358, PHE A:516 şeklindedir.

1OYE Proteini / eicosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: TRP A:515, ARG A:973, LEU A: 357, SER A:523, PHE A:516, PHE A:520, PHE A:358, MET A:519, LEU A:972, TYR A:527, LEU A:976, PHE A:1020, ILE A:1019, VAL A: 1016, LYS A:522 şeklindedir.

1OYE Proteini / nonacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: VAL A:1016, PHE A:1020, ILE A:1019, ARG A:518, SER A:523, VAL A:354, TYR A:527, LYS A:522, LEU A:972, LEU A:976, MET A:519, TRP A:515, PHE A:358, LEU A:357, LEU A:980, LEU A:984, LEU A:353 şeklindedir.

1OYE Proteini / nonadecane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: PHE A:617, GLU A:673, SER A:135, SER A:134, TYR A:327, ALA A:670, ASP A:328, GLN A:569, THR A:329, PHE A:332, PHE A:666, PRO A:669, MET A:573, MET A:575, LEU A:668, VAL A:571 şeklindedir.

1OYE Proteini / octacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: SER A:132, THR A:93, TYR A:77, PRO A:41, SER A:134, LEU A:293, THR A:329, THR A:295, SER A:133, THR A:37, GLY A:296, SER A:135, ILE A:38, GLU A:673, ILE A:671, VAL A:672, LEU A:674, ALA A:39, LEU A:137, ALA A:299 şeklindedir.

1OYE Proteini / hexacontane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: PHE A:666, ASN A:667, PRO A:669, ASP A:566, ILE A:671, PRO A:565, THR A:922, SER A:562, ALA A:832, THR A:678, PRO A:833, LYS A:835, SER A:836, GLY A:834, PRO A:560, SER A:561, ASN A:923, LEU A:559, VAL A:557, SER A:869, PHE A:556, GLN A:928, ALA A:873, PRO A:874, TYR A:877 şeklindedir.

1T9U Proteini / 1-hexadecanol ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: ALA A:39, ILE A:38, SER A:133, VAL A:672, THR A:295, THR A:37, ALA A:297, ASN A:298, GLY A:296, SER A:389, PRO A:36, ASN A:391, TYR A:35, LEU A:293, ALA A:33, PRO A:31 şeklindedir.

1T9U Proteini / diacetone: ALA A:706, HIS A:709, GLU A:705, MET A:844, LEU A:847, PRO A:710, MET A:712, LYS A:835, LEU A:713, THR A:714, LEU A:843, GLN A:846 şeklindedir.

1T9U Proteini / 2-methylhexacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: PRO A:669, LEU A:668, ALA A:39, ALA A:42, PRO A:40, ALA A:670, GLU A:673, VAL A:672, GLN A:569, SER A:135, TYR A:35, PRO A:36, ILE A:38, LEU A:293,

THR A:37, SER A:133, GLY A:296, SER A:132, THR A:295, PRO A:41, THR A:93, TYR A:77 şeklindedir.

1T9U Proteini / docosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: TRP A:515, LEU A:357, SER A:523, PHE A:358, MET A:519, LYS A:522, LEU A:976, LEU A:972, PHE A:516, TYR A:527, ILE A:1019, VAL A:1016, PHE A:1020 şeklindedir.

1T9U Proteini / eicosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: PHE A:388, PRO A:36, ALA A:33, ALA A:299, ALA A:39, GLY A:387, GLN A:469, ASN A:391, SER A:389, ASN A:298, ALA A:297, TYR A:35, THR A:37, ILE A:38, LEU A:293, SER A:132, SER A:133, PRO A:41, THR A:295 şeklindedir.

1T9U Proteini / nonacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: PHE A:666, PRO A:669, ALA A:670, LEU A:293, LEU A:137, ALA A:39, GLU A:673, ALA A:39, ASN A:667, LEU A:668, SER A:134, SER A:135, GLN A:569, VAL A:672, GLN A:34, TYR A:35, PHE A:136, THR A:329, ILE A:38, PRO A:41, ALA A:42, THR A:37, SER A:133, SER A:132, THR A:295 şeklindedir.

1T9U Proteini / nonadecane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: GLN A:34, TYR A:35, ILE A:38, THR A:37, PRO A:36, ASN A:298, SER A:389, ASN A:391, THR A: 295, PRO A:40, SER A:133, SER A:132, SER A:134, LEU A:293, ALA A:299, ALA A:33, PRO A:31, PRO A:41, ALA A:39, ALA A:42 şeklindedir.

1T9U Proteini / octacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: LEU A:137, ALA A:670, ILE A:671, TYR A:35, PRO A:36, GLN A:34, ALA A:299, ILE A:38, THR A:37, SER A:133, GLY A:296, THR A:295, VAL A:672, PRO A:41, SER A:134, THR A:93, TYR A:77, PRO A:40, GLY A:861, SER A:863, LEU A:293, ALA A:42, ALA A:39, LEU A:674

1T9U Proteini / hexacontane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: THR A:1013, VAL A:1012, LEU A:544, LEU A:1017, LEU A:914, VAL A:1016, PHE A:1021, PHE A:1020, ILE A:1019, TYR A:527, LEU A:972, LEU A:976, LYS A:522, MET A:519, PHE A:358, LEU A:357, LEU A:353, VAL A:354, LEU A:984, LEU A:350 şeklindedir.

1T9V Proteini / 1-hexadecanol ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: PRO A:36, ALA A:33, ALA A:299, LEU A:293, ALA A:39, SER A:389, PRO A:31, ASN A:298, ALA A:297, TYR A:35, THR A:37, GLY A:296, ILE A:38, PRO A:41, VAL A:672, THR A: 295, SER A:133, ALA A:42, SER A:134, SER A:132 şeklindedir.

1T9V Proteini / 2-methylhexacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: LEU A:293, LEU A:137, ALA A:299, ALA A:39, PHE A:666, MET A:573, PHE A:617, THR A:329, GLN A:34, TYR A:35, GLU A:673, GLY A:296, SER A:133, SER A:132, PRO A:41, THR A:295, SER A:134, ILE A:671, ILE A:38, THR A:37, ALA A:670, VAL A:672, SER A:135, LEU A:668, PRO A:669 şeklindedir.

1T9V Proteini / diacetone ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: ALA A:12, PHE A:11, ARG A:8, LEU A:486, ILE A:487, PRO A:490, ALA A:491, ASP A:7, LEU A:488 şeklindedir.

1T9V Proteini / eicosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: LEU A:293, ALA A:39, ALA A:299, ALA A:33, PRO A:36, PHE A:388, ILE A:38, VAL A:672, SER A:133, SER A:132, GLY A:296, THR A:295, ALA A:42, PRO A:40, PRO A:31, ASN A:298, ALA A:297, TYR A:35, THR A:37, SER A:389, ASN A:391, GLN A:469, GLY A:397 şeklindedir.

1T9V Proteini / docosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: TYR A:49, LEU A:750, TRP A:754, PHE A:727, PRO A:783, ALA A:52, GLY A:51, PRO A:50, GLU A:121, GLY A:756, SER A:757, GLY A:755, GLY A:751, ILE A:729, ILE A: 786, LEU A:782, MET A:781, TRP A:809 şeklindedir.

1T9V Proteini / nonacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: TYR A:35, LEU A:668, LEU A:293, PRO A:669, LEU A:828, ALA A:670, SER A:135, TYR A:327, GLU A:673, ARG A:717, ASN A:667, PHE A:666, ALA A:299, GLN A:569, PRO A:36, THR A:37, THE A:676, LEU A:674, GLY A:675, SER A:863, ASP A:681, PHE A:680 şeklindedir.

1T9V Proteini / nonadecane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: ALA A:39, ALA A:299, LEU A:293, ALA A:33, PRO A:40, PRO A:41, ALA A:42, THE

A:295, THR A:37, ALA A:297, GLY A:387, SER A:134, SER A:132, SER A:133, GLY A:296, ILE A:38, TYR A:35, PRO A:36, ASN A:298, PRO A:31, SER A:389, PHE A:388 şeklindedir.

1T9V Proteini / octacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: LEU A:782, ILE A:786, ASP A:53, GLN A:726, GLY A:51, THR A:56, LYS A:728, ALA A:52, LEU A:750, ILE A:729, TRP A:754, PHE A:727, PRO A:783, TRP A:809 şeklindedir.

1T9V Proteini / hexacontane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: SER A:807, ARG A:808, TRP A:809, PRO A:783, GLU A:810, PHE A:727, LEU A:782, MET A:781, ILE A:786, LEU A:750, ILE A:729, TRP A:754, GLY A:755, GLY A:51, ALA A:52, GLY A:751 şeklindedir.

1T9X Proteini / 1-hexadecanol ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: PRO A:31, ALA A:33, ALA A:299, LEU A:293, VAL A:672, SER A:389, ASN A:298, TYR A:35, PRO A:36, THR A:37, ALA A:297, GLY A:296, THR A:295, ILE A:38, ALA A:39, LEU A:137, SER A:133, SER A:135 şeklindedir.

1T9X proteini / docosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: ALA A:39, ALA A:42, LEU A:293, ALA A:299, PRO A:36, PRO A:31, PRO A:40, PRO A:41, THR A:37, THR A:295, SER A:132, SER A:133, VAL A:672, GLY A: 296, ILE A:38, ALA A:297, TYR A:35, ASN A:298, ASN A:391, PHE A:388, SER A:389, GLN A:469, ARG A:468 ALA A:465 şeklindedir.

1T9X Proteini / 2-methylhexacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: ALA A:39, LEU A:674, TYR A:35, ILE A:38, THR A:37, THR A:295, SER A:133, LEU A:293, PRO A:36, VAL A:672, PRO A:41, ALA A:42, SER A:132, PRO A:40, SER A:134, THR A:91, THR A:93, GLY A:861, TYR A:77, GLU A:673, ASP A:681, SER A:863 şeklindedir.

1T9X Proteini / eicosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: TYR A:35, ALA A:42, ALA A:39, PRO A:40, LEU A:674, ILE A:671, ILE A:38, LEU A:293,

PRO A:36, GLY A:296, THR A:37, THR A:295, SER A:133, SER A:132, VAL A:672, PRO A:41, THR A:93, TYR A:77 şeklindedir.

1T9X Proteini / nonacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: ALA A:42, LEU A:674, ALA A:39, VAL A:672, LEU A:293, GLY A:861, THR A:93, THR A:91, GLU A:673, THR A:91, SER A:132, TYR A:77, PRO A:40, SER A:134, PRO A:41, THR A:295, THR A:37, GLY A:296, ILE A:38, ILE A:671, PRO A: 36, TYR A:35, SER A:133 şeklindedir.

1T9X Proteini / nonadecane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: ALA A:42, ALA A:39, LEU A:293, ALA A:299, PRO A:36, PRO A:40, PHE A:388, SER A:389, ASN A:391, THR A:93, SER A:132, PRO A:41, THR A:295, SER A:133, ILE A:38, GLY A:296, ALA A:297, THR A:37, TYR A:35, GLN A:34, ASN A:298 şeklindedir.

1T9X Proteini / octacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: LEU A:828, LEU A:674, ALA A:42, ALA A:39, VAL A:672, ILE A:38, PHE A:680, THR A:676, GLN A:830, ASP A:681, SER A:863, GLU A:673, GLY A:861, PRO A:40, THR A:93, PRO A:41, SER A:132, THR A:295, SER A:133, THR A:37 şeklindedir.

1T9X Proteini / diacetone ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: GLN A:151, GLU A:152, ILE A:278, TYR A:275, GLU A:269, TRP A:187, ALA A:777, ARG A:780, MET A:774, PHE A:727, MET A:781, TRP A:754, ILE A:729, LEU A:750, ALA A:52, GLY A:755, GLY A:751, GLY A:51, SER A:84, ASP A:53 şeklindedir.

1T9X Proteini / diacetone ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: LEU A:713, MET A:712, PRO A:710, ASP A:711, THR A:714, ALA A:706, MET A:844, HIS A:709, LEU A:847, LEU A:843, GLN A:846, LYS A:835, ALA A:840 şeklindedir.

1T9Y Proteini / 1-hexadecanol ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: ALA A:39, ALA A:42, LEU A:293, ALA A:299, SER A:134, MET A:862, SER A:132, THR A:295, VAL A:672, GLY A:296, ILE A:38, THR A:37, PRO A:36, SER A:133, PRO A:40, PRO A:41, TYR A:35, GLN A:34 şeklindedir.

1T9Y Proteini / docosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: PHE A:617, PRO A:669, VAL A:672, ALA A:299, LEU A:293, ALA A:33, GLU A:673, SER A:134, SER A:135, MET A:573, PHE A:666, ALA A:670, ILE A:671, TYR A:35, PRO A:36, ILE A:38, ASN A:298, THR A:37, GLN A:34, ALA A:297, SER A:389, ASN A:391, PRO A:31 şeklindedir.

1T9Y Proteini / 2-methylhexacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: PHE A:666, PRO A:669, LEU A:668, LEU A:293, LEU A:137, ARG A:815, ASN A:719, ALA A:618, PHE A:617, MET A:575, SER A:134, SER A:135, GLN A:569, PHE A:136, TYR A:329, TYR A:327, ALA A:299 şeklindedir.

1T9Y Proteini / eicosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: PRO A:41, ALA A:39, LEU A:293, ALA A:33, ALA A:299, PRO A:36, ALA A:465, THR A:295, GLY A:296, ASN A:298, ASN A:391, SER A:389, PHE A:388, GLN A:469, SER A:133, ILE A:38, ALA A:297, THR A:37, TYR A:35, GLN A:34, GLY A:387, ARG A:468 şeklindedir.

1T9Y Proteini / nonacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: PRO A:669, LEU A:668, ALA A:299, TYR A:35, LEU A:293, ALA A:39, ILE A:38, PRO A:41, ALA A:42, TYR A:327, GLN A:34, PRO A:40, VAL A:672, SER A:135, GLN A:569, GLU A:673, ALA A:670, SER A:134, PRO A:36, THR A:37, MET A:862, SER A:133, THR A:295, SER A:132, THR A:91 şeklindedir.

1T9Y Proteini / nonadecane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: ALA A:42, ALA A:299, ALA A:39, PRO A:40, MET A:862, SER A:133, PRO A:41, SER A:132, SER A:134, THR A:295, ILE A:38, LEU A:293, GLY A:296, TYR A:35, PRO A:36, THR A:37, THR A:91, ALA A:297, ASN A:298, THR A:44 şeklindedir.

1T9Y Proteini / octacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: PHE A:617, LEU A:668, MET A:573, PRO A:669, VAL A: 672, TYR A:35, LEU A:293, ALA A:299, TYR A:327, GLU A:673, PHE A:666, SER A:134, SER A:135, GLN A:569, ALA A:670, ILE A:671, SER A:133, ALA A:39, THR A:295, THR A:37, ILE A:38, GLY A:296, PRO A:36, GLN A:34 şeklindedir.

1T9Y Proteini / diacetone ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: PRO A:490, ILE A:487, PHE A:11, ARG A:8, ALA A:12, ALA A:491, ASP A:7, LEU A:488, LEU A:486 şeklindedir.

1T9Y Proteini / hexacontane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: THR A:150, GLU A:152, GLY A:271, GLU A:269, TYR A:182, GLN A:151, TYR A:275, LEU A:270, ARG A:780, MET A:774, ASP A:276, TRP A:754, GLY A:755, GLT A:51, THB A:85, MET A:781, TRP A:809, PHE A:727, PRO A:783, LEU A:782, SER A:84, ASP A:53 şeklindedir.

2W1B proteini / 1-hexadecanol ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: ILE A:38, ALA A:39, ALA A:33, THR A:37, PRO A:36, ASN A:391, ILE: 671, SER A:389, PHE A:388, GLY A:387, GLN A:469, VAL A:672, GLU A:673, GLY A:296, GLN A:34, TYR A:35, ASN A:298, ALA A:297, LEU A:293, ALA A:299

2W1B Proteini / 2-methylhexacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: PRO A:783, PHE A:727, TRP A:809, LEU A:750, TRP A:754, ALA A:52, ALA A:752, LEU A:782, MET A:781, ILE A:729, GLY A:751, GLY A:755, PRO A:50, GLY A: 756, SER A:757, THR A:748, ILE A:204

2W1B / diacetone ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: LEU A:300, ALA A:299, ASN A:298, ALA A:33, THR A:37, GLN A:34, TYR A:35, ILE A:38, PRO A:36, ALA:297 şeklindedir.

2W1B / docosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: ALA A:33, ALA A:39, PRO A:36, ALA A:465, VAL A:672, GLN A:34, ILE A:671, GLU A:673, ILE A:38, LEU A:293, THR A:295, GLY A:296, TYR A:35, ASN A:298, ALA A:299, ALA A:297, THR A:37, GLY A:387, GLN A:469, SER A:389, PHE A:388 şeklindedir.

2W1B / eicosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: ASP A:53, GLY A:755, GLY A:51, GLY A:751, ILE A:729, LEU A:782, ILE A:786, GLU A:121, ALA A:52, TYR A:49, PRO A:50, LEU A:750, TRP A:754, PHE A:727, PRO A:783 şeklindedir.

