

## Tetrazolato Ligandı ve Pt(II) Kompleksinin DNA Etkileşiminin Moleküler Doking Yöntemi ile Belirlenmesi

Fatma OKUŞ<sup>1</sup>, Deniz YÜZBAŞIOĞLU<sup>2</sup>✉, Gonca ÇAKMAK<sup>3</sup>, Nurşen SARI<sup>4</sup>, Fatma ÜNAL<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 06500 Ankara, Türkiye, <sup>2,5</sup>Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 06500 Ankara, Türkiye <sup>3</sup>Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, 06330 Ankara, Türkiye <sup>4</sup>Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 06500 Ankara, Türkiye

<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0001-7648-9584>, <sup>2</sup><https://orcid.org/0000-0003-2756-7712>, <sup>3</sup><https://orcid.org/0000-0002-6283-5404>

<sup>4</sup><https://orcid.org/0000-0002-4764-7747> <sup>5</sup><https://orcid.org/0000-0002-7468-6186>

✉: deniz@gazi.edu.tr

### ÖZET

Dünyada en çok ölüme neden olan hastalıklar arasında ikinci sırada yer alan kanserin tedavisinde platin(II) temelli ilaçlar önemli yer tutmaktadır. Yüksek etkinlik nedeniyle sıklıkla tercih edilen bu ilaçların kullanımını, yan etkileri ve direnç gelişimi gibi olumsuzluklar kısıtlamaktadır. Pt(II) iyonunu içeren moleküllerin DNA ile etkileştiği bilindiğinden, bu iyonu DNA'ya taşıyacak düşük toksisiteli bir ligandın geliştirilmesi önem kazanmıştır. Düşük toksisiteli olmaları nedeniyle ilaç çalışmalarında kullanımları desteklenen tetrazol halkası ve Schiff bazı grubu içeren ligant (tetrazolato) ve onun Pt(II) kompleksi sunulan çalışmaya konu olmuştur. Bu çalışmada tetrazolato ligandı ve onun kompleksinin farklı baz dizilimlerine sahip DNA yapıları ile etkileşimi, hem tek başına ligandın esnek olduğu "doking" ve hem de ligant-DNA yapılarının aynı anda esnek olduğu "esnek doking" yöntemleri kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır. Bulgular, hem ligandın hem de onun Pt(II) kompleksinin tüm DNA yapılarına yüksek afinitesi olduğunu göstermektedir. Doking çalışmasındaki etkileşimler, en düşük: -5.225 kcal mol<sup>-1</sup>, en yüksek: -8.186 kcal mol<sup>-1</sup> ve esnek doking çalışması için ise en düşük: -5.941 kcal mol<sup>-1</sup>, en yüksek: -7.967 kcal mol<sup>-1</sup> olarak belirlenmiştir.

### Genetik

### Araştırma Makalesi

### Makale Tarihçesi

Geliş Tarihi : 04.07.2023

Kabul Tarihi : 03.12.2023

### Anahtar Kelimeler

Tetrazol halkası

Schiff bazı

Platin

DNA etkileşimi

## Determination of DNA Interaction of Tetrazolato Ligand and Pt(II) Complex by Molecular Docking

### ABSTRACT

Platinum(II) based drugs are essential in treating cancer, the second leading cause of death worldwide. These drugs, which are frequently used due to their high efficacy, are limited due to their side effects and resistance development. Since the interaction of Pt(II) with DNA is known, developing a low-toxicity ligand to carry it to DNA has gained importance. The Ligand (Tetrazolato) containing a tetrazole ring and Schiff base structures and its Pt(II) complex that are supported for use in drug development research due to their low toxicity is the main subject of this work. It is aimed at investigating the interaction of both this ligand and its Pt(II) complex with DNA structures having different base sequences by both "docking methods," in which only the ligand is flexible, and "flexible docking methods," in which the ligand and DNA structures are flexible at the same time. The data revealed that the ligand and the Pt(II) complex presented high affinity for all DNA structures. Determined interactions in docking studies ranged from the lowest: -5.225 kcal mol<sup>-1</sup> to highest: -8.186 kcal mol<sup>-1</sup> for the docking study, and the lowest: -5.941 kcal mol<sup>-1</sup> to highest: -7.967 kcal mol<sup>-1</sup> for the flexible docking study.

### Genetics

### Research Article

### Article History

Received : 04.07.2023

Accepted : 03.12.2023

### Keywords

Tetrazole ring

Schiff base

Platinum

DNA interaction

**To Cite:** Okuş, F., Yüzbaşıoğlu, D., Çakmak, G., Sarı, N. & Ünal, F. (2024). Determination of DNA Interaction of Tetrazolato Ligand and Pt(II) Complex by Molecular Docking. *KSU J. Agric Nat* 27 (3), 528-540. DOI: 10.18016/ksutarimdog.vi.1322613.

## GİRİŞ

Peyrone tarafından 1844'te sentezlenen (Dasari & Tchounwou, 2014) cisplatinin anti kanser özelliği 1969'da Rosenberg ve arkadaşları tarafından gösterilmiş (Rosenberg ve ark., 1969) ve 1978 yılında da Amerika Birleşik Devletleri Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Cisplatin, keşfedildiği günden beri kanser tedavisinde kullanılan en önemli ilaçtır (Kelland, 2007). Bugün, kanser teşhisi alan hastaların %50'sinin tedavilerinin bir bölümünde cisplatin kullanılmaktadır (Ghosh, 2019). Cisplatinin FDA tarafından onaylanıp Pt(II) temelli ilk ilaç olarak kabul edilmesi, Pt(II) temelli terapilerin de miladı olarak kabul edilmektedir. Bu sayede ikinci ve üçüncü nesil Pt(II) temelli ilaçlar; carboplatin ve oxaliplatin sentezlenmiş ve FDA tarafından onay almıştır (Amjad ve ark., 2022; Kelland, 2007). Bunların yanında Güney Kore, Çin ve Japonya'da bölgesel onay almış Pt(II) temelli ilaçlar da bulunmaktadır (Heptaplatin, lobaplatin, nedaplatin) (Amjad ve ark., 2022; Chaudhary ve ark., 2021). Cisplatinden sonra geliştirilen ilaçların Pt(II) iyonunun anyonik ligantlarla şelatlanması (Karboplatin, Oxaliplatin) veya amin grubu içeren ligantlarla (Oxaliplatin) etkileştirilmesi şeklinde hazırlandığı görülmektedir (Martinho ve ark., 2019).