2W1B / nonacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: GLY A:755, GLY A:51, PRO A:50, GLY A:751, ILE A:786, ASN A:747, LEU A:782, GLN A:726, PRO A:725, LEU A:750, ALA A:52, TYR A:49, TRP A:754, ILE A:729, PHE A:727, PRO A:783, TRP A:809 şeklindedir.

2W1B / nonadecane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: LEU A:868, ARG A:867, GLN A:928, ASP A:924, SER A:836, GLY A:838, GLU A:866, SER A:863, TYR A:864, GLN A:865, MET A:862, THR A:676, ASN A:923, SER A:561, SER A:869, SER A:562, THR A:837, SER A:462 şeklindedir.

2W1B / octacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: MET A:781, LEU A:782, TRP A:809, ILE A:786, ASP A:53, THR A:56, GLU A:121, GLY A:751, GLY A:756, TYR A:758, SER A:757, THR A:748, ILE A:729, PHE A:727, TRP A:754, PRO A:783, LEU A:750, ALA A:52, TYR A:49, ALA A:752, PRO A:50 şeklindedir.

2W1B Proteini / hexacontane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: ASN A:719, LEU A:828, ALA A:618, MET A:575, GLY A:720, GLN A:577, PRO A:718, PHE A:664, ARG A:717, SER A:715, THR A:714, PRO A:833, GLN A:830, ALA A:831, GLY A:679, THR A:678, SER A:836, ARG A:867, SER A:561, SER A:869, THR A:837, LEU A:868, ASN A:871, GLY A:70, MET A:841, GLY A:838, GLU A:866, GLN A:865 şeklindedir.

3W9H / eicosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: PRO A:36, TYR B:35, PHE B:136, VAL B:139, GLN B:34, SER B:135, ALA B:3, LEU B:137, SER B:134, LEU B:668, PRO B:326, VAL B:571, PHE B:628, TYR:327, VAL B:672 şeklindedir.

3W9H / diacetone ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: PHE B:332, ASP B:328, TRP B:634, PRO B:331, GLY B:570, GLN B:569, THR B:329, TYR B:327, PRO B:326, VAL B:571 şeklindedir.

3W9H / docosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: PRO C:40, ALA C:42, THR C:295, GLU C:673, SER C:133, GLY C:296, LEU C:293, THR C:37, TYR

C:35, ALA C:297, ASN C:298, PRO C:36, SER C:389, GLY C:387, GLN C:469, ALA C:39, PRO C:41, ALA C:299, ALA C:33, PHE C:388, PRO C:31 şeklindedir.

3W9H / 1-hexadecanol ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: GLN A:360, PHE A:516, ASN A:517, LEU A:357, PHE A:358, GLY A:506, PHE A:520, HIS A:505, GLU A:417, ALA A:421, GLU A:422, ILE A:500, ARG A:418, THR A:524, ARG A:973, ARG A:969, MET A:970 şeklindedir.

3W9H / 2-methylhexacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: ALA C:670, ILE C:671, GLN C:34, GLU C:673, ALA C: 297, ASN C:298, THR C:37, SER C:389, GLY C:387, GLN C:469, ILE C:38, ALA C:39, ARG C:468, GLY C:97, SER C:96, VAL C:672, TYR C:35, ALA C:299, LEU C:293, PRO C:36, PHE C:388 şeklindedir.

3W9H / nonacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: LEU B:177, ARG B:620, GLY B:179, ASN B:274, SER B:180, SER B:134, VAL B:672, VAL B:571, ILE B:277, VAL B:612, PHE B:178, PHE B:615, PHE B:136, PHE B:628, VAL B:139, PHE B:610, PRO B:326 şeklindedir.

3W9H / nonadecane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: ALA B:670, GLN B:34, ILE B:671, SER B:135, LEU B:668, VAL B:139, PHE B:178, PHE B:628, PRO B:326, PHE B:610, VAL B:571, TYR B:327, VAL B:672, TYR B:35, PHE B:136 şeklindedir.

3W9H / octacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: ILE A:671, VAL A:672, ILE A:38, TYR A:35, GLN A:34, GLU A:673, THR A:37, GLY A:97, GLY A:296, PRO A:36, SER A:96, SER A:135, ALA A:39, PRO A:41, LEU A:293, LEU A:137, ALA A:299, VAL A:333 şeklindedir.

3W9H / hexacontane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: PHE B:885, SER B:896, TRP B:895, ARG B:1032, VAL B:1029, PHE B:899, VAL B:1028, PHE B:1025, LEU B:903, LEU B:542, LEU B:903, LEU B:546, TYR B:545, VAL B:549, MET B:552, ALA B:553, VAL B:905, VAL B:909, ILE B:935, LEU B:931, VAL B:452, LEU B:931, LEU B:932 şeklindedir.

4DX5 / 1-hexadecanol ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: ALA A:297, GLY A:296, LEU A:293, SER A:133, PRO A:40, THR A:295, ALA A:42, SER A:132, PRO A:41, GLU A:673, ILE A:671, GLN A:34, TYR A:35, PRO A:36, ALA A:39, ILE A:38, ALA A:33 şeklindedir.

4DX5 / 2-methylhexacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: SER B:134, LEU B:668, MET B:573, PHE B: 617, TYR B:327, VAL B:139, PHE B:628, PHE B:610, PHE B:136, PHE B:178, PHE B:615, VAL B:612, ALA B:279, ILE B:277 şeklindedir.

4DX5 / diacetone ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: PHE B:563, LEU B:564, ALA B:677, THR B:676, ASP B:566, GLY B:675, ALA B:670, PRO B:669, ILE B:671, LEU B:674, SER B:562 şeklindedir.

4DX5 / docosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: ILE B:626, PHE B:136, MET B:573, PHE B:610, PHE B:628, VAL B:139, TYR B: 327, VAL B:612, PHE B:178, ILE B:277, ALA B:279 şeklindedir.

4DX5 / eicosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: PHE B:610, PHE B:178, PHE B:615, ILE B:626, VAL B:612, MET B:573, PHE B:628, VAL B:139, TYR B:327, LEU B:668, PHE B:136, PHE B:617, GLN B:569, VAL B:672, PRO B:669 şeklindedir.

4DX5 / nonacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: SER A:132, SER A:134, SER A:133, PRO A:41, PRO A:40, THR A:93, THR A:295, GLY A:296, THR A:37, GLU A:673, ILE A:38, ALA A:33, TYR A:35, GLN A:34, VAL A:333, LEU A:137, THR A:329, ILE A:671, SER A:135, PRO A: 669, ALA A:670, LEU A:293, ALA A:299, ALA A:39, ALA A:42 şeklindedir.

4DX5 / nonadecane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: PHE B:610, MET B:573, ILE B:626, PHE B:617, PHE B:615, VAL B:612, VAL B:139, PHE B:628, LEU B:668, VAL B:672, PHE B:178, PHE B:136, PRO B:669, GLN B:569, TYR B:327 şeklindedir.

4DX5 / octacosane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: SER B:389, LEU B:137, THR B:329, SER B:135, ILE B:671, ALA B: 670, PRO B:669, GLY B:296, THR B:295, TYR B:35, GLN B:34, GLN B:569, MET B:573, VAL B:612, PRO B:31, LEU B:293, ALA B:33, VAL B:672, LEU B:668, TYR B:327, PHE B:136, PHE B:628, VAL B:139, PHE B:178 şeklindedir.

4DX5 / hexacontane ligandı aminoasit dizilimi ve bağlanma cepleri: GLU B:273, SER B:180, ASN B:274, LYS B:163, GLN C:67, LEU C:117, ASN C:68, LEU B:177, ASN C:68, SER B:128, LEU C:113, GLY B:179, GLU B:130, GLN B:176, PHE B:178, ILE B:277, VAL B:612, PHE B:136, PHE B:615, SER B:134, PHE B:628, MET B:573, VAL B:672, PHE B:617, LEU B:668, PHE B:666, PRO B:669, ASP B:566, THR B: 676 şeklindedir.

1OYE proteininin ligandlarla yapmış olduğu en iyi bağlanma enerjilerinin sıralaması şu şekildedir: -4,10 kcal/mol, -4,05 kcal/mol, -3,70 kcal/mol, -3,59 kcal/mol, -3,39 kcal/mol, -3,34 kcal/mol, -2,78 kcal/mol, -2,70 kcal/mol, +3,12 kcal/mol. Bu sıralamaya göre en iyi bağlanma enerjisi gösteren bileşen -4,10 kcal/mol ile eicosane olmuştur.

1T9U proteininin ligandlarla yapmış olduğu en iyi bağlanma enerjilerinin sıralaması şu şekildedir: -4,27 kcal/mol, -4,26 kcal/mol, -3,86 kcal/mol, -3,80 kcal/mol, -3,67 kcal/mol, -3,61 kcal/mol, -3,51 kcal/mol, -3,29 kcal/mol, +2,85 kcal/mol. Bu sıralamaya göre en iyi bağlanma enerjisi gösteren bileşen -4,27 kcal/mol nonadecane ile buna en yakın değer olan -4,26 kcal/mol ile 2-methylhexacosane olmuştur.

1T9V proteininin ligandlarla yapmış olduğu en iyi bağlanma enerjilerinin sıralaması şu şekildedir: -4,11 kcal/mol, -4,06 kcal/mol, -4,02 kcal/mol, -3,71 kcal/mol, -3,68 kcal/mol, -3,49 kcal/mol, -2,55 kcal/mol, -1,88 kcal/mol, +3,26 kcal/mol. Bu sıralamaya göre en iyi bağlanma enerjisi gösteren bileşen -4,11 kcal/mol ile nonadecane olmuştur.

1T9X proteininin ligandlarla yapmış olduğu en iyi bağlanma enerjilerinin sıralaması şu şekildedir: -3,68 kcal/mol, -3,63 kcal/mol, -3,61 kcal/mol, -3,49 kcal/mol, -3,48 kcal/mol, -2,64 kcal/mol, -2,38 kcal/mol, -2,28 kcal/mol, +1,89 kcal/mol. Bu

sıralamaya göre en iyi bağlanma enerjisi gösteren bileşen -4,11 kcal/mol ile docosane olmuştur.

1T9Y proteininin ligandlarla yapmış olduğu en iyi bağlanma enerjilerinin sıralaması şu şekildedir: -3,88 kcal/mol, -3,78 kcal/mol, -3,70 kcal/mol, -3,69 kcal/mol, -3,61 kcal/mol, -3,50 kcal/mol, -3,01 kcal/mol, -2,75 kcal/mol, +4,56 kcal/mol. Bu sıralamaya göre en iyi bağlanma enerjisi gösteren bileşen -3,88 kcal/mol ile nonacosane olmuştur.

2W1B proteininin ligandlarla yapmış olduğu en iyi bağlanma enerjilerinin sıralaması şu şekildedir: -4,21 kcal/mol, -3,84 kcal/mol, -3,72 kcal/mol, -3,46 kcal/mol, -3,44 kcal/mol, -2,70 kcal/mol, -2,50 kcal/mol, -2,36 kcal/mol, +3,10 kcal/mol. Bu sıralamaya göre en iyi bağlanma enerjisi gösteren bileşen -4,21 kcal/mol ile diacetone alkol olmuştur.

3W9H proteininin ligandlarla yapmış olduğu en iyi bağlanma enerjilerinin sıralaması şu şekildedir: -4,59 kcal/mol, -4,53 kcal/mol, -3,81 kcal/mol, -3,75 kcal/mol, -3,69 kcal/mol, -3,47 kcal/mol, -3,37 kcal/mol, -2,97 kcal/mol, +2,80 kcal/mol. Bu sıralamaya göre en iyi bağlanma enerjisi gösteren bileşen -4,59 kcal/mol ile nonadecane olmuştur.

4DX5 proteininin ligandlarla yapmış olduğu en iyi bağlanma enerjilerinin sıralaması şu şekildedir: -4,71 kcal/mol, -4,70 kcal/mol, -4,39 kcal/mol, -4,21 kcal/mol, -4,11 kcal/mol, -3,93 kcal/mol, -3,44 kcal/mol, -3,29 kcal/mol, +0,07 kcal/mol. Bu sıralamaya göre en iyi bağlanma enerjisi gösteren bileşen -4,71 kcal/mol octacosane ile buna en yakın değer olan -4,70 kcal/mol ile nonadecane olmuştur.

Her bir bileşiğin bağlanma enerjileri en yüksekten en düşüğe doğru sıralanışı ise şu şekildedir

1-hexadecanol; -3,75 kcal/mol, -3,68 kcal/mol, -3,61 kcal/mol, -3,59 kcal/mol, -3,49 kcal/mol, -3,46 kcal/mol, -3,44 kcal/mol, -3,01 kcal/mol.

2-methylhexacosane; -4,26 kcal/mol, 4,06 kcal/mol, -3,93 kcal/mol, -3,37 kcal/mol, -3,34 kcal/mol, -2,75 kcal/mol, -2,64 kcal/mol, -2,36 kcal/mol.

Diacetone alkol; -4,21 kcal/mol, -4,21 kcal/mol, -4,05 kcal/mol, 4,02 kcal/mol, -3,81 kcal/mol, -3,70 kcal/mol, -3,61 kcal/mol, -3,29 kcal/mol

Docosane; -4,39 kcal/mol, -3,84 kcal/mol, -3,69 kcal/mol, -3,68 kcal/mol, -3,67 kcal/mol, -3,61 kcal/mol, -3,49 kcal/mol, -3,39 kcal/mol.

Eicosane; -4,53 kcal/mol, -4,11 kcal/mol, -4,10 kcal/mol, -3,86 kcal/mol, -3,71 kcal/mol, -3,69 kcal/mol, -3,48 kcal/mol, -3,44 kcal/mol.

Nonacosane; -3,88 kcal/mol, -3,51 kcal/mol, -3,47 kcal/mol, -3,29 kcal/mol, -2,78 kcal/mol, -2,70 kcal/mol, -2,55 kcal/mol, -2,28 kcal/mol.

Nonadecane; -4,70 kcal/mol, -4,59 kcal/mol, -4,27 kcal/mol, -4,11 kcal/mol, -3,78 kcal/mol, -3,72 kcal/mol, -3,70 kcal/mol, -3,63 kcal/mol.

Octacosane; -4,71 kcal/mol, -3,80 kcal/mol, -3,50 kcal/mol, -2,97 kcal/mol, -2,70 kcal/mol, -2,50 kcal/mol, -2,38 kcal/mol, -1,88 kcal/mol.

Hexacontane; +0,07 kcal/mol, +1,89 kcal/mol, +2,85 kcal/mol, +2,80 kcal/mol, +3,10 kcal/mol, +3,12 kcal/mol, +3,26 kcal/mol, +4,56 kcal/mol.

Bu verilere göre en iyi bağlanma enerjisi -4,71 kcal/mol enerji ile octacosane bileşenidir (PDB: 4DX5). En düşük bağlanma enerjisi ise +4,56 kcal/mol enerji ile hexacontane bileşenidir.

5.7 ADMET Analizi

Nonacosane, nonadecane, hexacontane, 1-hexadecanol, 2-methylhexacosane, octacosane, diacetone, eicosane bileşenlerinin fizikokimyasal özellikleri ve ilaca benzerlik sonuçları Tablo 4.57’de verilmiştir. Buna göre;

1-hexadecanol için ilaç benzerliği Lipinski (Pfizer), Ghose (Amgen), Veber (GSK), Egan (Pharmacia) ve Muegge (Bayer)' e göre bakıldığında Lipinski, Ghose ve Egan'a göre olumlu, Veber ve Muegge'ye göre olumsuz çıkmıştır.

Eicosane, Nonacosane, Nonadecane ve Octacosane için ilaç benzerliği sadece Lipinski'e göre olumlu çıkmış olup, diğerlerine göre olumsuz çıkmıştır.

Diacetone için ilaç benzerliği Lipinski, Veber ve Egan'a göre olumlu, Ghose ve Muegge'e göre olumsuz çıkmıştır.

Hexacontane için hiçbir ilaç benzerliği görülmemiştir.

2-methylhexacosane için ilaç benzerliği sadece Lipinski'e göre olumlu çıkmış olup, diğerlerine göre olumsuz çıkmıştır.

Genel olarak yorumlandığında ise, ilaç benzerliği Lipinski (Pfizer)'e göre çoğunlukta olup, hiçbir bileşenin Muegge (Bayer)'e göre etkisinin görülmediği ortaya konmuştur.

Bileşenlerin emilimlerine bakıldığı zaman ise; tüm bileşenlerin insan bağırsak emilimi olumlu olarak görülmüştür.

Caco-2 geçirgenliği ise bağırsak epitelyumu boyunca pasif difüzyonun dikkate alındığı bir geçirgenlik söz konusudur (Artursson, 1990; Zurnacı vd., 2021). 1-hexadecanol bileşeni hariç diğer bileşenlerde CaCo-2'nin geçirgenliği meydana geldiği görülmüştür.

Kan beyin bariyer penetrasyonunun tüm bileşenler için pozitif olduğu, böbrek organik katyon taşıyıcısının ise negatif olduğu görülmüştür.