Pt(II) temelli ilaçlar genel olarak DNA üzerinde adenin ve guanin bazları ile interstrand ve intrastrand etkileşimleri yapmaktadır. Bu etkileşimler nedeniyle kıvrılıp bükülen DNA çalışamaz hale gelmektedir (Murray & Mirzayans, 2020; Oun ve ark., 2018). DNA'nın bu şekilde inaktif olması DNA replikasyonu ile RNA ve protein üretimini engellemektedir (Oun ve ark., 2018). Bu durum hücrenin transdüksiyon yollarını aktive ederek nekroz veya apoptoz yoluyla kanser hücrelerini yok etmektedir (Ghosh, 2019). Bu etkin tedaviye rağmen direnç oluşumu ve yan etkilerin gelişmesi (Ghosh, 2019; Soldatović ve ark., 2023; Tarai ve ark., 2023) Pt(II) iyonu temelli ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle, yeni Pt(II) iyonu temelli komplekslerin sentezlenmesi oldukça önemlidir. Tedavideki olumlu sonuçları sayesinde yapıları ve etki mekanizmaları detaylı çalışılan bu ilaçlar, benzer moleküllerin sentezlenmesine ışık tutmaktadır (Martinho ve ark., 2019; Soldatović ve ark., 2023; Tarai ve ark., 2023). Kanser tedavisinde Pt(II) iyonunun uygun bir ligant ile şelatlaştırılarak kullanılmasının, serbest Pt(II) iyonundan kaynaklanabilecek toksik etkilerin üstesinden gelinmesinde etkili bir çözüm olduğu düşünülmektedir (Amjad ve ark., 2022). Bu çalışmanın konusunun tetrazolato ligantı olmasının nedeni, hem Schiff bazı (Kumar ve ark., 2017) hem de tetrazol (Vishwakarma ve ark., 2022) gruplarının düşük toksisiteli olmasıdır.

Yapısal olarak birbirine çift bağla bağlı karbon ve azot atomundan oluşan Schiff bazı (-C=N-), azot atomunun elektron verici özelliği sayesinde farklı biomoleküllerin aktif bölgelerine bağlanabilmektedir. Schiff bazları hem uyarlanabilirlikleri hem de üstün farmakolojik etkileri (Shekhar ve ark., 2022) nedeniyle "ayrıcalıklı ligantlar" olarak ifade edilmektedir (Ebosie ve ark., 2021; Saritha & Metilda, 2021). Yapısal çeşitlilikleri, yüksek farmakolojik ve düşük yan etkileri nedeniyle koordinasyon kimyası çalışmalarında sıklıkla kullanılıp metal kompleksleri içeren ilaç araştırmalarında tercih edilen ligantlardır (Ashraf ve ark., 2023; Faraj & Jumaa, 2022). Schiff bazlarının, birçok farklı metal iyonu ile koordinasyon bileşiklerini oluşturarak, çeşitli ortamlarda kararlı olduğu bilinmektedir (Boulechfar ve ark., 2023). Bunun yanında, heterosiklik bileşiklerle koordine olan metal komplekslerinin de potansiyel ilaçlar olarak uygulamaları bulunmaktadır (Pradeep ve ark., 2023). Schiff bazı, özellikle aminoasitlerin olduğu metabolik olayların pek çok aşamasında vücutta doğal olarak sentezlenmektedir (Singh ve ark., 2023). Bu nedenle canlı metabolizmaya dışardan dahil olan Schiff bazlarının yan etki oluşturmadan farklı kullanım alanlarına sahip olabileceği ifade edilmiştir (Ji ve ark., 2017; Raiber ve ark., 2018).

Bu çalışmaya konu olan ligandın bir diğer özelliği, yapısında tetrazol halkası bulundurmasıdır. Tetrazol molekülü zayıf asidik olup, asitliği karboksilik asit molekülüne yakındır (pKa=4.76). Heterosiklik halkalı bir bileşik olan tetrazol, tıbbi kimyada büyük öneme sahiptir. Karboksilik asit gruplarından daha kararlı oldukları için yeni geliştirilen ilaçlarda tercih edilmektedir. Biyolojik olarak önemi karboksilik asit ve cis-amit gruplarının biyoizosterik bir analogu olmasından kaynaklanmaktadır (Özkan, 2019). Ayrıca metabolik kararlılığı ve fizikokimyasal özellikleri (Jireš ve ark., 2021; Leyva-Ramos & Cardoso-Ortiz, 2021), tetrazol içeren yeni farmasötiklerin dizaynını ve sentezini çekici hale getirmektedir (Socorro ve Jaime, 2021). Ligandın yapısındaki donör grupların Pt(II) iyonu ile kompleks oluşturma kabiliyetinin olması, koordinasyon kimyası ve ilaç tasarımı açısından bir diğer önemli özelliktir. Hem Schiff bazının hem de tetrazol halkasının düşük toksisiteli olduğu bilindiğinden tetrazolato ligandının ve Pt(II) kompleksinin de düşük toksisiteli olması beklenmektedir.

Moleküler doking (yanaştırma, kenetleme), genellikle bir makromolekül (DNA, protein, enzim vb.) ve küçük ligant etkileşimini simule etmek için kullanılan, bilgisayara dayalı bir yöntemdir (Lin ve ark., 2023; Tao ve ark., 2020). Sunulan bu çalışmada hedef molekülün stabil olduğu doking yanında hem hedef molekülün

hem de ligandın esnek olduğu esnek doking yaklaşımı kullanılmıştır. Esnek doking çalışmalarında, hem ligant hem de DNA yapıları esnek olduğundan, verilerinin gerçeğe daha yakın olduğu kabul edilmektedir (Fan ve ark., 2019; Potlitz ve ark., 2023; Repasky ve ark., 2007). Özellikle ilaç araştırmalarında sentezlenen yapılar prelinik çalışmalar sırasında elenebileceğinden aday ilaç molekülü sentezlerinde büyük zaman ve maddi kayıp olabilmektedir. Bilgisayar modellemeleri sayesinde bu yapılar hakkında bilgi elde edilmesi ve eleme yapılması, sentez ve karakterizasyon aşamalarında zamandan ve maddi açıdan büyük kazanç sağlamaktadır (Çakmak Pehlivanlı & Çakmak, 2022; Tripathi & Misra, 2017).

Cisplatin, DNA üzerinde başta guanin olmak üzere adenin ve diğer bazlarla etkileşmektedir (Ahmad, 2010; Reedijk & Lohman, 1985). Cisplatinin etkileşim mekanizması uzun yıllardır araştırılmakta olduğundan DNA ile nasıl etkileştiği bilinmektedir (Çetintaş & Eroğlu, 2013; Cohen & Lippard, 2001; Dasari & Tchounwou, 2014). Bunun yanında, carboplatin gibi, cisplatinin etkisini koruyarak toksisitesini düşürmek için geliştirilmiş ikinci nesil ilaçlar da bulunmaktadır (Di Pasqua ve ark., 2012). Pt(II) bazlı ilaçların mekanizmaları ise DNA üzerindeki bazlarla etkileşerek, DNA'nın fonksiyonunu kaybetmesi ve hücre ölümünün gerçekleşmesi esasına dayanmaktadır (Ahmad, 2010). Bu nedenle sunulan bu çalışmada farklı baz dizilimlerine sahip, insan DNA yapıları seçilmiştir. Bu yapılardan üçü, 2023'te karakterize edilmiş (Ogbonna ve ark., 2023) olan, farklı baz dizilimlerine sahip, protein veri bankasında (Protein Data Bank (PDB)), 8F2Y, 8F2W, 8F20 olarak kodlanmış DNA yapılarıdır. Ayrıca DNA ile doking çalışmalarında sıklıkla tercih edilen PDB'de 1BNA olarak kodlanmış (Ciğerci ve ark., 2023; Husunet ve ark., 2022; Ince Yardımcı ve ark., 2022; Liman ve ark., 2022) olan yapı kullanılmıştır. Bu dört farklı DNA yapılarının özellikleri Çizelge 1'de detaylandırılmıştır.

Sunulan bu çalışmada, alternatif Pt(II) iyonu taşıyıcısı olarak tasarlanan tetratzolato ligandının ve onun Pt(II) kompleksinin DNA ile etkileşimi farklı baz dizilimlerine sahip DNA yapıları ile hem doking hem de esnek doking yöntemleri ile değerlendirilmiştir.

Çizelge 1. Doking için kullanılan DNA yapıları  
Table 1. DNA structures used for doking

PDB	Baz dizilimi	Çözünürlük (Å)	Metot	Organizma	Kaynak
8F2Y	5'-CGCGATATCGCG-3'	1.78	X-RAY kırınım	İnsan	(Ogbonna ve ark., 2023)
8F2W	5'-CGCGAATTCGCG-3'	1.30	X-RAY kırınım	İnsan	(Ogbonna ve ark., 2023)
8F20	5'-CGCAAAAAGCG-3'	2.23	X-RAY kırınım	İnsan	(Ogbonna ve ark., 2023)
1BNA	5'CGCGAATTCGCG-3'	1.90	X-RAY kırınım	N/A	(Drew ve ark., 1981)

## BULGULAR

### Tetratzolato Ligandı ve DNA Yapılarının Etkileşimi

Schrödinger programına göre, ligant

## MATERYAL ve METOD

### Doking

Tetratzolato ligandının kimyasal yapısı Schrödinger Maestro programında ligant interaction modülü ile çizilmiş (Schrödinger Release, 2021-1) ardından Ligprep modülü ile ligant doking için hazırlanmıştır. Kanser hücreleri çok hızlı bölündüklerinden, metabolik faaliyetleri hızlıdır. Normal hücrelere kıyasla daha fazla proton (H<sup>+</sup>) iyonları üretmektedir (Piasentin ve ark., 2020; Swietach ve ark., 2014). Bu durum sağlıklı hücrelerdeki nötr pH değerini 7.1-7.7 aralığına taşımaktadır (Lee & Shanti, 2021; Ward ve ark., 2020). Bu nedenle, ligandın ve DNA yapılarının optimizasyonda pH 7,4±0,3 ayarlanarak optimize edilmiştir. Kuvvet alanı olarak Opls3e kullanılmıştır.

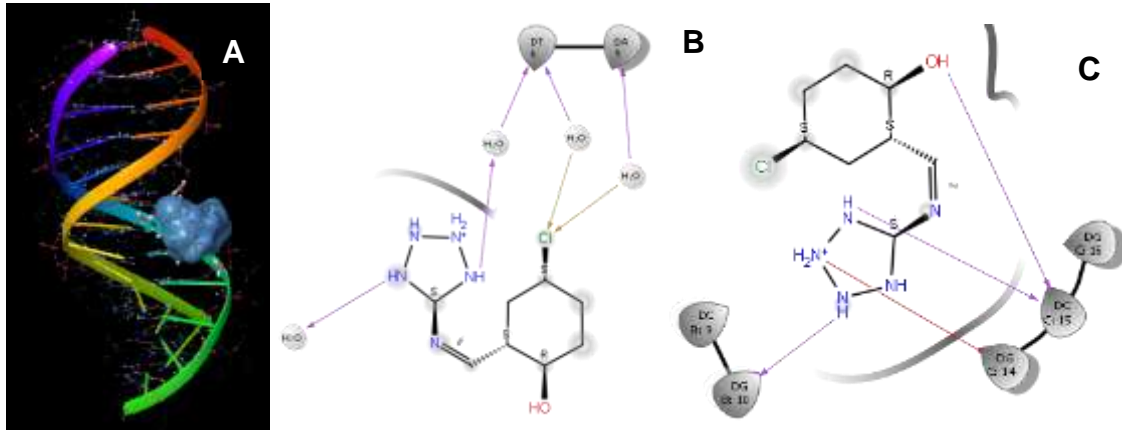
Tüm DNA yapıları Schrödinger programının protein hazırlama modülü ile PDB'den (<https://www.rcsb.org/>) indirilmiştir. Hidrojen bağlarının optimizasyonu, ligandın hazırlandığı koşullarda gerçekleştirilmiştir. Grid kutusu, DNA yapılarının tamamını kapsayacak şekilde ayarlanmış ve kör doking yapılmıştır. Doking, Schrödinger Glide programının Ligant Doking modülünü kullanarak ekstra hassas XP ayarı ile gerçekleştirilmiştir. Esnek doking çalışmasında ise aynı koşullarda Schrödinger induced fit doking modülü kullanılmıştır.

Pt(II) kompleksinin doking çalışmasında kompleksin 2D yapısı Schrödinger programının ligant interaction modülü ile çizilmiştir. Ardından uygun basis set ile kompleksin optimizasyonu yapılmıştır. Uygun koşullarda optimizasyonu yapılmış olan DNA yapısının tümünü kapsayan grid hazırlanmış ve kör doking yapılmıştır. Daha sonra doking ve esnek doking çalışmaları ligant ile aynı koşullarda gerçekleştirilmiştir. Doking programları kovalent olmayan bağları belirlemektedir. Pt(II) iyonunun DNA ile kovalent olarak etkileştiği öngörülmektedir, böylece Pt(II) kompleksi ve DNA yapıları ile esnek doking yapıldıktan sonra Pt(II) iyonu ile ne kadar yakınlaştıkları ölçülmüştür. Atomlar arasındaki uzaklık 3-3,5 Å ve altı ise bu atomlar arasında kovalent bağ oluşma ihtimalinin yükseldiği şeklinde yorumlanmıştır (Frey, 2004).

optimizasyonunda 16 farklı konformasyonel değişim olmuştur. Bu yapılardan en yüksek doking skoru gösteren yapıların DNA ile etkileşimleri gösterilmiştir.

8F2Y kodlu DNA yapısı için gerçekleştirilen doking çalışmasında tetrazolato ligandındaki tetrazol halkasının timin ile yakınlaşarak, DNA etrafındaki H<sub>2</sub>O molekülleri aracılığıyla, hidrojen bağı ile etkileştiği görülmüştür. Altı karbonlu aromatik halkaya ait klor iyonunun ise yine DNA etrafındaki H<sub>2</sub>O molekülleri ile halojen bağı oluşturarak adenin ve timinle yakınlaşıp hidrojen bağı ile etkileştiği belirlenmiştir. Esnek doking sonucu elde edilen

verilerde ise ligandın sitozin (cytosine, S, C) ve guaninlerce (G) zengin olan uç bölgesine yakınlaştığı görülmektedir. Etkileşimler tetrazol halkası ile guanin arasında tuz köprüsü, sitozin ile ise hidrojen bağı oluşması şeklinde oluşmuştur. Aynı sitozin ile altı karbonlu aromatik halkadaki hidroksil grubunun da hidrojen bağı ile etkileştiği, böylece tetrazolato ligandının DNA'daki büyük oluğa girerek etkileştiği belirlenmiştir (Şekil 1, Çizelge 2).



Şekil 1. A: Tetrazolato ligandının 8F2Y kodlu DNA ile etkileşimleri, B: DNA etkileşiminde oluşan bağlar, C: Esnek doking sonucu değişen etkileşimler (mor: Hidrojen bağı, sarı: halojen bağı, kırmızı: tuz köprüsü).

Figure 1. A: Interactions of the tetrazolato ligand with 8F2Y-encoded DNA, B: Bonds formed in the DNA interaction, C: Altered interactions as a result of flexible docking (purple: hydrogen bond, yellow: halogen bond, red: salt bridge).