Organ toksisitesine bakıldığı zaman ise akut oral toksisitede; nonacosane, nonadecane, hexacontane, 1-hexadecanol, octacosane, diacetone, eicosane bileşenlerinde III, 2-methylhexacosane bileşeni için IV'dür. Akut oral toksisitede III. Kategori; LD₅₀ değerlerinin 500 mg/kg'dan büyük ancak 5000 mg/kg'dan az olması anlamına gelir; hafif toksik ve hafif tahriş edici olarak kabul edilir (Zurnacı vd., 2021). Akut oral

toksosite için dört kategori vardır (kategori I, II, III ve IV). Kategori I'den kategori IV'e kadar ilgili sinyal sözcükleri yer almaktadır. Tehlike/zehir kelimesi, kimyasalın oldukça zehirli olduğu ve yutulduğunda ölümcül olduğu anlamına gelir; genellikle kafatası ve çapraz kemik simgesiyle işaretlenir. Uyarı kelimesi, kimyasalın orta derecede zehirli olduğunu, dikkat kelimesi ise hafif derecede zehirli olduğunu belirtir. U.S. EPA tarafından tanımlanan toksosite kategorilerinin genel tanımları Tablo 5.1’de verilmiştir (EPA, 2012; Xiao Li vd., 2014). Kategori IV'ün genellikle pratik olarak toksik olmadığı kabul edilir. 2-methylhexacosane bileşeni için Kategori IV’dür.

Tablo 5.1 Toksisite kategorileri

Akut Toksisite	Kategori I	Kategori II	Kategori III	Kategori IV
Oral (mg/kg)	≤ 50	> 50 ≤ 500	> 500 ≤ 5000	> 5000
Dermal (mg/kg)	≤ 200	> 200 ≤ 2000	> 2000 ≤ 5000	> 5000

Human ether-a-go-go-related gene (hERG) inhibisyonu, hERG geni tarafından kodlanan potasyum kanalının inhibisyonuna yol açar. Bu inhibisyonun ciddi kalp sorunlarına neden olduğu bilinmektedir (Wang vd., 2012; Zurnacı vd., 2021). hERG inhibisyonu için bileşen sonuçlarına bakıldığında tüm bileşenlerde zayıf inhibitör özelliği gösterdiği görülmüştür.

Genomik toksosite testleri için ise AMES toksosite ve kanserojen özelliklerine bakılmıştır. AMES testi, bir kimyasalın veya ilacın DNA'da mutasyonları tetikleme yeteneğini belirleyen bir testtir (URL-4, 2024). AMES testinin tüm bileşenlerde sonucu negatif olarak çıkmıştır. Kanserijen test sonuçlarına bakıldığı zaman ise sadece 1-hexadecanol bileşeni için negatif, diğerleri için pozitif sonuçlar alınmıştır.

Bileşenler arası veriler Tablo 4.57’ye göre yorumlandığında, ilaç benzerliği açısından en iyi bileşenin 1-hexadecanol ve diacetone olduğu ancak Caco-2 geçirgenliği açısından 1-hexadecanol’ün negatif, diğerlerinin pozitif olduğu, bağırsak emilimi ve kan beyin bariyer penetrasyonun tüm bileşenlerde pozitif olduğu, böbrek organik katyon taşıyıcısının tüm bileşenlerde negatif sonuç verdiği görülmüştür. Akut oral

toksosite açısından ise 2-methylhexacosane bileşeninin en düşük toksisiteye (kategori IV) olduğu, hERG inhibisyonunda tüm bileşenlerin zayıf ve AMES toksisitesinde tüm bileşenlerin negatif, kanserojen olarak ise sadece 1-hexadecenol bileşeninin negatif olduğu görülmüştür.

Dolayısıyla bağlanma enerjisine sahip en yüksek bileşen olan octacosane bileşeninin (-4,71 kcal/mol enerji PDB: 4DX5) sadece Lipinski (Pfizer)'a göre ilaç benzerliği bulunmaktadır. İnsan bağırsak emilimi, Caco-2 geçirgenliği, kan-beyin bariyer penetrasyonunun pozitif olduğu, böbrek organik katyon taşıyıcısının negatif, oral akut toksisitesi III. kategori, hERG inhibisyonu zayıf ve AMES toksisitesinin bulunmadığı, ama kanserojen etkisinin söz konusu olduğu görülmüştür.

6. SONUÇ

Tez çalışmasında kullanılan 6 adet ekstraktan (FF aseton, FF metanol, FF etil asetat, PH aseton, PH metanol, PH etil asetat) 3 adet ekstraktın (FF metanol, FF aseton, PH metanol) en etkili olduğu sonucuna varılmıştır. En etkili olan 3 ekstraktın, efflux pompa türü belirlenmesinde 2 adet ekstrakt analiz edilerek (FF aseton, PH metanol) AcrB efflux pompasına karşı inhibitör etkisinin FF aseton ekstraktında daha etkin olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak; bakteri+antibiyotik+ekstrakt kombinasyon uygulamalarında, ekstraktların potansiyel inhibitör etkisi gösterdiği ve dirençli olan antibiyotiklerin etkisinin geri kazanıldığı görülmüştür. Yine aynı şekilde, bu veriler ışığında yapılan FTIR analizinin sonucunda ekstraktların bakterilerin protein, lipid ve nükleik asit bölgelerinde değişime sebep olduğu görülmüştür. Ekstraktların GC/MS analizine göre majör komponentleri (>%10) belirlenmiş olup moleküler docking uygulaması yapılarak protein ligand uyum ilişkisine bakılmış bağlanma enerjileri ölçülmüştür. Octacosane bileşeni (-4,71 kcal/mol enerji PDB: 4DX5) en iyi bağlanma enerjisine sahiptir. *F. fomentarius* aseton ve *P. haritigii* metanol ekstraktları ile MST testi yapılarak AcrA, AcrB ve TolC proteinlerine bağlanma etkisi ölçülmüş ve AcrB proteinine karşı daha iyi etkinin görüldüğü yorumlanmıştır. ADMET *in silico* analizi yapılarak bileşenlerin ilaç benzerliklerine, emilim, dağılım, organ ve genomik toksisite sonuçlarına bakılmış ve en iyi potansiyele sahip bileşenler yorumlanmıştır. Tüm bu yapılan çalışmalar, tezin bütünselliğine uyum sağladığı ve FF metanol, FF aseton, PH metanol ekstraktlarının potansiyel efflux pompası inhibitörü özelliği taşıdıkları görülmüştür.

7. ÖNERİLER

Tezden elde edilen veriler ışığında, çalışmanın daha ileri aşamalarına gidilebilmesi için etken madde üzerinde çalışılması ve gen ekspresyon çalışmalarının yapılması, MDR suşlarda efflux pompa gen ifade seviyelerinin karşılaştırılması önerilmektedir. Ayrıca, yapılan MST test sonucu AcrB proteinine karşı inhibisyonun gözlemlendiği verilerine dayanarak, çalışmanın JW0451 (*E. coli* AcrB kontrol suşu) suşu ile devam edilmesi ve bununla ilgili gereken testlerin yapılması da önerilmektedir.



KAYNAKLAR

- Abbaszadeh, S., Sharifzadeh, A., Shokri, H., Khosravi, A. R., & Abbaszadeh, A. (2014). Antifungal efficacy of thymol, carvacrol, eugenol and menthol as alternative agents to control the growth of food-relevant fungi. *Journal de Mycologie Medicale*, 24(2), e51–e56. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2014.01.063>
- Abdallah, H. M., Al-Abd, A. M., El-Dine, R. S., & El-Halawany, A. M. (2015). P-glycoprotein inhibitors of natural origin as potential tumor chemo-sensitizers: A review. *Journal of Advanced Research*, 6(1), 45–62. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2014.11.008>
- Abdi, S. N., Ghotaslou, R., Ganbarov, K., Mobed, A., Tanomand, A., Yousefi, M., Asgharzadeh, M., & Kafil, H. S. (2020). Acinetobacter baumannii efflux pumps and antibiotic resistance. *Infection and Drug Resistance*, 13, 423–434. <https://doi.org/10.2147/IDR.S228089>
- Abramson, J., Smirnova, I., Kasho, V., Verner, G., Kaback, H. R., & Iwata, S. (2003). Structure and Mechanism of the Lactose Permease of Escherichia coli. *Science*, 301(5633), 610–615. <https://doi.org/10.1126/science.1088196>
- Abreu, A. C., Serra, S. C., Borges, A., Saavedra, M. J., Mcbain, A. J., Salgado, A. J., & Simões, M. (2015). Combinatorial activity of flavonoids with antibiotics against drug-resistant staphylococcus aureus. *Microbial Drug Resistance*, 21(6), 600–609. <https://doi.org/10.1089/mdr.2014.0252>
- Abulrob, A. N., Suller, M. T. E., Gumbleton, M., Simons, C., & Russell, A. D. (2004). Identification and biological evaluation of grapefruit oil components as potential novel efflux pump modulators in methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacterial strains. *Phytochemistry*, 65(22), 3021–3027. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2004.08.044>
- Adams, K. N., Szumowski, J. D., & Ramakrishnan, L. (2014). Verapamil, and its metabolite norverapamil, inhibit macrophage-induced, bacterial efflux pump-mediated tolerance to multiple anti-tubercular drugs. *Journal of Infectious Diseases*, 210(3), 456–466. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu095>
- Adaszek, Ł., Gadomska, D., Mazurek, Ł., Łyp, P., Madany, J., & Winiarczyk, S. (2019). Properties of capsaicin and its utility in veterinary and human medicine. *Research in Veterinary Science*, 123(December 2018), 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.12.002>
- Agarwal, R., Tandon, P., & Gupta, V. D. (2006). Phonon dispersion in poly(dimethylsilane). *Journal of Organometallic Chemistry*, 691(13), 2902–2908. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2006.02.032>
- Al-Karablieh, N., Weingart, H., & Ullrich, M. S. (2009). Genetic exchange of

multidrug efflux pumps among two enterobacterial species with distinctive ecological niches. *International Journal of Molecular Sciences*, 10(2), 629–645. <https://doi.org/10.3390/ijms10020629>

Al-Qadiri, H. M., Lin, M., Al-Holy, M. A., Cavinato, A. G., & Rasco, B. A. (2008). Monitoring Quality Loss of Pasteurized Skim Milk Using Visible and Short Wavelength Near-Infrared Spectroscopy and Multivariate Analysis. *Journal of Dairy Science*, 91(3), 950–958. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0618>

Aller, S. G., Yu, J., Ward, A., Weng, Y., Chittaboina, S., Zhuo, R., Harrell, P. M., Trinh, Y. T., Zhang, Q., Urbatsch, I. L., & Chang, G. (2009). Structure of P-Glycoprotein Reveals a Molecular Basis for Poly-Specific Drug Binding. *Science*, 323(5922), 1718–1722. <https://doi.org/10.1126/science.1168750>

Altınöz, E., & Altuner, E. M. (2020). Responses of some *Escherichia coli* clinical isolate strains with multiple drug resistance and overexpressed efux pumps against efux pump inhibitors. *International Journal of Biology and Chemistry*, 13(1), 77–87. <https://doi.org/10.26577/ijbch.2020.v13.i1.08>

Altınöz, E. (2019). Çoklu İlaç Direnci Gösteren Ve Efflux Pompa Sistemi Çalışan *Escherichia coli* Suşlarının Efflux Pompası İnhibitörlerine Karşı Cevaplarının Gözlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Kastamonu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

Altınöz, E., & Altuner, E. M. (2019). Antibiotic Resistance and Efflux Pumps. *International Journal of Innovative Research and Reviews (INJIRR)*, 3(2), 1–9.

Altınöz, Eda, Akata, I., & Altuner, E. M. (2024). Molecular Docking Application for the Potential use of Palmitic Acid as an AcrB , an Efflux Pump Protein , Inhibitor. *Horizons of Innovation: Conference on Multidisciplinary Trends in Science 2024*, 352–356.

Altuner, E. M., & Çetin, B. (2018). Antimicrobial activity of *Isoetecium alopecuroides* and potential effect of some climate elements on the activity of this bryophyte sample. *Kastamonu Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*, 18(2), 126–137. <https://doi.org/10.17475/kastorman.315779>

Amaral, L., Kristiansen, J. E., Abebe, L. S., & Millett, W. (1996). Inhibition of the respiration of multi-drug resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* by thioridazine: Potential use for initial therapy of freshly diagnosed tuberculosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 38(6), 1049–1053. <https://doi.org/10.1093/jac/38.6.1049>

Amaral, Leonard, Fanning, S., & Pagès, J.-M. (2011). Efflux Pumps of Gram-Negative Bacteria: Genetic Responses to Stress and the Modulation of their Activity by pH, Inhibitors, and Phenothiazines. İçinde E. J. Toone (Ed.), *Advances in enzymology and related areas of molecular biology* (ss. 61–108). <https://doi.org/10.1002/9780470920541.ch2>

Amaral, Leonard, Martins, M., & Viveiros, M. (2007). Enhanced killing of intracellular multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* by compounds that

- affect the activity of efflux pumps. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 59(6), 1237–1246. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl500>
- Ambrus, J. I., Kelso, M. J., Bremner, J. B., Ball, A. R., Casadei, G., & Lewis, K. (2008). Structure-activity relationships of 2-aryl-1H-indole inhibitors of the NorA efflux pump in *Staphylococcus aureus*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 18(15), 4294–4297. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.06.093>
- Andrus, P. G. L., & Strickland, R. D. (1998). Cancer grading by Fourier transform infrared spectroscopy. *Biospectroscopy*, 4(1), 37–46. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6343\(1998\)4:1<37::AID-BSPY4>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6343(1998)4:1<37::AID-BSPY4>3.0.CO;2-P)
- Anoushiravani, M., Falsafi, T., & Niknam, V. (2009). Proton motive force-dependent efflux of tetracycline in clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Journal of Medical Microbiology*, 58(10), 1309–1313. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.010876-0>
- Antonio, A. S., Wiedemann, L. S. M., & Veiga Junior, V. F. (2018). The genus: *Capsicum*: a phytochemical review of bioactive secondary metabolites. *RSC Advances*, 8(45), 25767–25784. <https://doi.org/10.1039/c8ra02067a>
- Aparna, V., Dineshkumar, K., Mohanalakshmi, N., Velmurugan, D., & Hopper, W. (2014). Identification of natural compound inhibitors for multidrug efflux pumps of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* using In Silico high-throughput virtual screening and In Vitro validation. *PLoS ONE*, 9(7), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101840>
- Apweiler, R., Bairoch, A., Wu, C. ., Barker, W. ., Boeckmann, B., Ferro, S., Gasteiger, E., Huang, H., Lopez, R., & Magrane, M. (2017). UniProt: the universal protein knowledgebase. *Nucleic Acids Research*, 45(D1), D158–D169. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1099>
- Artursson, P. (1990). Epithelial Transport Of Drugs In Cell Culture. I: A Model For Studying The Passive Diffusion Of Drugs Over Intestinal Absorbive (Caco-2) Cells. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79(6), 476–482. <https://doi.org/10.1002/jps.2600790604>
- Ashtiani, E. E., Gholizadeh Siahmazgi, Z., Mirpour, M., & Soltani, B. M. (2023). RND pump inhibition: in-silico and in-vitro study by Eugenol on clinical strain of *E. coli* and *P. aeruginosa*. *In Silico Pharmacology*, 11(22), 1–9. <https://doi.org/10.1007/s40203-023-00159-z>
- Audie, J., & Scarlata, S. (2007). A novel empirical free energy function that explains and predicts protein–protein binding affinities. *Biophysical Chemistry*, 129(2–3), 198–211. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2007.05.021>
- Aygül, A. (2015). The Importance of Efflux Systems in Antibiotic Resistance and Efflux Pump Inhibitors in the Management of Resistance. *Mikrobiyoloji Bulteni*, 49(2), 278–291. <https://doi.org/10.5578/mb.8964>

- Bambeke, V. F., Pagès, J. M., & Lee, V. J. (2006). Inhibitors of bacterial efflux pumps as adjuvants in antibiotic treatments and diagnostic tools for detection of resistance by efflux. *Recent patents on anti-infective drug discovery*, 1(2), 157–175.
- Banerjee, S. K., Bhatt, K., Rana, S., Misra, P., & Chakraborti, P. K. (1996). Involvement of an efflux system in mediating high level of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium smegmatis*. *Biochemical and biophysical research communications*, 226(2), 362–368.
- Baş, B. (2019). Fitopatojen Bakterilere Ait Salgı Sistemlerinin Genel Özellikleri. *Eskişehir Teknik Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi - C Yaşam Bilimleri Ve Biyoteknoloji*, 8(2), 238–260. <https://doi.org/10.18036/estubtdc.599174>
- Bazzaz, B. S. F., Memariani, Z., Khashiarmanesh, Z., Iranshahi, M., & Naderinasab, M. (2010). Effect of galbanic acid, a sesquiterpene coumarin from *Ferula szowitsiana*, as an inhibitor of efflux mechanism in resistant clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Brazilian Journal of Microbiology*, 41(3), 574–580.
- Belbachir, K., Noreen, R., Gouspillou, G., & Petibois, C. (2009). Collagen types analysis and differentiation by FTIR spectroscopy. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 395(3), 829–837. <https://doi.org/10.1007/s00216-009-3019-y>
- Beljebbar, A., Dukic, S., Amharref, N., Bellefqih, S., & Manfait, M. (2009). Monitoring of Biochemical Changes through the C6 Gliomas Progression and Invasion by Fourier Transform Infrared (FTIR) Imaging. *Analytical Chemistry*, 81(22), 9247–9256. <https://doi.org/10.1021/ac901464v>
- Bellinzoni, M., Buroni, S., Schaeffer, F., Riccardi, G., De Rossi, E., & Alzari, P. M. (2009). Structural plasticity and distinct drug-binding modes of LfrR, a mycobacterial efflux pump regulator. *Journal of Bacteriology*, 191(24), 7531–7537. <https://doi.org/10.1128/JB.00631-09>
- Belofsky, G., Carreno, R., Lewis, K., Ball, A., Casadei, G., & Tegos, G. P. (2006). Metabolites of the “smoke tree”, *Dalea spinosa*, potentiate antibiotic activity against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Natural Products*, 69(2), 261–264. <https://doi.org/10.1021/np058057s>
- Beveridge, T. J. (1999). Structures of gram-negative cell walls and their derived membrane vesicles. *Journal of Bacteriology*, 181(16), 4725–4733. <https://doi.org/10.1128/jb.181.16.4725-4733.1999>
- Bharate, S. B., & Singh, I. P. (2011). Quantitative structure–activity relationship study of phloroglucinol-terpene adducts as anti-leishmanial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21(14), 4310–4315. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.05.053>
- Bhattacharyya, T., Sharma, A., Akhter, J., & Pathania, R. (2017). The small molecule IITR08027 restores the antibacterial activity of fluoroquinolones against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* by efflux inhibition. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 50(2), 219–226.