Çizelge 2. Tetrazolato ligandının DNA yapıları üzerinde etkileştiği alanlar ve oluşan bağlar

Table 2. Areas where tetrazolato ligand interacts on DNA structures and bonds formed

DNA	Ligant	Doking		Esnek Doking	
		Etkileştiği alan	Oluşan Bağ	Etkileştiği alan	Oluşan Bağ
8F2Y	Tet.	H <sub>2</sub> O	H bağı	G	Tuz köprüsü
	Aro.	H <sub>2</sub> O	Halojen b.	S	H bağı
8F2W	Tet.	H <sub>2</sub> O	H bağı	S	H bağı
	Aro.	G	H bağı	T	H bağı
8F20	Tet.	T	H bağı, $\pi \rightarrow \pi$ etk.	H <sub>2</sub> O	H bağı
	Aro.	-	-	S	H bağı
1BNA	Tet.	S, T	H bağı, $\pi \rightarrow \pi$ etk.	T	H bağı, $\pi \rightarrow \pi$ etk.
	Aro.	T, H <sub>2</sub> O	H bağı, Halojen b.	H <sub>2</sub> O, G, A	H bağı, $\pi \rightarrow \pi$ etk.
	Sch.	-	-	H <sub>2</sub> O	H bağı, Halojen b.
				H <sub>2</sub> O	H bağı

H bağı: Hidrojen bağı, Halojen b.: Halojen bağı,  $\pi \rightarrow \pi$  etk:  $\pi \rightarrow \pi$  etkileşimi, Tet: tetrazol, Aro: Altı karbonlu aromatik halka, Sch: Schiff bazı. A: Adenin, G: Guanin, T: Timin, S: Sitozin

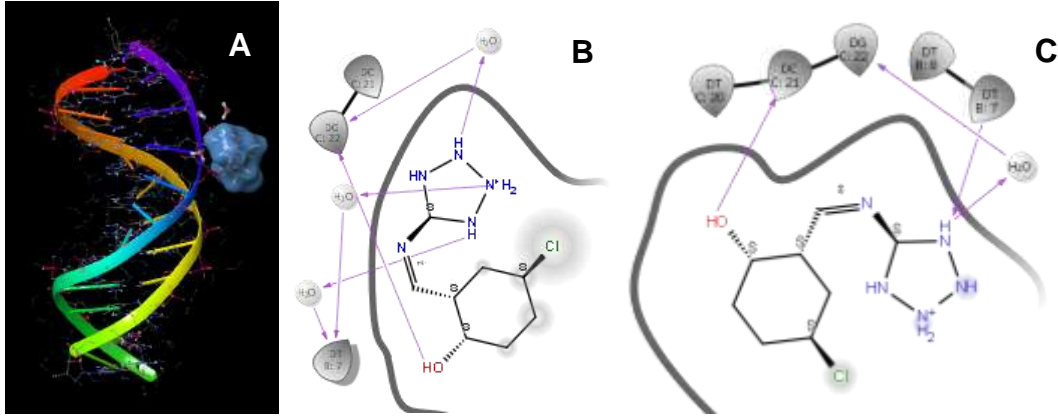
8F2W kodlu DNA yapısı için tetrazol halkasındaki hidrojen atomları H<sub>2</sub>O molekülündeki oksijen atomları ile etkileşirken, H<sub>2</sub>O molekülündeki hidrojen atomu ile timin ve guanin bazları arasında bir etkileşim meydana gelmiştir. Altı karbonlu aromatik halkadaki hidroksil grubu ile guanin bazı arasında hidrojen bağı meydana geldiği görülmüştür. Esnek doking sonucu elde edilen verilere göre, ligant DNA'ya Şekil 2A'da gösterildiği gibi yaklaşmıştır. Tetrazol halkasındaki hidrojenler hem timin bazı ile hem de H<sub>2</sub>O molekülleri

aracılığı ile hidrojen bağı yoluyla doğrudan etkileşmiştir. Altı karbonlu aromatik halkadaki hidroksil grubunun ise sitozin ile hidrojen bağı oluşturarak etkileştiği belirlenmiştir (Çizelge 2). 8F2W kodlu DNA yapısında tetrazolato ligandının interkalasyon yoluyla DNA ile etkileştiği belirlenmiştir (Şekil 2).

8F20 kodlu DNA yapısı için ligandın tetrazol halkasındaki hidrojenleri timinler ile hem hidrojen

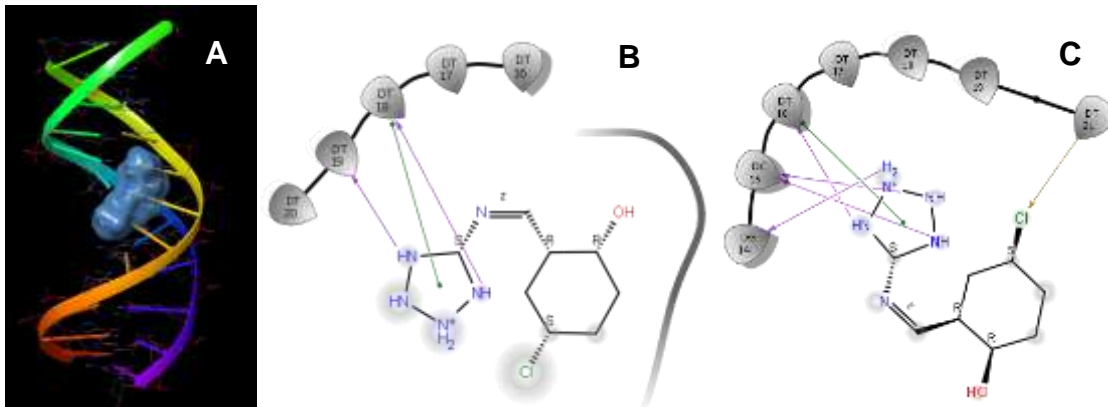
bağı oluşturarak hem de  $\pi \rightarrow \pi$  etkileşimi ile yakınlaştığı belirlenmiştir. Esnek doking sonucu elde edilen verilere bakıldığında, ligandın yine DNA'nın Şekil 3 A'daki gibi affinite gösterdiği, tetrazol halkasının timin ile  $\pi \rightarrow \pi$  etkileşimi yaptığı ve halkadaki hidrojenlerin guanin, sitozin ve timin ile

hidrojen bağı oluşturduğu belirlenmiştir. Ayrıca altı karbonlu aromatik halkadaki klor atomunun da timin bazı ile halojen bağı meydana getirebildiği görülmüştür (Çizelge 2). 8F20 kodlu DNA'da, tıpkı 8F2Y kodlu DNA'daki gibi tetrazolato ligandının DNA'nın büyük oluğuna girerek etkileştiği görülmüştür (Şekil 3).



Şekil 2. A: Tetrazolato ligandının 8F2W kodlu DNA ile etkileşimleri, B: DNA etkileşiminde oluşan bağlar, C: Esnek doking sonucu değişen etkileşimler (mor: Hidrojen bağı).

Figure 2. A: Interactions of the tetrazolato ligand with 8F2W-encoded DNA, B: Bonds formed in the DNA interaction, C: Altered interactions as a result of flexible docking (purple: Hydrogen bond).