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.03.005>

- Bitter, W., Houben, E. N. G., Luirink, J., & Appelmelk, B. J. (2009). Type VII secretion in mycobacteria: classification in line with cell envelope structure. *Trends in Microbiology*, 17(8), 337–338. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2009.05.007>
- Bolla, J. R., Su, C. C., Do, S. V., Radhakrishnan, A., Kumar, N., Long, F., Chou, T. H., Delmar, J. A., Lei, H. T., Rajashankar, K. R., Shafer, W. M., & Yu, E. W. (2014). Crystal structure of the *Neisseria gonorrhoeae* MtrD inner membrane multidrug efflux pump. *PLoS ONE*, 9(6), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097903>
- Boye, J. I., Alli, I., & Ismail, A. A. (1996). Interactions Involved in the Gelation of Bovine Serum Albumin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 44(4), 996–1004. <https://doi.org/10.1021/jf950529t>
- Braga, L. C., Leite, A. A. M., Xavier, K. G. S., Takahashi, J. A., Bemquerer, M. P., Chartone-Souza, E., & Nascimento, A. M. A. (2005). Synergic interaction between pomegranate extract and antibiotics against *Staphylococcus aureus*. *Canadian Journal of Microbiology*, 51(7), 541–547. <https://doi.org/10.1139/w05-022>
- Braibant, M., Gilot, P., & Content, J. (2000). The ATP binding cassette (ABC) transport systems of *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Microbiology Reviews*, 24(4), 449–467. [https://doi.org/10.1016/S0168-6445\(00\)00034-6](https://doi.org/10.1016/S0168-6445(00)00034-6)
- Brown, L., Wolf, J. M., Prados-Rosales, R., & Casadevall, A. (2015). Through the wall: extracellular vesicles in Gram-positive bacteria, mycobacteria and fungi. *Nature Reviews Microbiology*, 13(10), 620–630. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3480>
- Caine, S., Heraud, P., Tobin, M. J., McNaughton, D., & Bernard, C. C. A. (2012). The application of Fourier transform infrared microspectroscopy for the study of diseased central nervous system tissue. *NeuroImage*, 59(4), 3624–3640. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.033>
- Canli, K., Akata, I., & Altuner, E. M. (2016). In vitro antimicrobial activity screening of *Rheum rhabarbarum* roots. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*, 5(2), 01–04. <https://doi.org/10.21010/ajtcam.v13i4.7>
- Canli, K., Bozvel, M. E., Benek, A., Yetgin, A., Senturan, M., & Altuner, E. M. (2020). Chemical composition and in vitro antimicrobial activity of *matthiola tricuspidata* ethanol extract. *Fresenius Environmental Bulletin*, 29(10), 8863–8868.
- Canli, K., Yetgin, A., Akata, I., & Altuner, E. M. (2016). In vitro Antimicrobial Activity of *Angelica sylvestris* Roots. *International Journal of Biological Sciences*, 1(1), 1–7.
- Cannon, R. D., Lamping, E., Holmes, A. R., Niimi, K., Baret, P. V., Keniya, M. V., Tanabe, K., Niimi, M., Goffeau, A., & Monk, B. C. (2009). Efflux-mediated

- antifungal drug resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(2), 291–321. <https://doi.org/10.1128/CMR.00051-08>
- Cao, Y., Zhuang, M. F., Yang, Y., Xie, S. W., Cui, J. G., Cao, L., Zhang, T. T., & Zhu, Y. (2014). Preliminary study of quercetin affecting the hypothalamic-pituitary-gonadal axis on rat endometriosis model. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2014/781684>
- Černáková, L., Dižová, S., Gášková, D., Jančíková, I., & Bujdáková, H. (2019). Impact of farnesol as a modulator of efflux pumps in a fluconazole-resistant strain of *Candida albicans*. *Microbial Drug Resistance*, 25(6).
- Chan, B. C. L., Han, X. Q., Lui, S. L., Wong, C. W., Wang, T. B. Y., Cheung, D. W. S., Cheng, S. W., Ip, M., Han, S. Q. B., Yang, X.-S., Jolival, C., Lau, C. B. S., Leung, P. C., & Fung, K. P. (2014). Combating against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – two fatty acids from Purslane (*Portulaca oleracea* L.) exhibit synergistic effects with erythromycin. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67(1), 107–116. <https://doi.org/10.1111/jphp.12315>
- Chan, B. C. L., Ip, M., Gong, H., Lui, S. L., See, R. H., Jolival, C., Fung, K. P., Leung, P. C., Reiner, N. E., & Lau, C. B. S. (2013). Synergistic effects of diosmetin with erythromycin against ABC transporter over-expressed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) RN4220/pUL5054 and inhibition of MRSA pyruvate kinase. *Phytomedicine*, 20(7), 611–614. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.02.007>
- Cheng, S., Huang, A., Wang, S., & Zhang, Q. (2016). Effect of different heat treatment temperatures on the chemical composition and structure of chinese fir wood. *BioResources*, 11(2), 4006–4016. <https://doi.org/10.15376/biores.11.2.4006-4016>
- Chevalier, F. Le, Cascioferro, A., Majlessi, L., Herrmann, J. L., & Brosch, R. (2014). *Mycobacterium tuberculosis* evolutionary pathogenesis and its putative impact on drug development. *Future Microbiology*, 9(8), 969–985. <https://doi.org/10.2217/fmb.14.70>
- Choo, L. -P., Mansfield, J. R., Pizzi, N., Somorjai, R. L., Jackson, M., Halliday, W. C., & Mantsch, H. H. (1995). Infrared spectra of human central nervous system tissue: Diagnosis of alzheimer's disease by multivariate analyses. *Biospectroscopy*, 1(2), 141–148. <https://doi.org/10.1002/bspy.350010208>
- Choong, Y. K., Sun, S. Q., Zhou, Q., Ismail, Z., Rashid, B. A. A., & Tao, J. X. (2011). Determination of storage stability of the crude extracts of *Ganoderma lucidum* using FTIR and 2D-IR spectroscopy. *Vibrational Spectroscopy*, 57(1), 87–96. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2011.05.008>
- Chovanová, R., Mezovská, J., Vaverková, & Mikulášová, M. (2015). The inhibition the Tet(K) efflux pump of tetracycline resistant *Staphylococcus epidermidis* by essential oils from three *Salvia* species. *Letters in Applied Microbiology*, 61(1), 58–62. <https://doi.org/10.1111/lam.12424>

- Clissold, S. P., & Campoli-Richards, D. M. (1986). Omeprazole: A Preliminary Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Peptic Ulcer Disease and Zollinger-Ellison Syndrome. *Drugs*, 32(1), 15–47. <https://doi.org/10.2165/00003495-198632010-00002>
- Damto, T., Zewdu, A., & Birhanu, T. (2023). Application of Fourier transform infrared (FT-IR) spectroscopy and multivariate analysis for detection of adulteration in honey markets in Ethiopia. *Current Research in Food Science*, 7, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2023.100565>
- Das, S., Kumar, S., & Bhagowati, P. (2018). An update on plant-derived compounds as potential inhibitors of the bacterial efflux pumps: with reference to *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Preprints*, 2018120362. <https://doi.org/10.20944/preprints201812.0362.v1>
- de Knecht, G. J., van der Meijden, A., de Vogel, C. P., Aarnoutse, R. E., & de Steenwinkel, J. E. M. (2017). Activity of moxifloxacin and linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* in combination with potentiator drugs verapamil, timcodar, colistin and SQ109. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 49(3), 302–307. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.11.027>
- De Rossi, E., Branzoni, M., Cantoni, R., Milano, A., Riccardi, G., & Ciferri, O. (1998). mmr, a *Mycobacterium tuberculosis* gene conferring resistance to small cationic dyes and inhibitors. *Journal of Bacteriology*, 180(22), 6068–6071. <https://doi.org/10.1128/jb.180.22.6068-6071.1998>
- Deshayes, C., Bach, H., Euphrasie, D., Attarian, R., Coureuil, M., Sougakoff, W., Laval, F., Av-Gay, Y., Daffé, M., Etienne, G., & Reyrat, J. M. (2010). MmpS4 promotes glycopeptidolipids biosynthesis and export in *Mycobacterium smegmatis*. *Molecular Microbiology*, 78(4), 989–1003. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2010.07385.x>
- Dickson, R. A., Houghton, P. J., Hylands, P. J., & Gibbons, S. (2006). Antimicrobial, resistance-modifying effects, antioxidant and free radical scavenging activities of *Mezoneuron benthamianum* Baill., *Securinega virosa* Roxb. & Wld. and *Microglossa pyrifolia* Lam. *Phytotherapy Research*, 20(1), 41–45. <https://doi.org/10.1002/ptr.1799>
- Doroshenko, V., Airich, L., Vitushkina, M., Kolokolova, A., Livshits, V., & Mashko, S. (2007). YddG from *Escherichia coli* promotes export of aromatic amino acids. *FEMS Microbiology Letters*, 275(2), 312–318. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.00894.x>
- Dovbeshko, G. (2000). FTIR spectroscopy studies of nucleic acid damage. *Talanta*, 53(1), 233–246. [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(00\)00462-8](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(00)00462-8)
- Du, D., van Veen, H. W., Murakami, S., Pos, K. M., & Luisi, B. F. (2015). Structure, mechanism and cooperation of bacterial multidrug transporters. *Current Opinion in Structural Biology*, 33(Figure 1), 76–91. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2015.07.015>

- Du, D., Wang-Kan, X., Neuberger, A., van Veen, H. W., Pos, K. M., Piddock, L. J. V., & Luisi, B. F. (2018). Multidrug efflux pumps: structure, function and regulation. *Nature Reviews Microbiology*, 16(9), 523–539. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0048-6>
- Du, D., Wang, Z., James, N. R., Voss, J. E., Klimont, E., Ohene-Agyei, T., Venter, H., Chiu, W., & Luisi, B. F. (2014). Structure of the AcrAB-TolC multidrug efflux pump. *Nature*, 509(7501), 512–515. <https://doi.org/10.1038/nature13205>
- Dube, A., Nicolazzo, J. A., & Larson, I. (2010). Chitosan nanoparticles enhance the intestinal absorption of the green tea catechins (+)-catechin and (-)-epigallocatechin gallate. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 41(2), 219–225. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2010.06.010>
- Dwivedi, G. R., Maurya, A., Yadav, D. K., Singh, V., Khan, F., Gupta, M. K., Singh, M., Darokar, M. P., & Srivastava, S. K. (2019). Synergy of clavine alkaloid ‘chanoclavine’ with tetracycline against multi-drug-resistant E. coli. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 37(5), 1307–1325. <https://doi.org/10.1080/07391102.2018.1458654>
- Eicher, T., Cha, H. J., Seeger, M. A., Brandstätter, L., El-Delik, J., Bohnert, J. A., Kern, W. V., Verrey, F., Grütter, M. G., Diederichs, K., & Pos, K. M. (2012). Transport of drugs by the multidrug transporter AcrB involves an access and a deep binding pocket that are separated by a switch-loop. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(15), 5687–5692. <https://doi.org/10.1073/pnas.1114944109>
- Elkins, C. A., Mullis, L. B., Lacher, D. W., & Jung, C. M. (2010). Single nucleotide polymorphism analysis of the major tripartite multidrug efflux pump of Escherichia coli: Functional conservation in disparate animal reservoirs despite exposure to antimicrobial chemotherapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(3), 1007–1015. <https://doi.org/10.1128/AAC.01126-09>
- EPA, U. (2012). Label Review Manual. İçinde *Precautionary Statements*. DC.
- Exner, M., Bhattacharya, S., Christiansen, B., Gebel, J., Goroncy-Bermes, P., Hartemann, P., Heeg, P., Ilschner, C., Kramer, A., Larson, E., Merckens, W., Mielke, M., Oltmanns, P., Ross, B., Rotter, M., Schmithausen, Maria, R., Sonntag, Hans-Günther, & Trautmann, M. (2017). Antibiotic resistance: What is so special about multidrug-resistant Gram-negative bacteria? *GMS Hygiene and Infection Control*, 12, 1–24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5388835/>
- Fabian, H., Jackson, M., Murphy, L., Watson, P. H., Fichtner, I., & Mantsch, H. H. (1995). A comparative infrared spectroscopic study of human breast tumors and breast tumor cell xenografts. *Biospectroscopy*, 1(1), 37–45. <https://doi.org/10.1002/bspy.350010106>
- Falcão-Silva, V. S., Silva, D. A., Souza, M. D. F. V., & Siqueira-Junior, J. P. (2009). Modulation of drug resistance in Staphylococcus aureus by a kaempferol

glycoside from *Herissantia tiubae* (Malvaceae). *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23(10), 1367–1370.

Fan, J., Fu, A., & Zhang, L. (2019). Progress in molecular docking. *Quantitative Biology*, 7(2), 83–89. <https://doi.org/10.1007/s40484-019-0172-y>

Farazuddin, M., Dua, B., Zia, Q., Khan, A. A., Joshi, B., & Owais, M. (2014). Chemotherapeutic potential of curcumin-bearing microcells against hepatocellular carcinoma in model animals. *International Journal of Nanomedicine*, 9(1), 1139–1152. <https://doi.org/10.2147/IJN.S34668>

Fehlbaum, P., Bulet, P., Chernysh, S., Briand, J. P., Roussel, J. P., Letellier, L., Hetru, C., & Hoffmann, J. A. (1996). Structure-activity analysis of thanatin, a 21-residue inducible insect defense peptide with sequence homology to frog skin antimicrobial peptides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(3), 1221–1225. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.3.1221>

Fenosa, A., Fusté, E., Ruiz, L., Veiga-Crespo, P., Vinuesa, T., Guallar, V., Villa, T. G., & Viñas, M. (2009). Role of TolC in *Klebsiella oxytoca* resistance to antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63(4), 668–674. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp027>

Ferreira, S., Silva, F., Queiroz, J. A., Oleastro, M., & Domingues, F. C. (2014). Resveratrol against *Arcobacter butzleri* and *Arcobacter cryaerophilus*: Activity and effect on cellular functions. *International Journal of Food Microbiology*, 180, 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2014.04.004>

Foucaud, Y., Lainé, J., Filippov, L. O., Barrès, O., Kim, W. J., Filippova, I. V., Pastore, M., Lebègue, S., & Badawi, M. (2021). Adsorption mechanisms of fatty acids on fluorite unraveled by infrared spectroscopy and first-principles calculations. *Journal of Colloid and Interface Science*, 583, 692–703. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2020.09.062>

Fujita, M., Shiota, S., Kuroda, T., Hatano, T., Yoshida, T., Mizushima, T., & Tsuchiya, T. (2005). Remarkable synergies between baicalein and tetracycline, and baicalein and β -lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Microbiology and Immunology*, 49(4), 391–396. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2005.tb03732.x>

Fung, M. F. K., Senterman, M. K., Mikhael, N. Z., Lacelle, S., & Wong, P. T. T. (1996). Pressure-tuning Fourier transform infrared spectroscopic study of carcinogenesis in human endometrium. *Biospectroscopy*, 2(3), 155–165. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-6343\(1996\)2:3<155::aid-bspy2>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-6343(1996)2:3<155::aid-bspy2>3.0.co;2-7)

Garvey, M. I., & Piddock, L. J. V. (2008). The efflux pump inhibitor reserpine selects multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains that overexpress the ABC transporters PatA and PatB. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(5), 1677–1685. <https://doi.org/10.1128/AAC.01644-07>

- Gault, N., Rigaud, O., Poncy, J.-L., & Lefaix, J.-L. (2005). Infrared microspectroscopy study of γ -irradiated and H₂O₂ -treated human cells. *International Journal of Radiation Biology*, 81(10), 767–779. <https://doi.org/10.1080/095533000500515368>
- Ge, Q., Yamadah, Y., & Zgurskaya, E. (2009). The C-terminal domain of AcrA is essential for the assembly and function of the multidrug efflux pump AcrAB-TolC. *Journal of Bacteriology*, 191(13), 4365–4371. <https://doi.org/10.1128/JB.00204-09>
- Germann, U. A., Ford, P. J., Shlyakhter, D., Mason, V. S., & Harding, M. W. (1997). Chemosensitization and drug accumulation effects of VX-710, verapamil, cyclosporin A, MS-209 and GF120918 in multidrug resistant HL60/ADR cells expressing the multidrug resistance-associated protein MRP. *Anti-cancer drugs*, 8(2), 141–155.
- Germann, U. A., Shlyakhter, D., Mason, V. S., Ford, P. J., & Harding, M. W. (1996). VX-853: A novel bispecific chemosensitizer which reverses P-glycoprotein-and MRP-mediated multidrug resistance. *In proc Am Assoc Cancer Res*, 37.
- Germann, U. A., Shlyakhter, D., Mason, V. S., Zelle, R. E., Duffy, J. P., Galullo, V., Armistead, D. M., Saunders, J. O., Boger, J., & Harding, M. W. (1997). Cellular and biochemical characterization of VX-710 as a chemosensitizer: reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in vitro. *Anti-cancer drugs*, 8(2), 125–140.
- Gibbons, S., Moser, E., & Kaatz, G. W. (2004). Catechin gallates inhibit multidrug resistance (MDR) in *Staphylococcus aureus*. *Planta medica*, 70(12), 1240–1242.
- Gibbons, Simon, Oluwatuyi, M., Veitch, N. C., & Gray, A. I. (2003). Bacterial resistance modifying agents from *Lycopus europaeus*. *Phytochemistry*, 62(1), 83–87. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(02\)00446-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(02)00446-6)
- Grossman, T. H., Shoen, C. M., Jones, S. M., Jones, P. L., Cynamon, M. H., & Locher, C. P. (2015). The efflux pump inhibitor timcodar improves the potency of antimycobacterial agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(3), 1534–1541. <https://doi.org/10.1128/AAC.04271-14>
- Guan, W., Zhao, Y., Lei, C., & Yu, G. (2023). Molecularly confined hydration in thermoresponsive hydrogels for efficient atmospheric water harvesting. *Pnas*, 120(38), 1–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.2308969120>
- Guerra, R. M., Durán, I., & Ortíz, P. (1996). FTIR monomer conversion analysis of UDMA-based dental resins. *Journal of Oral Rehabilitation*, 23(9), 632–637. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.1996.tb00903.x>
- Gülay, Z. (2001). Antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve çözüm önerileri: Beta-laktamlara ve karbapenemlere direnç. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 5, 210–229.
- Gülçin, İ. (2010). Antioxidant properties of resveratrol: A structure–activity insight.

Innovative Food Science & Emerging Technologies, 11(1), 210–218.
<https://doi.org/10.1016/j.ifset.2009.07.002>

- Güney, G., Kaplan, G., Altındemir, Taştaltın, C., & Gürol, İ. (2023). Advanced tetra amino (ATA-100) cobalt(II) phthalocyanine-based metallo-covalent organic polymer for sensitively detecting volatile organic compounds. *Turkish Journal of Chemistry*, 47(5), 1138–1148. <https://doi.org/10.55730/1300-0527.3600>
- Gupta, Anuj K., Chauhan, D. S., Srivastava, K., Das, R., Batra, S., Mittal, M., Goswami, P., Singhal, N., Sharma, V. D., Venkatesan, K., Hasnain, S. E., & Katoch, V. M. (2006). Estimation of efflux mediated multi-drug resistance and its correlation with expression levels of two major efflux pumps in mycobacteria. *Journal of Communicable Diseases*, 38(3), 246–254.
- Gupta, Anuj Kumar, Reddy, V. P., Lavania, M., Chauhan, D. S., Venkatesan, K., Sharma, V. D., Tyagi, A. K., & Katoch, V. M. (2010). JcfA (Rv2459), a drug efflux gene in Mycobacterium tuberculosis confers resistance to isoniazid & ethambutol. *Indian Journal of Medical Research*, 132(8), 176–188.
- Gupta, S., Cohen, K. A., Winglee, K., Maiga, M., Diarra, B., & Bishai, W. R. (2014). Efflux inhibition with verapamil potentiates bedaquiline in mycobacterium tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(1), 574–576. <https://doi.org/10.1128/AAC.01462-13>
- Gupta, S., Tyagi, S., Almeida, D. V., Maiga, M. C., Ammerman, N. C., & Bishai, W. R. (2013). Acceleration of tuberculosis treatment by adjunctive therapy with verapamil as an efflux inhibitor. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(5), 600–607. <https://doi.org/10.1164/rccm.201304-0650OC>
- Hamilton-Miller, J. M. T., & Shah, S. (1999). Disorganization of cell division of methicillin-resistant Staphylococcus aureus by a component of tea (Camellia sinensis): A study by electron microscopy. *FEMS Microbiology Letters*, 176(2), 463–469. [https://doi.org/10.1016/S0378-1097\(99\)00273-6](https://doi.org/10.1016/S0378-1097(99)00273-6)
- Hamilton-Miller, J. M. T., & Shah, S. (2000). Activity of the tea component epicatechin gallate and analogues against methicillin-resistant Staphylococcus aureus [5]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46(5), 852–853. <https://doi.org/10.1093/jac/46.5.852>
- Hammody, Z., Argov, S., Sahu, R. K., Cagnano, E., Moreh, R., & Mordechai, S. (2008). Distinction of malignant melanoma and epidermis using IR micro-spectroscopy and statistical methods. *The Analyst*, 133(3), 372. <https://doi.org/10.1039/b712040k>
- Hao, P., Shi-Liang, Z., Ju, L., Ya-Xin, D., Biao, H., Xu, W., Min-Tao, H., Shou-Gang, K., & Ke, W. (2011). The role of ABC efflux pump, Rv1456c-Rv1457c-Rv1458c, from Mycobacterium tuberculosis clinical isolates in China. *Folia Microbiologica*, 56(6), 549–553. <https://doi.org/10.1007/s12223-011-0080-7>
- Hasdemir, U. (2007). Çoklu İlaç Direncinde Bakteri Hücre Duvarı Organizasyonunun Ve Aktif Pompa Sistemlerinin Rolü. *Mikrobiyoloji Bulteni*, 41(2), 309–327.

- Hassan, K. A., Jackson, S. M., Penesyan, A., Patching, S. G., Tetu, S. G., Eijkelkamp, B. A., Brown, M. H., Henderson, P. J. F., & Paulsen, I. T. (2013). Transcriptomic and biochemical analyses identify a family of chlorhexidine efflux proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(50), 20254–20259. <https://doi.org/10.1073/pnas.1317052110>
- Hassan, K. A., Liu, Q., Elbourne, L. D. H., Ahmad, I., Sharples, D., Naidu, V., Chan, C. L., Li, L., Harborne, S. P. D., Pokhrel, A., Postis, V. L. G., Goldman, A., Henderson, P. J. F., & Paulsen, I. T. (2018). Pacing across the membrane: the novel PACE family of efflux pumps is widespread in Gram-negative pathogens. *Research in Microbiology*, 169(7–8), 450–454. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2018.01.001>
- Hassan, K. A., Liu, Q., Henderson, P. J. F., & Paulsen, I. T. (2015). Homologs of the *Acinetobacter baumannii* acei transporter represent a new family of bacterial multidrug efflux systems. *mBio*, 6(1), e01982-14. <https://doi.org/10.1128/mBio.01982-14>
- Hayati-Ashtiani, M. (2012). Use of FTIR spectroscopy in the characterization of natural and treated nanostructured bentonites (montmorillonites). *Particulate Science and Technology*, 30(6), 553–564. <https://doi.org/10.1080/02726351.2011.615895>
- He, X., Szewczyk, P., Karyakin, A., Evin, M., Hong, W. X., Zhang, Q., & Chang, G. (2010). Structure of a cation-bound multidrug and toxic compound extrusion transporter. *Nature*, 467(7318), 991–994. <https://doi.org/10.1038/nature09408>
- Hobbs, E. C., Yin, X., Paul, B. J., Astarita, J. L., & Storz, G. (2012). Conserved small protein associates with the multidrug efflux pump AcrB and differentially affects antibiotic resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(41), 16696–16701. <https://doi.org/10.1073/pnas.1210093109>
- Holden, C. A., Bailey, J. P., Taylor, J. E., Martin, F., Beckett, P., & McAinsh, M. (2022). Know your enemy: Application of ATR-FTIR spectroscopy to invasive species control. *PLoS ONE*, 17(1 January), 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261742>
- Hood, J. D., Banks, R. M., Brewer, M. D., Fish, J. P., Manger, B. R., & Poulton, M. E. (1989). A novel series of milbemycin antibiotics from *Streptomyces* strain E225 I. Discovery, fermentation and anthelmintic activity. *The Journal of Antibiotics*, 42(11), 1593–1598.
- Huang, Y., Lemieux, M. J., Song, J., Auer, M., & Wang, D. N. (2003). Structure and mechanism of the glycerol-3-phosphate transporter from *Escherichia coli*. *Science*, 301(5633), 616–620. <https://doi.org/10.1126/science.1087619>
- Hürlimann, L. M., Hohl, M., & Seeger, M. A. (2017). Split tasks of asymmetric nucleotide-binding sites in the heterodimeric ABC exporter EfrCD. *FEBS Journal*, 284(11), 1672–1687. <https://doi.org/10.1111/febs.14065>

- Husain, F., & Nikaido, H. (2010). Substrate path in the AcrB multidrug efflux pump of *Escherichia coli*. *Molecular Microbiology*, 78(2), 320–330. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2010.07330.x>
- Igisu, M., Ueno, Y., & Takai, K. (2018). FTIR microspectroscopy of carbonaceous matter in ~ 3.5 Ga seafloor hydrothermal deposits in the North Pole area, Western Australia. *Progress in Earth and Planetary Science*, 5(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s40645-018-0242-1>
- Jachak, S. M., Roy, S. K., Gupta, S., Ahirrao, P., & Gibbons, S. (2012). Small-molecule efflux pump inhibitors from natural products as a potential source of antimicrobial agents. İçinde G. Tegos & E. Mylonakis (Ed.), *Antimicrobial Drug Discovery: Emerging Strategies* (ss. 62–76). CAB International. <https://doi.org/10.1079/9781845939434.0062>
- Jack, D. L., Yang, N. M., & Saier, M. H. (2001). The drug/metabolite transporter superfamily. *European Journal of Biochemistry*, 268(13), 3620–3639. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2001.02265.x>
- Jia, N., Li, S. M., Ma, M. G., Zhu, J. F., & Sun, R. C. (2011). Synthesis and characterization of cellulose-silica composite fiber in ethanol/water mixed solvents. *BioResources*, 6(2), 1186–1195. <https://doi.org/10.15376/biores.6.2.1186-1195>
- Jiao, L., Xiao, H., Wang, Q., & Sun, J. (2013). Thermal degradation characteristics of rigid polyurethane foam and the volatile products analysis with TG-FTIR-MS. *Polymer Degradation and Stability*, 98(12), 2687–2696. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2013.09.032>
- Jin, J., Zhang, J. Y., Guo, N., Sheng, H., Li, L., Liang, J. C., Wang, X. L., Li, Y., Liu, M. Y., Wu, X. P., & Yu, L. (2010). Farnesol, a potential efflux pump inhibitor in mycobacterium smegmatis. *Molecules*, 15(11), 7750–7762. <https://doi.org/10.3390/molecules15117750>
- Joshi, P., Singh, S., Wani, A., Sharma, S., Jain, S. K., Singh, B., Gupta, B. D., Satti, N. K., Koul, S., Khan, I. . ., Kumar, A., & Bharate, S. B. (2014). Osthol and curcumin as inhibitors of human Pgp and multidrug efflux pumps of *Staphylococcus aureus*: reversing the resistance against frontline antibacterial drugs. *MedChemComm*, 5(10), 1540–1547.
- Junhom, C., Weerapreeyakul, N., Tanthanuch, W., & Thumanu, K. (2016). FTIR microspectroscopy defines early drug resistant human hepatocellular carcinoma (HepG2) cells. *Experimental Cell Research*, 340(1), 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2015.12.007>
- Kaatz, G. W., Moudgal, V. V., Seo, S. M., Hansen, J. B., & Kristiansen, J. E. (2003). Phenylpiperidine selective serotonin reuptake inhibitors interfere with multidrug efflux pump activity in *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 22(3), 254–261. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(03\)00220-6](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00220-6)

- Kaback, H. R., Sahin-Tóth, M., & Weinglass, A. B. (2001). The kamikaze approach to membrane transport. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2(8), 610–620. <https://doi.org/10.1038/35085077>
- Kačuráková, M., Smith, A. C., Gidley, M. J., & Wilson, R. H. (2002). Molecular interactions in bacterial cellulose composites studied by 1D FT-IR and dynamic 2D FT-IR spectroscopy. *Carbohydrate Research*, 337(12), 1145–1153. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(02\)00102-7](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(02)00102-7)
- Kalia, N. P., Mahajan, P., Mehra, R., Nargotra, A., Sharma, J. P., Koul, S., & Khan, I. A. (2012). Capsaicin, a novel inhibitor of the NorA efflux pump, reduces the intracellular invasion of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(10), 2401–2408. <https://doi.org/10.1093/jac/dks232>
- Kansiz, M., Heraud, P., Wood, B., Burden, F., Beardall, J., & McNaughton, D. (1999). Fourier Transform Infrared microspectroscopy and chemometrics as a tool for the discrimination of cyanobacterial strains. *Phytochemistry*, 52(3), 407–417. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(99\)00212-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(99)00212-5)
- Khameneh, B., Iranshahy, M., Soheili, V., & Fazly Bazzaz, B. S. (2019). Review on plant antimicrobials: a mechanistic viewpoint. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 8(1), 1–28. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0559-6>
- Khanmohammadi, M., & Garmarudi, A. B. (2011). Infrared spectroscopy provides a green analytical chemistry tool for direct diagnosis of cancer. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 30(6), 864–874. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2011.02.009>
- Kher, A., Udabage, P., McKinnon, I., McNaughton, D., & Augustin, M. A. (2007). FTIR investigation of spray-dried milk protein concentrate powders. *Vibrational Spectroscopy*, 44(2), 375–381. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2007.03.00>
- Kim, M. K., Kim, Y., Choo, H., & Chong, Y. (2017). Quercetin-glutamic acid conjugate with a non-hydrolysable linker; a novel scaffold for multidrug resistance reversal agents through inhibition of P-glycoprotein. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 25(3), 1219–1226. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.12.034>
- King, V. F., Garcia, M. L., Himmel, D., Reuben, J. P., Lam, Y. K. T., Pan, J. X., Han, G. Q., & Kaczorowski, G. J. (1988). Interaction of tetrandrine with slowly inactivating calcium channels. Characterization of calcium channel modulation by an alkaloid of Chinese medicinal herb origin. *Journal of Biological Chemistry*, 263(5), 2238–2244. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)69196-3](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)69196-3)
- Kılıç, G. B., & Karahan, A. G. (2010). Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (Ftir Spektroskopisi ve Laktik Asit Bakterilerinin Tanısında Kullanılması. *GIDA*, 35(6), 445–452.
- Koronakis, V., Sharff, A., Koronakis, E., Luisi, B., & Hughes, C. (2000). Crystal structure of the bacterial membrane protein TolC central to multidrug efflux and protein export. *Nature*, 405, 914–919. <https://doi.org/10.1038/35016007>

- Koshland Jr, D. E. (2010). The Key–Lock Theory and the Induced Fit Theory. *Angewandte Chemie International Edition*, 33(23–24), 2375–2378. <https://doi.org/10.1002/anie.199423751>
- Kovač, J., Šimunović, K., Wu, Z., Klančnik, A., Bucar, F., Zhang, Q., & Možina, S. (2015). Antibiotic resistance modulation and modes of action of (-)- α -Pinene in *Campylobacter jejuni*. *PLoS ONE*, 10(4), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122871>
- Kristiansen, M. M., Leandro, C., Ordway, D., Martins, M., Viveiros, M., Pacheco, T., Molnar, J., Kristiansen, J. E., & Amaral, L. (2006). Thioridazine reduces resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by inhibiting a reserpine-sensitive efflux pump. *in vivo*, 20, 361–366.
- Kumar, A., Khan, I. A., Koul, S., Koul, J. L., Taneja, S. C., Ali, I., Ali, F., Sharma, S., Mirza, Z. M., Kumar, M., Sangwan, P. L., Gupta, P., Thota, N., & Qazi, G. N. (2008). Novel structural analogues of piperine as inhibitors of the NorA efflux pump of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(6), 1270–1276. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn088>
- Kumar, S., Mukherjee, M. M., & Varela, M. F. (2013). Modulation of Bacterial Multidrug Resistance Efflux Pumps of the Major Facilitator Superfamily. *International Journal of Bacteriology*, 2013, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2013/204141>
- Kuroda, T., & Tsuchiya, T. (2009). Multidrug efflux transporters in the MATE family. *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics*, 1794(5), 763–768. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2008.11.012>
- Larrouy-Maumus, G., Škovierová, H., Dhouib, R., Angala, S. K., Zuberogoitia, S., Pham, H., Villela, A. D., Mikušová, K., Noguera, A., Gilleron, M., Valentínová, L., Korduláková, J., Brennan, P. J., Puzo, G., Nigou, J., & Jackson, M. (2012). A small multidrug resistance-like transporter involved in the arabinosylation of arabinogalactan and lipoarabinomannan in mycobacteria. *Journal of Biological Chemistry*, 287(47), 39933–39941. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.400986>
- Lasch, P., & Naumann, D. (1998). FT-IR microspectroscopic imaging of human carcinoma thin sections based on pattern recognition techniques. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, 44(1), 189–202.
- Lechner, D., Gibbons, S., & Bucar, F. (2008). Plant phenolic compounds as ethidium bromide efflux inhibitors in *Mycobacterium smegmatis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(2), 345–348. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn178>
- Lee, M. D., Galazzo, J. L., Staley, A. L., Lee, J. C., Warren, M. S., Fuernkranz, H., Chamberland, S., Lomovskaya, O., & Miller, G. H. (2001). Microbial fermentation-derived inhibitors of efflux-pump-mediated drug resistance. *Farmaco*, 56(1–2), 81–85. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(01\)01002-3](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(01)01002-3)
- Lee, S. Y., Yoon, K.-A., Jang, S. H., Ganbold, E. O., Uuriintuya, D., Shin, S.-M., Ryu, P. D., & Joo, S.-W. (2009). Infrared spectroscopy characterization of normal and