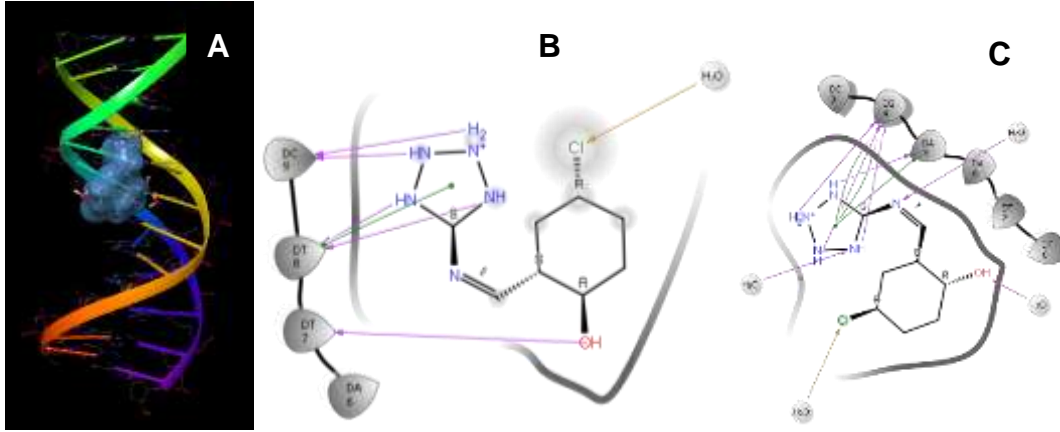
Şekil 3. A: Tetrazolato ligandının 8F20 kodlu DNA ile etkileşimleri, B: DNA etkileşiminde oluşan bağlar, C: Esnek doking sonucu değişen etkileşimler (mor: Hidrojen bağı, yeşil:  $\pi \rightarrow \pi$  etkileşimi, sarı: Halojen bağı).

Figure 3. A: Interactions of tetrazolato ligand with 8F20 coded DNA, B: Bonds formed in DNA interaction, C: Interactions changed as a result of flexible docking (purple: Hydrogen bond, green:  $\pi \rightarrow \pi$  interaction, yellow: Halogen bond).

Son olarak, 1BNA kodlu DNA yapısı ve tetrazolato ligandı ile yapılan doking çalışmasında sitozin ve timin ile tetrazol halkasındaki hidrojenler arasında hidrojen bağı olduğu görülmüştür. Bunun yanında, tetrazol halkası ve timin bazı arasında  $\pi \rightarrow \pi$  etkileşimi meydana gelmiştir. Altı karbonlu aromatik halkaya ait hidroksil grubu timin bazı ile hidrojen bağı, klor atomu ise  $H_2O$  molekülü ile halojen bağı oluşturmuştur. Esnek doking çalışması sonucunda ise, tetrazol halkasındaki hidrojen atomları ile adenin ve guanin bazları arasında hem  $\pi \rightarrow \pi$  etkileşimi hem de hidrojen bağı olduğu belirlenmiştir. Altı karbonlu aromatik halkadaki klor atomu ve hidroksil grubunun DNA'nın

çevresindeki  $H_2O$  molekülleri ile halojen bağı ve hidrojen bağı oluşturmuştur (Çizelge 2). En yüksek doking skorunun elde edildiği bu etkileşimde tetrazolato ligandının 8F2Y ve 8F20 kodlu DNA yapılarında olduğu gibi 1BNA kodlu DNA'da da büyük oluğa girdiği görülmüştür (Şekil 4).

Ligant ve DNA yapılarının etkileşimi sonucunda hesaplanan doking skorları Çizelge 3'de verilmiştir. En yüksek etkileşim 1BNA kodlu DNA yapısında görülmüştür. Ancak yine de tüm yapılarla kuvvetli etkileşim olduğu görülmektedir. Esnek doking çalışmasında ise hem ligant-baz etkileşimleri hem de bağlanma skorları artmıştır.



Şekil 4. A: Tetrazolato ligandının 1BNA kodlu DNA ile etkileşimleri, B: DNA etkileşiminde oluşan bağlar, C: Esnek doking sonucu değişen etkileşimler (mor: Hidrojen bağı, yeşil:  $\pi \rightarrow \pi$  etkileşimi, sarı: halojen bağı)  
Figure 4. A: Interactions of tetrazolato ligand with 1BNA-encoded DNA, B: Bonds formed in DNA interaction, C: Interactions changed as a result of flexible docking (purple: hydrogen bond, green:  $\pi \rightarrow \pi$  interaction, yellow: halogen bond)

Çizelge 3. Doking skorları ( $\text{kcal mol}^{-1}$ )

Table 3. Doking scores ( $\text{kcal mol}^{-1}$ )

DNA yapısı	Tetrazolato ligandı		Pt(II) kompleksi	
	Doking	Esnek Doking	Doking	Esnek Doking
8F2Y	-6.502	-8.077	-6.104	-5.941
8F2W	-7.165	-7.273	-5.796	-6.158
8F20	-5.225	-7.304	-5.805	-6.306
1BNA	-8.186	-9.742	-4.073	-7.967

### 3.2 Pt(II) Kompleksi ve DNA Yapılarının Etkileşimleri

8F2Y kodlu DNA yapısı ile gerçekleştirilen doking çalışmasında, Pt(II) iyonu ile guanin ve altı karbonlu aromatik halkadaki oksijen ile DNA'nın etrafındaki  $\text{H}_2\text{O}$  molekülleri arasında hidrojen bağı olduğu görülmüştür (Çizelge 4). Ayrıca hidrofobik

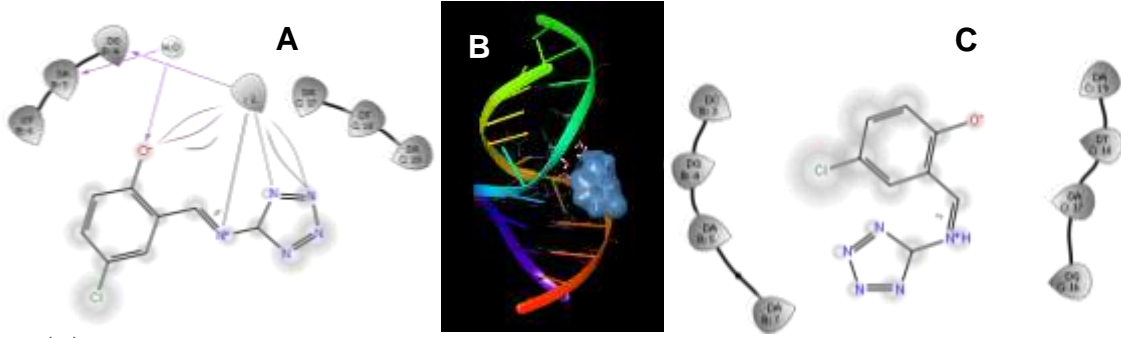
etkileşimlerle kompleksin DNA'nın büyük oluğuna girdiği belirlenmiştir. Esnek doking sonuçlarına göre, Pt(II) kompleksinin sadece hidrofobik etkileşimler ile büyük oluğa girdiği belirlenmiştir. Yapılan yakınlık ölçümüne Pt(II) iyonunun bazlar yerine DNA'nın etrafındaki  $\text{H}_2\text{O}$  molekülleri ile yakınlığı belirlenmiştir (Şekil 5).