- lung cancer cells originated from epithelium. *Journal of Veterinary Science*, 10(4), 299. <https://doi.org/10.4142/jvs.2009.10.4.299>
- Li, B., Yao, Q., Pan, X. C., Wang, N., Zhang, R., Li, J., Ding, G., Liu, X., Wu, C., Ran, D., Zheng, J., & Zhou, H. (2011). Artesunate enhances the antibacterial effect of β -lactam antibiotics against *Escherichia coli* by increasing antibiotic accumulation via inhibition of the multidrug efflux pump system AcrAB-TolC. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(4), 769–777. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr017>
- Li, G., Zhang, J., Guo, Q., Wei, J., Jiang, Y., Zhao, X., Zhao, L. L., Liu, Z., Lu, J., & Wan, K. (2015). Study of efflux pump gene expression in rifampicin-monoresistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Journal of Antibiotics*, 68(7), 431–435. <https://doi.org/10.1038/ja.2015.9>
- Li, X. Z., & Nikaido, H. (2009). Efflux-mediated drug resistance in bacteria: An Update. *Drugs*, 69(12), 1555–1623.
- Li, Xian Zhi, & Nikaido, H. (2004). Efflux-Mediated Drug Resistance in Bacteria. *Drugs*, 64(2), 159–204. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464020-00004>
- Li, Xiang, Li, Q.-B., Zhang, G.-J., Xu, Y.-Z., Sun, X.-J., Shi, J.-S., Zhang, Y.-F., & Wu, J.-G. (2012). Identification of Colitis and Cancer in Colon Biopsies by Fourier Transform Infrared Spectroscopy and Chemometrics. *The Scientific World Journal*, 2012, 1–4. <https://doi.org/10.1100/2012/936149>
- Li, Xiao, Chen, L., Cheng, F., Wu, Z., Bian, H., Xu, C., Li, W., Liu, G., Shen, X., & Tang, Y. (2014). In silico prediction of chemical acute oral toxicity using multi-classification methods. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 54(4), 1061–1069. <https://doi.org/10.1021/ci5000467>
- Li, Y., & Ge, X. (2023). Role of Berberine as a Potential Efflux Pump Inhibitor against MdfA from *Escherichia coli*: In Vitro and In Silico Studies. *Microbiology Spectrum*, 11(2), 1–14. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03324-22>
- Liascukiene, I., Aissaoui, N., Asadauskas, S. J., Landoulsi, J., & Lambert, J.-F. (2012). Ordered Nanostructures on a Hydroxylated Aluminum Surface through the Self-Assembly of Fatty Acids. *Langmuir*, 28(11), 5116–5124. <https://doi.org/10.1021/la2051542>
- Limtrakul, P., Khantamat, O., & Pintha, K. (2005). Inhibition of P-glycoprotein function and expression by kaempferol and quercetin. *Journal of Chemotherapy*, 17(1), 86–95. <https://doi.org/10.1179/joc.2005.17.1.86>
- Liu, Y., Xu, Y., Liu, Y., Zhang, Y., Wang, D., Xiu, D., Xu, Z., Zhou, X., Wu, J., & Ling, X. (2011). Detection of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma by Fourier transform infrared spectroscopy. *British Journal of Surgery*, 98(3), 380–384. <https://doi.org/10.1002/bjs.7330>
- Lomovskaya, O., Warren, M. S., Lee, A., Galazzo, J., Fronko, R., Lee, M., Blais, J., Cho, D., Chamberland, S., Renau, T., Leger, R., Hecker, S., Watkins, W.,

- Hoshino, K., Ishida, H., & Lee, V. J. (2001). Identification and characterization of inhibitors of multidrug resistance efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*: Novel agents for combination therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(1), 105–116. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.1.105-116.2001>
- Lorenzi, V., Muselli, A., Bernardini, A. F., Berti, L., Pagès, J. M., Amaral, L., & Bolla, J. M. (2009). Geraniol restores antibiotic activities against multidrug-resistant isolates from gram-negative species. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(5), 2209–2211. <https://doi.org/10.1128/AAC.00919-08>
- Lowrence, R. C., Subramaniapillai, S. G., Ulaganathan, V., & Nagarajan, S. (2019). Tackling drug resistance with efflux pump inhibitors: from bacteria to cancerous cells. *Critical Reviews in Microbiology*, 45(3), 334–353. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2019.1607248>
- Lucassen, G. W. (1998). Band Analysis of Hydrated Human Skin Stratum Corneum Attenuated Total Reflectance Fourier Transform Infrared Spectra In Vivo. *Journal of Biomedical Optics*, 3(3), 267. <https://doi.org/10.1117/1.429890>
- Lüddecke, F., Wülfing, A., Timke, M., Germer, F., Weber, J., Dikfidan, A., Rahnfeld, T., Linder, D., Meyerdierks, A., & Harder, J. (2012). Geraniol and geraniol dehydrogenases induced in anaerobic monoterpene degradation by *Castellaniella defragrans*. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(7), 2128–2136. <https://doi.org/10.1128/AEM.07226-11>
- Lv, L., Liu, C., Chen, C., Yu, X., Chen, G., Shi, Y., Qin, F., Ou, J., Qiu, K., & Li, G. (2016). Quercetin and doxorubicin co-encapsulated biotin receptortargeting nanoparticles for minimizing drug resistance in breast cancer. *Oncotarget*, 7(22), 32184–32199. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8607>
- Machado, D., Couto, I., Perdigão, J., Rodrigues, L., Portugal, I., Baptista, P., Veigas, B., Amaral, L., & Viveiros, M. (2012). Contribution of efflux to the emergence of isoniazid and multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS ONE*, 7(4), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034538>
- Mahamoud, A., Chevalier, J., Alibert-Franco, S., Kern, W. V., & Pagès, J. M. (2007). Antibiotic efflux pumps in Gram-negative bacteria: The inhibitor response strategy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 59(6), 1223–1229. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl493>
- Mahmood, H. Y., Jamshidi, S., M, S. J., & Rahman, K. M. (2016). Current Advances in Developing Inhibitors of Bacterial Multidrug Efflux Pumps. *Current Medicinal Chemistry*, 23(10), 1062–1081. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.83.849>
- Marchetti, M. L., Errecalde, J., & Mestorino, N. (2012). Effect of 1-(1-naphthylmethyl)-piperazine on antimicrobial agent susceptibility in multidrug-resistant isogenic and veterinary *Escherichia coli* field strains. *Journal of Medical Microbiology*, 61(6), 786–792. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.040204-0>
- Mariey, L., Signolle, J. P., Amiel, C., & Travert, J. (2001). Discrimination,

- classification, identification of microorganisms using FTIR spectroscopy and chemometrics. *Vibrational Spectroscopy*, 26(2), 151–159. [https://doi.org/10.1016/S0924-2031\(01\)00113-8](https://doi.org/10.1016/S0924-2031(01)00113-8)
- Marquez, B., Neuville, L., Moreau, N. J., Genet, J. P., Dos Santos, A. F., De Andrade, M. C. C., & Sant'Ana, A. E. G. (2005). Multidrug resistance reversal agent from *Jatropha elliptica*. *Phytochemistry*, 66(15), 1804–1811. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.06.008>
- Martins, M., Couto, I., Viveiros, M., & Amaral, L. (2010). Identification of efflux-mediated multi-drug resistance in bacterial clinical isolates by two simple methods. *Çinde In Antibiotic resistance protocols* (ss. 143–157). Humana Press.
- Matias, V. R. F., & Beveridge, T. J. (2005). Cryo-electron microscopy reveals native polymeric cell wall structure in *Bacillus subtilis* 168 and the existence of a periplasmic space. *Molecular Microbiology*, 56(1), 240–251. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2005.04535.x>
- McMurry, L., Petrucci, R. E., & Levy, S. B. (1980). Active efflux of tetracycline encoded by four genetically different tetracycline resistance determinants in *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 77(7), 3974–3977. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.7.3974>
- Mecozzi, M., & Sturchio, E. (2017). Computer assisted examination of infrared and near infrared spectra to assess structural and molecular changes in biological samples exposed to pollutants: A case of study. *Journal of Imaging*, 3(1). <https://doi.org/10.3390/jimaging3010011>
- Menzies, G. E., Fox, H. R., Marnane, C., Pope, L., Prabhu, V., Winter, S., Derrick, A. V., & Lewis, P. D. (2014). Fourier transform infrared for noninvasive optical diagnosis of oral, oropharyngeal, and laryngeal cancer. *Translational Research*, 163(1), 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2013.09.006>
- Merck Laboratuvar El Kitabı*. (2007). kimyaevi.org. www.kimyaevi.org
- Mezzetti, A., Kish, E., Robert, B., & Spezia, R. (2015). Assignment of IR bands of isolated and protein-bound Peridinin in its fundamental and triplet state by static FTIR, time-resolved step-scan FTIR and DFT calculations. *Journal of Molecular Structure*, 1090, 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.11.054>
- Michalet, S., Cartier, G., David, B., Mariotte, A. M., Dijoux-franca, M. G., Kaatz, G. W., Stavri, M., & Gibbons, S. (2007). N-Caffeoylphenalkylamide derivatives as bacterial efflux pump inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17(6), 1755–1758. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.12.059>
- Mikolosko, J., Bobyk, K., Zgurskaya, H. I., & Ghosh, P. (2006). Conformational Flexibility in the Multidrug Efflux System Protein AcrA. *Structure*, 14, 577–587. <https://doi.org/10.1016/j.str.2005.11.015>
- Milano, A., Pasca, M. R., Provvedi, R., Lucarelli, A. P., Manina, G., Luisa de Jesus Lopes Ribeiro, A., Manganelli, R., & Riccardi, G. (2009). Azole resistance in

- Mycobacterium tuberculosis is mediated by the MmpS5-MmpL5 efflux system. *Tuberculosis*, 89(1), 84–90. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2008.08.003>
- Minh, T. K., Thanh Dao, T., Thien Vy, P., Tran Giang Son, D., Tung, H., Hoang Minh, N., & Minh Tri, L. (2019). Efflux Pumps and These Inhibitors. *VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences*, 35(2), 1–11. <https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4188>
- Mishima, H., Muramatsu, S., & Ono, M. (1983). Milbemycins, a New Family of Macrolide Antibiotics Structure Determination of Milbemycins D,E,F,G,H,J and K. *The Journal of Antibiotics*, 36(8), 980–990.
- Molnár, J., Hever, A., Fakla, I., Fischer, J., Ocsovski, I., & Aszalos, A. (1997). Inhibition of the transport function of membrane proteins by some substituted phenothiazines in *E. coli* and multidrug resistant tumor cells. *Anticancer research*, 17(1A), 481–486.
- Morris, G. M., & Lim-Wilby, M. (2008). Molecular Docking. *Methods Mol. Biol*, 443, 365–382. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_19
- Morrison, J. L., Breitling, R., Higham, D. J., & Gilbert, D. R. (2006). A lock-and-key model for protein–protein interactions. *Bioinformatics*, 22(16), 2012–2019. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl338>
- Mossoba, M. M., Al-Khaldi, S. F., Kirkwood, J., Fry, F. S., Sedman, J., & Ismail, A. A. (2005). Printing microarrays of bacteria for identification by infrared microspectroscopy. *Vibrational Spectroscopy*, 38(1–2), 229–235. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2005.04.006>
- Mostaço-Guidolin, L. B., Murakami, L. S., Batistuti, M. R., Nomizo, A., & Bachmann, L. (2010). Molecular and chemical characterization by Fourier transform infrared spectroscopy of human breast cancer cells with estrogen receptor expressed and not expressed. *Spectroscopy*, 24(5), 501–510. <https://doi.org/10.3233/SPE-2010-0466>
- Mullin, S., Mani, N., & Grossman, T. H. (2004). Inhibition of antibiotic efflux in bacteria by the novel multidrug resistance inhibitors biricodar (VX-710) and timcodar (VX-853). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(11), 4171–4176. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.11.4171-4176.2004>
- Murakami, S., Nakashima, R., Yamashita, E., Matsumoto, T., & Yamaguchi, A. (2006). Crystal structures of a multidrug transporter reveal a functionally rotating mechanism. *Nature*, 443(7108), 173–179.
- Murakami, S., Nakashima, R., Yamashita, E., & Yamaguchi, A. (2002). Crystal structure of bacterial multidrug efflux transporter AcrB. *Nature*, 419(6907), 587–593.
- Murakami, Satoshi, Nakashima, R., Yamashita, E., Matsumoto, T., & Yamaguchi, A. (2006). Crystal structures of a multidrug transporter reveal a functionally rotating mechanism. *Nature*, 443, 173–179. <https://doi.org/10.1038/nature05076>

- Musumeci, R., Speciale, A., Costanzo, R., Annino, A., Ragusa, S., Rapisarda, A., Pappalardo, M. S., & Iauk, L. (2003). Berberis aetnensis C. Presl. extracts: Antimicrobial properties and interaction with ciprofloxacin. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 22(1), 48–53. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(03\)00085-2](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00085-2)
- Nakashima, R., Sakurai, K., Yamasaki, S., Nishino, K., & Yamaguchi, A. (2011). Structures of the multidrug exporter AcrB reveal a proximal multisite drug-binding pocket. *Nature*, 480(7378), 565–569. <https://doi.org/10.1038/nature10641>
- Nauman, D. H., Helm, D., Labischinski, H. & Giesbrecht P. (1991). The characterization of microorganisms by Fourier-transform infrared spectroscopy. İçinde W. Nelson (Ed.), *Modern Techniques for Rapid Microbiological Analysis* (ss. 43–96). VCH.
- Neves, A. R., Durães, F., Freitas-Silva, J., Szemerédi, N., Martins-da-Costa, P., Pinto, E., Correia-da-Silva, M., Spengler, G., & Sousa, E. (2022). Derivatives of Trimethoxybenzoic Acid and Gallic Acid as Potential Efflux Pump Inhibitors: In Silico and In Vitro Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22). <https://doi.org/10.3390/ijms232214468>
- Neyfakh, A. A., Bidnenko, V. E., & Lan Bo Chen. (1991). Efflux-mediated multidrug resistance in *Bacillus subtilis*: Similarities and dissimilarities with the mammalian system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(11), 4781–4785. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.11.4781>
- Nie, M., Luo, J., Xiao, M., Chen, J., Bao, K., Zhang, W., Chen, J., & Li, B. (2007). Structural differences between *Fusarium* strains investigated by FT-IR spectroscopy. *Biochemistry (Moscow)*, 72(1), 61–67. <https://doi.org/10.1134/S0006297907010075>
- Nikaido, H. (2001). Preventing drug access to targets: Cell surface permeability barriers and active efflux in bacteria. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 12(3), 215–223. <https://doi.org/10.1006/scdb.2000.0247>
- Nikaido, H. (2003). Molecular basis of bacterial outer membrane permeability. *Microbiological Reviews*, 67(4), 593–656. <https://doi.org/10.1128/MMBR.67.4.593-656.2003>
- Nikaido, Hiroshi. (1998). The role of outer membrane and efflux pumps in the resistance of gram-negative bacteria. Can we improve drug access? *Drug Resistance Updates*, 1(2), 93–98. [https://doi.org/10.1016/S1368-7646\(98\)80023-X](https://doi.org/10.1016/S1368-7646(98)80023-X)
- Noreen, R., Pineau, R., Chien, C.-C., Cestelli-Guidi, M., Hwu, Y., Marcelli, A., Moenner, M., & Petibois, C. (2011). Functional histology of glioma vasculature by FTIR imaging. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 401(3), 795–801. <https://doi.org/10.1007/s00216-011-5069-1>
- Ohene-Agyei, T., Mowla, R., Rahman, T., & Venter, H. (2014). Phytochemicals

- increase the antibacterial activity of antibiotics by acting on a drug efflux pump. *MicrobiologyOpen*, 3(6), 885–896. <https://doi.org/10.1002/mbo3.212>
- Ojo, K. K., Ulep, C., Van Kirk, N., Luis, H., Bernardo, M., Leita, J., & Roberts, M. C. (2004). The *mef(A)* gene predominates among seven macrolide resistance genes identified in gram-negative strains representing 13 genera, isolated from healthy Portuguese children. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(9), 3451–3456. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.9.3451-3456.2004>
- Okandeji, B. O., Greenwald, D. M., Wroten, J., & Sello, J. K. (2011). Synthesis and evaluation of inhibitors of bacterial drug efflux pumps of the major facilitator superfamily. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 19(24), 7679–7689. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.10.011>
- Oluwatuyi, M., Kaatz, G. W., & Gibbons, S. (2004). Antibacterial and resistance modifying activity of. *Phytochemistry*, 65(24), 3249–3254. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2004.10.009>
- Ordway, D., Viveiros, M., Leandro, C., Bettencourt, R., Almeida, J., Martins, M., Kristiansen, J. E., Molnar, J., & Amaral, L. (2003). Clinical concentrations of thioridazine kill intracellular multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(3), 917–922. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.3.917-922.2003>
- Osei Sekyere, J., & Amoako, D. G. (2017). Carbonyl cyanide *m*-chlorophenylhydrazine (CCCP) reverses resistance to colistin, but not to Carbapenems and tigecycline in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Frontiers in Microbiology*, 8(228), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00228>
- Oswald, C., Tam, H. K., & Pos, K. M. (2016). Transport of lipophilic carboxylates is mediated by transmembrane helix 2 in multidrug transporter AcrB. *Nature communications*, 7(13819), 1–10. <https://doi.org/10.1038/ncomms13819>
- Özkanca, C. (2018). *Staphylococcus Aureus ve Escherichia Coli Bakterilerinde Kademeli Olarak Oluşturulan Antibiyotik Direncinin Bitkisel Maddeler İle Engellenmesi. Yüksek Lisans Tezi*. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Pagès, J. (2003). Thanatin activity on multidrug resistant clinical isolates of *Enterobacter aerogenes* and *Klebsiella pneumoniae*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 22(3), 265–269. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(03\)00201-2](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00201-2)
- Papadimitriou, K., Boutou, E., Zoumpoulou, G., Tarantilis, P. A., Polissiou, M., Vorgias, C. E., & Tsakalidou, E. (2008). RNA Arbitrarily Primed PCR and Fourier Transform Infrared Spectroscopy Reveal Plasticity in the Acid Tolerance Response of *Streptococcus macedonicus*. *Applied and Environmental Microbiology*, 74(19), 6068–6076. <https://doi.org/10.1128/AEM.00315-08>
- Parida, C., Dash, S. K., & Pradhan, C. (2015). FTIR and Raman Studies of Cellulose

- Fibers of *Luffa cylindrica*. *Open Journal of Composite Materials*, 05(01), 5–10. <https://doi.org/10.4236/ojcm.2015.51002>
- Park, J. W., Lee, S. Y., Yang, J. Y., Rho, H. W., Park, B. H., Lim, S. N., Kim, J. S., & Kim, H. R. (1997). Effect of carbonyl cyanide m-chlorophenylhydrazone (CCCP) on the dimerization of lipoprotein lipase. *Biochimica et Biophysica Acta - Lipids and Lipid Metabolism*, 1344(2), 132–138. [https://doi.org/10.1016/S0005-2760\(96\)00146-4](https://doi.org/10.1016/S0005-2760(96)00146-4)
- Pasca, M. R., Guglierame, P., De Rossi, E., Zara, F., & Riccardi, G. (2005). mmpL7 gene of *Mycobacterium tuberculosis* is responsible for isoniazid efflux in *Mycobacterium smegmatis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(11), 4775–4777. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.11.4775-4777.2005>
- Pereda-Miranda, R., Kaatz, G. W., & Gibbons, S. (2006). Polyacylated oligosaccharides from medicinal Mexican morning glory species as antibacterials and inhibitors of multidrug resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of natural products*, 69(3), 406–409.
- Piddock, L. J. V., Garvey, M. I., Rahman, M. M., & Gibbons, S. (2010). Natural and synthetic compounds such as trimethoprim behave as inhibitors of efflux in Gram-negative bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(6), 1215–1223. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq079>
- Plummer, A. J., Earl, A., Schneider, J. A., Trapold, J., & Barrett, W. (1954). PHARMACOLOGY OF RAUWOLFIA ALKALOIDS, INCLUDING RESERPINE. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 59(1), 8–21. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1954.tb45914.x>
- Poole, K. (2000). Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in gram-positive bacteria and the mycobacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(10), 2595–2599. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.10.2595-2599.2000>
- Poole, K. (2004). Efflux-mediated multiresistance in Gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology and Infection*, 10(1), 12–26. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00763.x>
- Poulsen, B. E., & Deber, C. M. (2012). Drug efflux by a small multidrug resistance protein is inhibited by a transmembrane peptide. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(7), 3911–3916. <https://doi.org/10.1128/AAC.00158-12>
- Pozo, C., Rodríguez-Llamazares, S., Bouza, R., Barral, L., Castaño, J., Müller, N., & Restrepo, I. (2018). Study of the structural order of native starch granules using combined FTIR and XRD analysis. *Journal of Polymer Research*, 25(12). <https://doi.org/10.1007/s10965-018-1651-y>
- Prager, M., Pawlukojc, A., Wischniewski, A., & Wuttke, J. (2007). Inelastic neutron scattering study of methyl groups rotation in some methylxanthines. *The Journal of Chemical Physics*, 127(21). <https://doi.org/10.1063/1.2803187>
- Prasch, S., & Bucar, F. (2015). Plant derived inhibitors of bacterial efflux pumps: an

update. *Phytochemistry Reviews*, 14(6), 961–974.
<https://doi.org/10.1007/s11101-015-9436-y>

- Pule, C. M., Sampson, S. L., Warren, R. M., Black, P. A., van Helden, P. D., Victor, T. C., & Louw, G. E. (2016). Efflux pump inhibitors: Targeting mycobacterial efflux systems to enhance TB therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(1), 17–26. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv316>
- Putman, M., van Veen, H. W., & Konings, W. N. (2000). Molecular Properties of Bacterial Multidrug Transporters. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 64(4), 672–693. <https://doi.org/10.1128/mmbr.64.4.672-693.2000>
- Radchenko, M., Symersky, J., Nie, R., & Lu, M. (2015). Structural basis for the blockade of MATE multidrug efflux pumps. *Nature Communications*, 6(7995), 1–11. <https://doi.org/10.1038/ncomms8995>
- Radulović, N., Denic, M., Zorica, S., & Danielle, S. (2012). Fatty and Volatile Oils of the Gypsywort *Lycopus europaeus* L. and the Gaussian-Like Distribution of its Wax Alkanes. *J Am Oil Chem Soc*, 89, 2165–2185. <https://doi.org/10.1007/s11746-012-2118-7>
- Rafiq, Z., Sivaraj, S., & Vaidyanathan, R. (2018). Computational Docking And In Silico Analysis of Potential Efflux Pump Inhibitor Punigratane. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 10(3), 27–34.
- Rai, V. N., Sekhar, B. N. R., Phase, D. M., & Deb, S. K. (2014). *Effect of gamma irradiation on the structure and valence state of Nd in phosphate glass*. 1–30. <http://arxiv.org/abs/1406.4686>
- Ramalhete, C., Spengler, G., Martins, A., Martins, M., Viveiros, M., Mulhovo, S., Ferreira, M. J. U., & Amaral, L. (2011). Inhibition of efflux pumps in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis* resistant strains by triterpenoids from *Momordica balsamina*. İçinde I. Ahmad & S. A. K. . Rumbaugh (Ed.), *International Journal of Antimicrobial Agents* (C. 37, Sayı 1, ss. 70–74). <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.09.011>
- Ramasamy, R. (2016). Vibrational Assignments of FT-IR and FT-Raman Spectra of Pyrogallol. *Journal of Engineering Research and Application* www.ijera.com, 6(9), 64–68. www.ijera.com
- Ramelow, C. C., Sell, L. B., Strawn, K. D., Hevrin, T., Kirby, T. O., Gibson, K. M., Rouillet, J.-B., & Ochoa-Repáraz, J. (2020). Farnesol reduces T cell infiltration in murine CNS inflammatory demyelination. *The Journal of Immunology*, 204(1_Supplement), 160.14. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.204.Supp.160.14>
- Ramón-García, S., Martín, C., Ainsa, J. A., & De Rossi, E. (2006). Characterization of tetracycline resistance mediated by the efflux pump Tap from *Mycobacterium fortuitum*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57(2), 252–259. <https://doi.org/10.1093/jac/dki436>
- Randhawa, H. K., Hundal, K. K., Ahirrao, P. N., Jachak, S. M., & Nandanwar, H. S.

- (2016). Efflux pump inhibitory activity of flavonoids isolated from *Alpinia calcarata* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Biologia (Poland)*, 71(5), 484–493. <https://doi.org/10.1515/biolog-2016-0073>
- Reddy T, R., S, K., T, E., & Reddy S, L. (2017). Spectroscopic Characterization of Bentonite. *Journal of Lasers, Optics & Photonics*, 04(03). <https://doi.org/10.4172/2469-410x.1000171>
- Renuga Devi, T. S., & Gayathri, S. (2010). FTIR And FT-Raman spectral analysis of Paclitaxel drugs. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 2(2), 106–110.
- Ricci, A., Olejar, K. J., Parpinello, G. P., Kilmartin, P. A., & Versari, A. (2015). Application of Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy in the characterization of tannins. *Applied Spectroscopy Reviews*, 50(5), 407–442. <https://doi.org/10.1080/05704928.2014.1000461>
- Roberts, M. C. (2008). Update on macrolide-lincosamide-streptogramin, ketolide, and oxazolidinone resistance genes. *FEMS Microbiology Letters*, 282(2), 147–159. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2008.01145.x>
- Roccaro, A. S., Blanco, A. R., Giuliano, F., Rusciano, D., & Enea, V. (2004). Epigallocatechin-gallate enhances the activity of tetracycline in staphylococci by inhibiting its efflux from bacterial cells. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(6), 1968–1973. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.6.1968-1973.2004>
- Rodrigues, L., A Ainsa, J., Amaral, L., & Viveiros, M. (2011). Inhibition of drug efflux in mycobacteria with phenothiazines and other putative efflux inhibitors. *Recent patents on anti-infective drug discovery*, 6(2), 118–127.
- Rodrigues, Liliana, Machado, D., Couto, I., Amaral, L., & Viveiros, M. (2012). Contribution of efflux activity to isoniazid resistance in the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Infection, Genetics and Evolution*, 12(4), 695–700. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.08.009>
- Rodrigues, Liliana, Villellas, C., Bailo, R., Viveiros, M., & Aínsa, J. A. (2013). Role of the mmr efflux pump in drug resistance in *mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(2), 751–757. <https://doi.org/10.1128/AAC.01482-12>
- Rodrigues, Liliana, Wagner, D., Viveiros, M., Sampaio, D., Couto, I., Vavra, M., Kern, W. V., & Amaral, L. (2008). Thioridazine and chlorpromazine inhibition of ethidium bromide efflux in *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium smegmatis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(5), 1076–1082. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn070>
- Samreen Ahmad, I., Qais, F. A., Maheshwari, M., & Rumbaugh, K. P. (2019). Efflux Pump Inhibitors and Their Role in the Reversal of Drug Resistance. İçinde I. Ahmad & S. A. K. P. Rumbaugh (Ed.), *Antibacterial Drug Discovery to Combat MDR* (ss. 251–275). Springer Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-13->

- Samreen, Qais, F. A., & Ahmad, I. (2023). In silico screening and in vitro validation of phytocompounds as multidrug efflux pump inhibitor against *E. coli*. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 41(6), 2189–2201. <https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2029564>
- Santiviago, C. A., Fuentes, J. A., Bueno, S. M., Trombert, A. N., Hildago, A. A., Socias, L. T., Youderian, P., & Mora, G. C. (2002). The *Salmonella enterica* sv. Typhimurium *smvA*, *yddG* and *ompD* (porin) genes are required for the efficient efflux of methyl viologen. *Molecular Microbiology*, 46(3), 687–698. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.03204.x>
- Schneider, N. F. Z., Cerella, C., Simões, C. M. O., & Diederich, M. (2017). Anticancer and Immunogenic Properties of Cardiac Glycosides. *Molecules*, 22(11), 1–16. <https://doi.org/10.3390/molecules22111932>
- Seeger, M. A., Diederichs, K., Eicher, T., Brandstatter, L., Schiefner, A., Verrey, F., & Pos, K. M. (2008). The AcrB efflux pump: conformational cycling and peristalsis lead to multidrug resistance. *Current drug targets*, 9(9), 729–749.
- Seeger, M. A., Schiefner, A., Eicher, T., Verrey, F., Diederichs, K., & Pos, K. M. (2006). Structural asymmetry of AcrB trimer suggests a peristaltic pump mechanism. *Science*, 313(5791), 1295–1298.
- Shao, J., Zhang, M., Wang, T., Li, Y., & Wang, C. (2016). The roles of CDR1, CDR2, and MDR1 in kaempferol-induced suppression with fluconazole-resistant *Candida albicans*. *Pharmaceutical Biology*, 54(6), 984–992. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1091483>
- Sharifzadeh, A., Khosravi, A. R., Shokri, H., & Shirzadi, H. (2018). Potential effect of 2-isopropyl-5-methylphenol (thymol) alone and in combination with fluconazole against clinical isolates of *Candida albicans*, *C. glabrata* and *C. krusei*. *Journal de Mycologie Medicale*, 28(2), 294–299. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.04.002>
- Sharma, A., Gupta, V., & Pathania, R. (2019). Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: From bench to bedside. *Indian Journal of Medical Research*, 149(2), 129. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2079_17
- Sharma, S., Kumar, M., Sharma, S., Nargotra, A., Koul, S., & Khan, I. A. (2010). Piperine as an inhibitor of Rv1258c, a putative multidrug efflux pump of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(8), 1694–1701. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq186>
- Shekhany, H. K. ., & Ahmed, H. A. (2018). The study of chemical composition of gum in *Pistacia atlantica* in Erbil region. *Zanco Journal of Pure and Applied Sciences*, 30(3), 26–32. <https://doi.org/10.21271/zjpas.30.3.4>
- Shi, X., Chen, M., Yu, Z., Bell, J. M., Wang, H., Forrester, I., Villarreal, H., Jakana, J., Du, D., Luisi, B. F., Ludtke, S. J., & Wang, Z. (2019). In situ structure and

- assembly of the multidrug efflux pump AcrAB-TolC. *Nature Communications*, 10(2635), 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10512-6>
- Shishodia, S., Sethi, G., & Aggarwal, B. B. (2005). Curcumin: Getting back to the roots. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1056, 206–217. <https://doi.org/10.1196/annals.1352.010>
- Shiu, W. K. P., Malkinson, J. P., Rahman, M. M., Curry, J., Stapleton, P., Gunaratnam, M., Neidle, S., Mushtaq, S., Warner, M., Livermore, D. M., Evangelopoulos, D., Basavannacharya, C., Bhakta, S., Schindler, B. D., Seo, S. M., Coleman, D., Kaatz, G. W., & Gibbons, S. (2013). A new plant-derived antibacterial is an inhibitor of efflux pumps in *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 42(6), 513–518. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.08.007>
- Siddiqi, N., Das, R., Pathak, N., Banerjee, S., Ahmed, N., Katoch, V. M., & Hasnain, S. E. (2004). *Mycobacterium tuberculosis* isolate with a distinct genomic identity overexpresses a tap-like efflux pump. *Infection*, 32(2), 109–111. <https://doi.org/10.1007/s15010-004-3097-x>
- Silhavy, T. J., Kahne, D., & Walker, S. (2010). The Bacterial Cell Envelope. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2(5), a000414–a000414. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000414>
- Silva, L. G., Péres, A. F. S., Freitas, D. L. D., Morais, C. L. M., Martin, F. L., Crispim, J. C. O., & Lima, K. M. G. (2020). ATR-FTIR spectroscopy in blood plasma combined with multivariate analysis to detect HIV infection in pregnant women. *Scientific Reports*, 10(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77378-3>
- Simsir, M., Broutin, I., Mus-Veteau, I., & Cazals, F. (2021). Studying dynamics without explicit dynamics: A structure-based study of the export mechanism by AcrB. *Proteins: Structure, Function and Bioinformatics*, 89(3), 259–275. <https://doi.org/10.1002/prot.26012>
- Singh, G., & Srivastava, A. . (2017). Efflux Pump Inhibitors: Enhance Therapy And Cauterize Tuberculosis. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, 8(7), 2762–2767. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.8\(7\).2762-67](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.8(7).2762-67)
- Singh, K., Kumar, M., Pavadai, E., Naran, K., Warner, D. F., Ruminski, P. G., & Chibale, K. (2014). Synthesis of new verapamil analogues and their evaluation in combination with rifampicin against *Mycobacterium tuberculosis* and molecular docking studies in the binding site of efflux protein Rv1258c. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 24(14), 2985–2990. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.05.022>
- Singh, M., Jadaun, G. P. S., Ramdas, K. S., Chauhan, V., Mishra, R., Gupta, K., Nair, S., Chauhan, D. S., Sharma, V. D., Venkatesan, K., & Katoch, V. M. (2011). Effect of efflux pump inhibitors on drug susceptibility of ofloxacin resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *The Indian journal of medical research*,

133(5), 535-540, 133(5), 535–540.