Çizelge 4. Pt(II) kompleksinin DNA yapılarında etkileştiği alanlar ve oluşan bağlar

Table 4. Interaction areas of Pt(II) complex in DNA structures and bonds formed

DNA	Ligant	Doking		Esnek Doking	
		Etkileştiği alan	Oluşan Bağ	Etkileştiği alan	Oluşan Bağ
8F2Y	Pt(II)	G	H bağı	-	-
	Aro.	$\text{H}_2\text{O}$	H bağı	-	-
8F2W	Sch.	G	Tuz Köprüsü	-	-
	Aro	-	-	$\text{H}_2\text{O}$	H bağı
8F20	Aro	T	$\pi \rightarrow \pi$ etk.	S	H bağı
		$\text{H}_2\text{O}$	Halojen b.	T	$\pi \rightarrow \pi$ etk., H bağı
	Tet.	-	-	S	H bağı
	Aro	-	-	-	-
1BNA	Pt(II)	G	H bağı	-	-
	Aro	A	H bağı, $\pi \rightarrow \pi$ etk.	T	Halojen bağı
	Tet.	-	-	$\text{H}_2\text{O}$	H bağı
	Sch.	-	-	A,T	$\pi$ katyon etk.

H bağı: Hidrojen bağı, Halojen b.: Halojen bağı,  $\pi \rightarrow \pi$  etk.:  $\pi \rightarrow \pi$  etkileşimi, Tet: tetrazol, Aro: Altı karbonlu aromatik halka, Sch: Schiff bazı. A: Adenin, G: Guanin, T: Timin, S: Sitozin

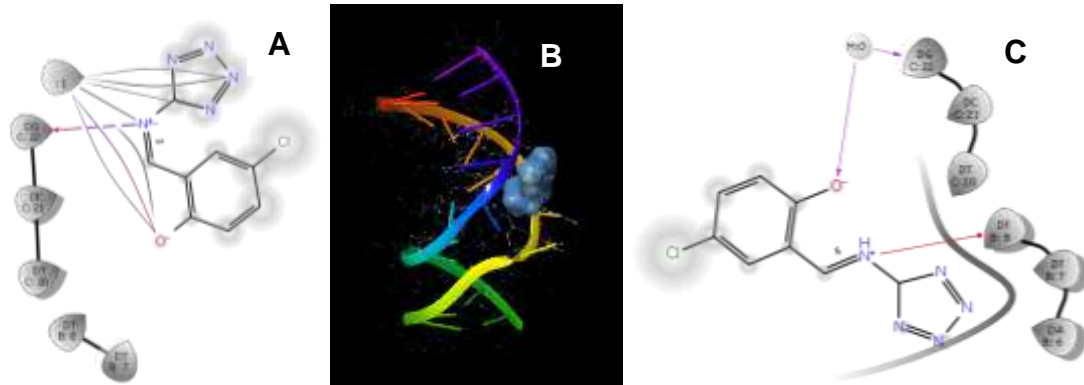


Şekil 5. A: Pt(II) kompleksinin 8F2Y kodlu DNA yapısı ile etkileşimi sonucu oluşan bağlar, B: Esnek doking sonucunda DNA yapısında oluşan konformasyonel değişim, C: Esnek doking sonrası DNA ve Pt(II) kompleksi arasındaki etkileşim (mor: hidrojen bağı).

Figure 5. A: Bonds formed by the interaction of the Pt(II) complex with the 8F2Y coded DNA structure, B: Conformational change in DNA structure after flexible docking, C: Interaction between DNA and Pt(II) complex after flexible docking (purple: hydrogen bond).

8F2W kodlu DNA'nın Pt(II) kompleksi ile etkileşiminin incelendiği çalışmadaki doking sonuçlarına göre, komplekse ait Schiff bazının guanin ile tuz köprüsü yoluyla etkileştiği ve oluklara girmek yerine interkalasyon yoluyla DNA'ya bağlandığı belirlenmiştir. Esnek doking sonuçlarında kompleksdeki Schiff bazının timin ile tuz köprüsü, altı

karbonlu aromatik halkadaki oksijen iyonunun ise H<sub>2</sub>O molekülü ile hidrojen bağı oluşturduğu belirlenmiştir (Çizelge 4). Pt(II) iyonu ve DNA yapısı arasında yapılan yakınlık ölçümünde Pt(II) iyonunun bazlar yerine 8F2Y kodlu DNA'da olduğu gibi bu DNA'nın da etrafındaki H<sub>2</sub>O molekülleri ile yakınlığı belirlenmiştir (Şekil 6).



Şekil 6. A: Pt(II) kompleksinin 8F2W kodlu DNA yapısı ile etkileşimi sonucu oluşan bağlar, B: Esnek doking sonucunda DNA yapısında oluşan konformasyonel değişim, C: Esnek doking sonrası DNA ve Pt(II) kompleksi arasındaki etkileşim (kırmızı:  $\pi$  katyon bağı, mor: hidrojen bağı, kırmızı mor: tuz köprüsü).

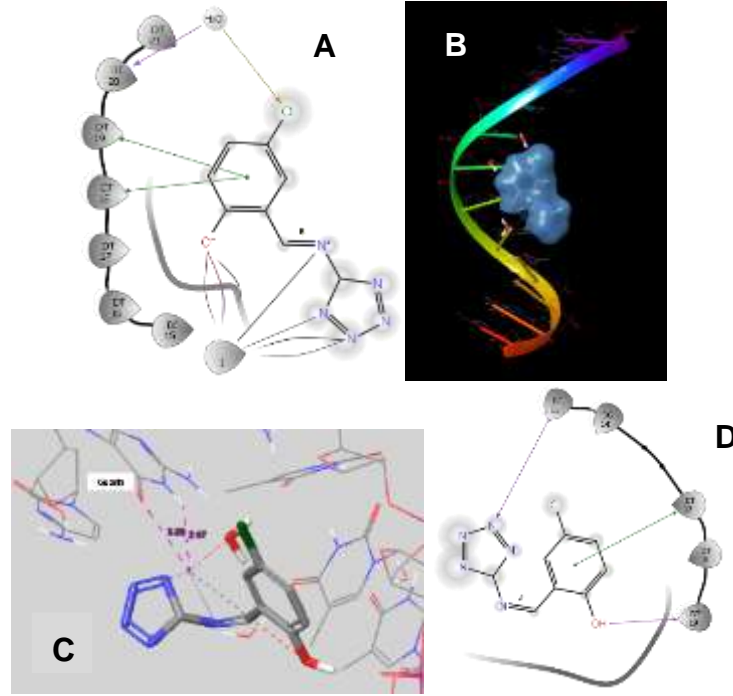
Figure 6. A: Bonds formed as a result of interaction of Pt(II) complex with 8F2W coded DNA structure, B: Conformational change in DNA structure after flexible docking, C: Interaction between DNA and Pt(II) complex after flexible docking (red:  $\pi$  cation bond, purple: hydrogen bond, red purple: salt bridge).