- Siriyong, T., Srimanote, P., Chusri, S., Yingyongnarongkul, B. E., Suaism, C., Tipmanee, V., & Voravuthikunchai, S. P. (2017). Conessine as a novel inhibitor of multidrug efflux pump systems in *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1913-y>
- Siroua, K., El Ghallab, Y., Aït Mouss, R., Kadiri, F., Belamine, H., El Kouali, M., & Kenz, A. (2022). Chemical composition of essential oil from invasive Moroccan *Cyperus rotundus* L., in vitro antimicrobial and antiradical activities, and in silico molecular docking of major compounds on drug efflux pumps. *South African Journal of Botany*, 147, 782–789. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.03.020>
- Sivakumar, S., Khatiwada, C. P., Sivasubramanian, J., & Raja, B. (2014). Protective effects of deferiprone and desferrioxamine in brain tissue of aluminum intoxicated mice: An FTIR study. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 4(1), 53–61. <https://doi.org/10.1016/j.bionut.2013.06.001>
- Smith, E. C. J., Williamson, E. M., Wareham, N., Kaatz, G. W., & Gibbons, S. (2007). Antibacterials and modulators of bacterial resistance from the immature cones of *Chamaecyparis lawsoniana*. *Phytochemistry*, 68(2), 210–217. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.10.001>
- Skoog, D.A., Holler F. J & Nieman T.A (1998). *Principles of Instrumental Analysis* (K. F. Kılıç E, Y. H, & çeviri Ed) (Ed.); 5. baskı). Bilim Yayıncılık.
- Song, L., & Wu, X. (2016). Development of efflux pump inhibitors in antituberculosis therapy. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 47(6), 421–429. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.04.007>
- Spengler, G., Csonka, Á., Molnár, J., & Amaral, L. (2016). The anticancer activity of the old neuroleptic phenothiazine-type drug thioridazine. *Anticancer Research*, 36(11), 5701–5706. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11153>
- Stavri, M., Piddock, L. J. V., & Gibbons, S. (2007). Bacterial efflux pump inhibitors from natural sources. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 59(6), 1247–1260. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl460>
- Stermitz, F. R., Cashman, K. K., Halligan, K. M., Morel, C., Tegos, G. P., & Lewis, K. (2003). Polyacylated neohesperidosides from *Geranium caespitosum*: Bacterial multidrug resistance pump inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 13(11), 1915–1918. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(03\)00316-0](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00316-0)
- Stermitz, F. R., Lorenz, P., Tawara, J. N., Zenewicz, L. A., & Lewis, K. (2000). Synergy in a medicinal plant: Antimicrobial action of berberine potentiated by 5'-methoxyhydnocarpin, a multidrug pump inhibitor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(4), 1433–1437. <https://doi.org/10.1073/pnas.030540597>

- Stermitz, F. R., Scriven, L. N., Tegos, G., & Lewis, K. (2002). Two Flavonols from *Artemisa annua* which Potentiate the Activity of Berberine and Norfloxacin Against a Resistant Strain of *Staphylococcus aureus*. *Planta Medica*, 68(12), 1140–1141. <https://doi.org/10.1055/s-2002-36347>
- Stone, N., Kendall, C., Smith, J., Crow, P., & Barr, H. (2004). Raman spectroscopy for identification of epithelial cancers. *Faraday Discussions*, 126, 141. <https://doi.org/10.1039/b304992b>
- Su, C.-C., Yin, L., Kumar, N., Dai, L., Radhakrishnan, A., Bolla, J. R., Lei, H.-T., Chou, T.-H., Delmar, J. A., Rajashankar, K. R., Zhang, Q., Shin, Y.-K., & Yu, E. W. (2017). Structures and transport dynamics of a *Campylobacter jejuni* multidrug efflux pump. *Nature Communications*, 8(171), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00217-z>
- Su, X.-Z., Chen, J., Mizushima, T., Kuroda, T., & Tsuchiya, T. (2005). AbeM, an H⁺-Coupled *Acinetobacter baumannii* Multidrug Efflux Pump Belonging to the MATE Family of Transporters. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(10), 4362–4364. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.10.4362-4364.2005>
- Sukuta, S., & Bruch, R. (1999). Factor analysis of cancer Fourier transform infrared evanescent wave fiberoptical (FTIR-FEW) spectra. *Lasers in Surgery and Medicine*, 24(5), 382–388. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9101\(1999\)24:5<382::AID-LSM9>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9101(1999)24:5<382::AID-LSM9>3.0.CO;2-G)
- Sumithra, T. G., Chaturvedi, V. K., Cherian, S., Krishnan, B., & Jacob, S. S. (2012). Efflux pump inhibitors for antibacterial therapy. *JIVA*, 10(1), 69–75.
- Suriyanarayanan, B., & Santhosh, R. S. (2015). Docking analysis insights quercetin can be a non-antibiotic adjuvant by inhibiting Mmr drug efflux pump in *Mycobacterium* sp. and its homologue EmrE in *Escherichia coli*. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 33(8), 1819–1834. <https://doi.org/10.1080/07391102.2014.974211>
- Sutter, M. C., & Wang, Y. X. (1993). Recent cardiovascular drugs from Chinese medicinal plants. *Cardiovascular Research*, 27(11), 1891–1901. <https://doi.org/10.1093/cvr/27.11.1891>
- Szakács, G., Paterson, J. K., Ludwig, J. A., Booth-Genthe, C., & Gottesman, M. M. (2006). Targeting multidrug resistance in cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(3), 219–234. <https://doi.org/10.1038/nrd1984>
- Szal, T., Chauhan, S. S., Lewe, P., Rachad, F., Madre, M., Paunina, L., Witt, S., Parthasarathi, R., & Windshügel, B. (2023). *Efflux pump-binding 4 (3-Aminocyclobutyl) Pyrimidin-2-Amines are colloidal aggregators. 4.*
- Takiff, H. E., Cimino, M., Musso, M. C., Weisbrod, T., Martinez, R., Delgado, M. B., Salazar, L., Bloom, B. R., & Jacobs, W. R. (1996). Efflux pump of the proton antiporter family confers low-level fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium smegmatis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(1), 362–366. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.1.362>

- Talari, A. C. S., Martinez, M. A. G., Movasaghi, Z., Rehman, S., & Rehman, I. U. (2017). Advances in Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy of biological tissues. *Applied Spectroscopy Reviews*, 52(5), 456–506. <https://doi.org/10.1080/05704928.2016.1230863>
- Team, C. R. (2023). *R Core Team*. <https://www.r-project.org/>
- Tegos, P. G., Haynes, M., Strouse, J. J., Khan, M. T. M., Bologa, G. C., Oprea, I. T., & Sklar, A. L. (2011). Microbial efflux pump inhibition: tactics and strategies. *Current pharmaceutical design*, 17(3), 1291–1302.
- Toppmeyer, D., Seidman, A. D., Pollak, M., Russell, C., Tkaczuk, K., Verma, S., Overmoyer, B., Garg, V., Ette, E., Harding, M. W., & Demetri, G. D. (2002). Safety and efficacy of the multidrug resistance inhibitor incel (biricodar; VX-710) in combination with paclitaxel for advanced breast cancer refractory to paclitaxel. *Clinical Cancer Research*, 8(3), 670–678.
- Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31, 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- Tsuchiya, H., Doki, S., Takemoto, M., Ikuta, T., Higuchi, T., Fukui, K., Usuda, Y., Tabuchi, E., Nagatoishi, S., Tsumoto, K., Nishizawa, T., Ito, K., Dohmae, N., Ishitani, R., & Nureki, O. (2016). Structural basis for amino acid export by DMT superfamily transporter YddG. *Nature*, 534(7607), 417–420. <https://doi.org/10.1038/nature17991>
- Tuncer, Ö. (2016). *Mycobacterium tuberculosis kompleks klinik izolatlarında izoniazid direncine neden olan dışı atım pompalarının saptanması*. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İstanbul.
- Tyagi, P., Singh, M., Kumari, H., Kumari, A., & Mukhopadhyay, K. (2015). Bactericidal activity of curcumin I is associated with damaging of bacterial membrane. *PLoS ONE*, 10(3), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121313>
- URL-1. (2024). *PubChem*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> Erişim Tarihi: 14.06.2024
- URL-2. (2024). *SwissADME*. <http://www.swissadme.ch/> Erişim Tarihi: 14.06.2024
- URL-3. (2024). *admetSAR*. <http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSAR2/> Erişim Tarihi: 14.06.2024
- URL-4. (2024). *Ames Test*. <https://dev.drugbank.com/guides/terms/ames-test> Erişim Tarihi: 14.06.2024
- Valiyeva, G., Durupınar, B., & Coban, A. Y. (2023). Efflux pump effects on Mycobacterium tuberculosis drug resistance. *Journal of Chemotherapy*, 1–9. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2023.2173857>

- van de Voort, F. R. (1992). Fourier transform infrared spectroscopy applied to food analysis. *Food Research International*, 25(5), 397–403. [https://doi.org/10.1016/0963-9969\(92\)90115-L](https://doi.org/10.1016/0963-9969(92)90115-L)
- Van Veen, H. W., Venema, K., Bolhuis, H., Oussenko, I., Kok, J., Poolman, B., Driessen, A. J. M., & Konings, W. N. (1996). Multidrug resistance mediated by a bacterial homolog of the human multidrug transporter MDR1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(20), 10668–10672. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.20.10668>
- Vargiu, A. V., & Nikaido, H. (2012). Multidrug binding properties of the AcrB efflux pump characterized by molecular dynamics simulations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(50), 20637–20642. <https://doi.org/10.1073/pnas.1218348109>
- Västermark, Å., Almén, M. S., Simmen, M. W., Fredriksson, R., & Schiöth, H. B. (2011). Functional specialization in nucleotide sugar transporters occurred through differentiation of the gene cluster EamA (DUF6) before the radiation of Viridiplantae. *BMC Evolutionary Biology*, 11(123), 1–18. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-11-123>
- Vecchione, J. J., Alexander, B., & Sello, J. K. (2009). Two distinct major facilitator superfamily drug efflux pumps mediate chloramphenicol resistance in *Streptomyces coelicolor*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(11), 4673–4677. <https://doi.org/10.1128/AAC.00853-09>
- Verdonck, M., Denayer, A., Delvaux, B., Garaud, S., De Wind, R., Desmedt, C., Sotiriou, C., Willard-Gallo, K., & Goormaghtigh, E. (2016). Characterization of human breast cancer tissues by infrared imaging. *The Analyst*, 141(2), 606–619. <https://doi.org/10.1039/C5AN01512J>
- Vidaillac, C., Guillon, J., Arpin, C., Forfar-Bares, I., Ba, B. B., Grellet, J., Moreau, S., Caignard, D. H., Jarry, C., & Quentin, C. (2007). Synthesis of omeprazole analogues and evaluation of these as potential inhibitors of the multidrug efflux pump NorA of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(3), 831–838. <https://doi.org/10.1128/AAC.01306-05>
- Viveiros, M., & Amaral, L. (2001). Enhancement of antibiotic activity against poly-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* by phenothiazines. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 17(3), 225–228. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00343-5](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00343-5)
- Viveiros, M., Martins, M., Rodrigues, L., Machado, D., Couto, I., Ainsa, J., & Amaral, L. (2012). Inhibitors of mycobacterial efflux pumps as potential boosters for anti-tubercular drugs. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 10(9), 983–998. <https://doi.org/10.1586/eri.12.89>
- Vrbanović Mijatović, V., Šerman, L., & Gamulin, O. (2017). Analysis of pulmonary surfactant by Fourier transform infrared spectroscopy after exposure to sevoflurane and isoflurane. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 17(1),

38–46. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2016.1680>

- Wagman, G. H., & Cooper, R. (1988). Natural products isolation: separation methods for antimicrobials, antivirals and enzyme inhibitors. İçinde G. H. Wagman & R. Cooper (Ed.), *Jornal of Chromatography Library*.
- Wang, S., Li, Y., Wang, J., Chen, L., Zhang, L., Yu, H., & Hou, T. (2012). ADMET Evaluation in Drug Discovery. 12. Development of Binary Classification Models for Prediction of hERG Potassium Channel Blockage. *Molecular Pharmaceutics*, 9(4), 996–1010. <https://doi.org/10.1021/mp300023x>
- Wang, W., & van Veen, H. W. (2012). Basic residues R260 and K357 affect the conformational dynamics of the major facilitator superfamily multidrug transporter LmrP. *PLoS ONE*, 7(6), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038715>
- Wang, X., Qi, Z., Wang, S., Liu, G., Gao, H., & Tian, Y. (2011). The study of a single BGC823 cell using Fourier transform infrared microspectroscopic imaging. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 79(5), 1660–1662. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.05.031>
- Waterhouse, A., Bertoni, M., Bienert, S., Studer, G., Tauriello, G., Gumienny, R., Heer, F. T., de Beer, T. A. P., Rempfer, C., Bordoli, L., Lepore, R., & Schwede, T. (2018). SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic Acids Research*, 46(W1), W296–W303. <https://doi.org/10.1093/nar/gky427>
- Webber, M. A., & Piddock, L. J. V. (2003). The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(1), 9–11. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg050>
- Wharfe, E. S., Winder, C. L., Jarvis, R. M., & Goodacre, R. (2010). Monitoring the Effects of Chiral Pharmaceuticals on Aquatic Microorganisms by Metabolic Fingerprinting. *Applied and Environmental Microbiology*, 76(7), 2075–2085. <https://doi.org/10.1128/AEM.02395-09>
- Woebking, B., Reuter, G., Shilling, R. A., Velamakanni, S., Shahi, S., Venter, H., Balakrishnan, L., & Van Veen, H. W. (2005). Drug-lipid A interactions on the Escherichia coli ABC transporter MsbA. *Journal of Bacteriology*, 187(18), 6363–6369. <https://doi.org/10.1128/JB.187.18.6363-6369.2005>
- Xiaozhou Li, Junxiu Lin, Jianhua Ding, Shu Wang, Qiang Liu, & Shumei Qing. (2004). Raman spectroscopy and fluorescence for the detection of liver cancer and abnormal liver tissue. *The 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 3, 212–215. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2004.1403129>
- Yam, T. S., Hamilton-Miller, J. M. T., & Shah, S. (1998). The effect of a component of tea (*Camellia sinensis*) on methicillin resistance, PBP2' synthesis, and β -lactamase production in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 42(2), 211–216. <https://doi.org/10.1093/jac/42.2.211>

- Yan, N. (2013). Structural advances for the major facilitator superfamily (MFS) transporters. *Trends in Biochemical Sciences*, 38(3), 151–159. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2013.01.003>
- Yılmaz, & Özcengiz, G. (2017). Antibiotics: Pharmacokinetics, toxicity, resistance and multidrug efflux pumps. *Biochemical Pharmacology*, 133, 43–62. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.10.005>
- Yüce, A. (2001). Antimikrobik «laçlara Direnç Kazanma Mekanizmalar». *Klimik Dergisi*, 14(2), 41–46.
- Zechini, B., & Versace, I. (2009). Inhibitors of multidrug resistant efflux systems in bacteria. *Recent patents on anti-infective drug discovery*, 4(1), 37–50.
- Zelig, U., Mordechai, S., Shubinsky, G., Sahu, R. K., Huleihel, M., Leibovitz, E., Nathan, I., & Kapelushnik, J. (2011). Pre-screening and follow-up of childhood acute leukemia using biochemical infrared analysis of peripheral blood mononuclear cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1810(9), 827–835. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.06.010>
- Zhang, F. Da, Xu, C. H., Li, M. Y., Huang, A. M., & Sun, S. Q. (2014). Rapid identification of *Pterocarpus santalinus* and *Dalbergia louvelii* by FTIR and 2D correlation IR spectroscopy. *Journal of Molecular Structure*, 1069(1), 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.01.085>
- Zhang, Z. P., Rong, M. Z., Zhang, M. Q., & Yuan, C. (2013). Alkoxyamine with reduced homolysis temperature and its application in repeated autonomous self-healing of stiff polymers. *Polymer Chemistry*, 4(17), 4648–4654. <https://doi.org/10.1039/c3py00679d>
- Zhang, Z., Yan, J., Xu, K., Ji, Z., & Li, L. (2015). Tetrandrine reverses drug resistance in isoniazid and ethambutol dual drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *BMC Infectious Diseases*, 15(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0905-0>
- Zhou, Z. Y., Wang, Q., Lin, J. L., Tian, N., & Sun, S. G. (2010). In situ FTIR spectroscopic studies of electrooxidation of ethanol on Pd electrode in alkaline media. *Electrochimica Acta*, 55(27), 7995–7999. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2010.02.071>
- Zurnacı, M., Şenturan, M., Şener, N., Gür, M., Altınöz, E., Şener, İ., & Altuner, E. M. (2021). Studies on Antimicrobial, Antibiofilm, Efflux Pump Inhibiting, and ADMET Properties of Newly Synthesized 1,3,4-Thiadiazole Derivatives**. *ChemistrySelect*, 6(45), 12571–12581. <https://doi.org/10.1002/slct.202103214>