8F20 kodlu DNA ile Pt(II) kompleksinin etkileşiminin incelendiği çalışmada komplekse ait altı karbonlu aromatik halkanın timin bazları ile  $\pi \rightarrow \pi$  etkileşimi ile yakınlığı, buradaki klor iyonunun ise DNA etrafındaki H<sub>2</sub>O molekülü ile halojen bağı oluşturarak etkileştiği belirlenmiştir. Esnek dokingde elde edilen sonuçlar, tetrazol halkasındaki azotun sitozin ile hidrojen bağı oluşturduğunu, altı karbonlu aromatik halkanın timin bazı ile  $\pi \rightarrow \pi$  etkileşimi yaptığını, bu halkadaki hidroksil grubunun ise timin bazı ile hidrojen bağı oluşturduğunu göstermiştir (Çizelge 4). Yapılan yakınlık ölçüm sonuçlarına göre Pt(II)'nin guanin ile olan yakınlığı 3.28; 2.47 Å olarak

ölçülmüştür (Çizelge 5). Bu sonuç, aralarında kovalent etkileşimlerin olabileceğinin göstergesidir. Yüksek doking skorlarına sahip bu etkileşimlerle Pt(II) kompleksinin DNA'daki büyük oluğa girdiği belirlenmiştir (Şekil 7).

Çizelge 5. Pt(II) iyonu ve DNA yapılarındaki bazlar arasında yapılan mesafe ölçümleri  
Table 5. Distance measurements between Pt(II) ion and bases in DNA structures

DNA	Etkileşilen Bazlar	Uzaklık (Å)
8F20	Guanin	3.28, 2.47
1BNA	Adenin	2.81; 3.16; 2.70



Şekil 7. A: Pt(II) kompleksinin 8F20 kodlu DNA yapısı ile etkileşimi sonucu oluşan bağlar, B: Esnek doking sonucunda DNA yapısında oluşan konformasyonel değişim, C: Esnek doking sonucu Pt(II) ve guanin arasında oluşan yakınlık (3.28; 2.47 Å) D: Esnek doking sonrası DNA ve Pt(II) kompleksi arasındaki etkileşim (sarı:halojen bağı, yeşil:  $\pi \rightarrow \pi$  etkileşimi, mor hidrojen bağı).

Figure 7. A: Bonds formed as a result of interaction of Pt(II) complex with 8F20 coded DNA structure, B: Conformational change in the DNA structure after flexible docking, C: Proximity between Pt(II) and guanine after flexible docking (3.28; 2.47 Å), D: Interaction between DNA and Pt(II) complex after flexible docking (yellow: halogen bond, green:  $\pi \rightarrow \pi$  interaction, purple hydrogen bond).

1BNA kodlu DNA ile Pt(II) kompleksi arasındaki doking etkileşimlerinin sonucu, diğer doking çalışmaları ile kıyaslandığında en yüksek doking skoruna sahiptir (-7.967). Bu sonuca göre, Pt(II) kompleksindeki altı karbonlu aromatik halka adenin ile  $\pi \rightarrow \pi$  etkileşimi yaparken, bu halkada bulunan oksijen ve klor atomları ise adenin ve timin ile sırasıyla hidrojen ve halojen bağlarını oluşturmuştur. Ayrıca kompleksdeki Pt(II) iyonu guanin ile hidrojen bağı kurmuştur. Esnek doking sonrasında DNA'nın yapısında belirgin bükülme tespit edilmiştir. Pt(II) kompleksindeki Schiff bazına ait azotun hem adenin hem de timinle  $\pi$  katyon bağı ile etkileştiği görülmüştür. Bunun yanında kompleksin altı karbonlu aromatik halkasındaki klor iyonu timin ile halojen bağı oluşturmuştur. Tetrazol halkasındaki azotun ve altı karbonlu aromatik halkadaki oksijenin DNA etrafındaki H<sub>2</sub>O molekülleri ile etkileştiği belirlenmiştir (Çizelge 4). Pt(II) iyonu ile adenin arasındaki mesafe 2.81; 3.16; 2.70 Å olarak ölçülmüştür (Çizelge 5). Hem bu sonuçlar hem de elde edilen yükselen doking skoru (-7.967) Pt(II) kompleksi ve DNA arasında kovalent etkileşimlerin olabileceğini göstermektedir (Şekil 8).

Pt(II) kompleksine ait doking ve esnek doking skorları Çizelge 3'de verilmiştir. 8F2Y kodlu DNA'da doking ve

esnek doking skorları arasında az da olsa düşüş olmuştur. Bunun dışında diğer DNA'lar için skorların yükseldiği belirlenmiştir. En yüksek ve en düşük skor 1BNA kodlu DNA yapısı için oluşmuştur. Dokingde -4.073 kcal mol<sup>-1</sup> olarak ölçülen skor, esnek doking sonrası -7.967 kcal mol<sup>-1</sup>e yükselmiştir (Çizelge 6).

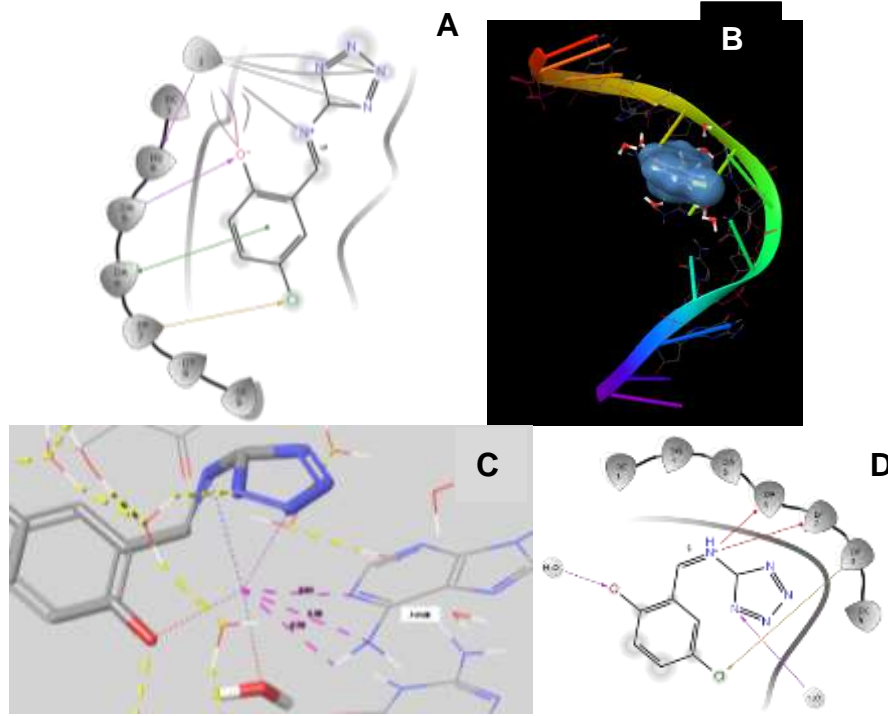
## TARTIŞMA ve SONUÇ

Yapısal moleküler biyoloji ve yapı tabanlı ilaç keşfine önemli avantaj sunan moleküler doking, 1980'lerde ortaya çıkmış ve son otuz yılda önemli gelişme kaydetmiştir (Du ve ark., 2023; Feng ve ark., 2022; Stanzione ve ark., 2021; Yu ve ark., 2023). İlaç geliştirme çalışmaları uzun zaman ve yüksek maliyet gerektirmektedir (Berdigaliyev & Aljofan, 2020). Tedaviye yönelik aday moleküllerin belirlenmesi ile ilgili ilaç geliştirme çalışmalarında zaman ve maliyetten kazanç sağlayan, bilgisayar temelli tahmin programları önem kazanmıştır (Shaker ve ark., 2021). Ayrıca doking yöntemleri "Sürdürülebilirlik" ve "yeşil mutabakat" düzenlemeleri ile yaygınlaşan "yeşil kimya" uygulamalarında da büyük öneme sahip olup hem kullanımı hem de geliştirilmesi desteklenmektedir (Johnson ve ark., 2023; Joseph ve ark., 2015; Sinha & Vohora, 2018). İlaç araştırmalarında öncü molekül keşfi için net yük,



moleküler ağırlık, polar yüzey alanı, çözünürlük, ticari bulunabilirlik ve birim fiyatı gibi bilgiler, doking yapılacak moleküllerin sayısının azaltılmasında uygulanmaktadır (Du ve ark., 2023; Morris & Lim-Wilby, 2008). Örneğin; nükleik asit-ligant etkileşimleri birçok hücrel süreçte önemli rollere sahip olduğundan (Feng ve ark., 2022) DNA'ya ait

büyük oluğu veya küçük oluğu hedefleyen yapıların etkileşim mekanizmalarının araştırılması önemlidir (Ogbonna ve ark., 2023). Pt(II) iyonu bulunduran ilaçların DNA ile etkileşiyor olmaları, benzer yapıların DNA etkileşimlerinin belirlenmesini önemli kılmaktadır.



Şekil 8. A:Pt(II) kompleksinin 1BNA kodlu DNA yapısı ile etkileşimi sonucu oluşan bağlar, B: Esnek doking sonucunda DNA yapısında oluşan konformasyonel değişim, C: Esnek doking sonucu platin ve guanin arasında oluşan yakınlık (2.81; 3.16; 2.70 Å) D: Esnek doking sonrası DNA ve Pt(II) kompleksi arasındaki etkileşim (sarı: halojen bağı, kırmızı:  $\pi$  katyon etkileşimi, mor: hidrojen bağı, yeşil:  $\pi \rightarrow \pi$  etkileşimi).

Figure 8. A: Bonds formed as a result of interaction of Pt(II) complex with 1BNA coded DNA structure, B: Conformational change in the DNA structure after flexible doking, C: Proximity between platinum and guanine after flexible doking (2.81; 3.16; 2.70 Å), D: Interaction between DNA and Pt(II) complex after flexible doking (yellow: halogen bond, red:  $\pi$  cation interaction, purple: hydrogen bond, green:  $\pi \rightarrow \pi$  interaction).

Çizelge 6. DNA ve ligant ile onun Pt(II) kompleksine ait kimyasal grupların etkileştiği bazlar

Table 6. DNA and the bases with which the chemical groups of the ligand and its Pt(II) complex interact

DNA	Tetrazolato Ligandı				Pt(II) kompleksi			
	Doking		Esnek Doking		Doking		Esnek Doking	
	Etkileştiği alan	Oluşan Bağ	Etkileştiği alan	Oluşan Bağ	Etkileştiği alan	Oluşan Bağ	Etkileştiği alan	Oluşan Bağ
8F2Y	Tet., Aro.	A,T	Tet., Aro.	G,S	Aro.,Pt(II)	A,G	-	-
8F2W	Tet., Aro.	T,G	Tet., Aro.	S,G,T	Sch.	G,T	Sch., Aro.	T,G
8F20	Tet.	T	Tet., Aro.	T,G,S	Aro.	T	Tet., Aro.	S,T
1BNA	Tet., Aro	S,T	Tet., Aro.,Sch	G,A	Aro.,Pt(II)	G,A,T	Tet., Aro.,Sch.	A,T

Tet: tetrazol, Aro: Altı karbonlu aromatik halka, Sch: Schiff bazı. A: Adenin, G: Guanin, T: Timin, S: Sitozin

Sunulan bu araştırma ile hem tetrazolato ligandının hem de onun Pt(II) kompleksinin DNA ile etkileşimi ve kompleksteki Pt(II) iyonunun ligant ile koordinasyonu sonucunda oluşan yük dağılımının muhtemel etkileşimleri incelenmiştir. Hem doking skorları hem

de Pt(II) iyonu ve DNA yapılarına ait bazlar arasındaki mesafenin ölçümü sonucunda elde edilen veriler, 8F2Y, 8F2W, 8F20, 1BNA kodlu DNA'lar ile ligandın elektron verici atomlarının kovalent etkileşim gösterebilecek kadar yakınlaştığını ortaya

koymaktadır. Doking çalışmaları sonucu DNA ve tetrazolato ligandı ile onun Pt(II) kompleksinin etkileştiği bazlar ve bu etkileşimin olduğu kimyasal gruplar Çizelge 6'da verilmiştir. Esnek doking sonrası 1BNA ve 8F20 kodlu DNA'larda Pt(II) iyonunun adenin ve guanin ile yakınlaştığı belirlenmiştir. Pt(II) temelli ilaçların DNA ile olan etkileşimlerini guanin ve adenin ile yaptıkları bilinmektedir (Hah ve ark., 2006). Pt(II) temelli ilaçlardan en eski ve sık kullanılan cisplatinin ise sırasıyla guanin>adenin>sitozin ile etkileştiği bilinmektedir (Alotaibi & Momen, 2019). Schrödinger programı ile yapılan teorik çalışma bize bu bazlarla hem ligandın hem de kompleksin etkileştiğini göstermektedir.

Yapılan kaynak araştırmaları sonucunda hem tetrazol hem de Schiff bazı içeren bir ligandın Pt(II) kompleksinin çalışıldığı bir araştırma olmadığı görülmüştür. Bu nedenle Schiff bazı-Pt(II) kompleksleri ve tetrazol içeren Pt(II) komplekslerin DNA ile etkileşiminin nasıl olabileceği üzerine araştırma yapılmıştır. Sunulan bu çalışmadan elde edilen tüm sonuçlara göre (Çizelge 6) doking çalışmalarında liganttaki Schiff bazının etkileşim göstermediği, ancak esnek doking çalışmalarında 8F2W ve 1BNA'daki guanin, adenin ve timin ile etkileşime girdiği belirlenmiştir. Pt(II) kompleksi ile koordine olan Schiff bazı ise 1BNA ve 8F2W kodlu DNA'lardaki guanin, adenin ve timin ile etkileşmiştir. Bu etkileşimler hem kovalent olmayan bağlarla hem de hidrofobik olarak gerçekleşmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, 2019 yılında Deng ve arkadaşlarının B-DNA ile Schiff bazı içeren Pt(II) komplekslerinin doking simülasyonu üzerine olan araştırmaları ile yakınlık göstermektedir. Diğer yandan, bu çalışmanın sonuçları, büyük oluktaki adenin ve timince zengin olan bölgeye iyi uyum sağladığını gösterirken, Deng ve arkadaşlarının sonuçları küçük oluğa iyi uyum sağladığını göstermektedir (Deng ve ark., 2019). Yine benzer başka bir araştırmada, Schiff bazı ve Pt(II) kompleksinin 1BNA kodlu DNA ile etkileşimi incelenmiş ve kompleksin guanin, adenin ve sitozin ile etkileştiği belirtilmiştir. Araştırmacılar 1BNA kodlu DNA ile etkileşiminin bu araştırmada kullanılan 8F2W kodlu DNA'daki gibi interkalasyon yoluyla oluştuğunu ifade etmişlerdir (Nemati ve ark., 2021).

Seçilen ligandın yapısında bulunan tetrazol, tüm doking çalışmalarında DNA ile en çok etkileşen molekül olmuştur. Pt(II) kompleksinde ise tetrazolün liganttaki kadar etkileşim göstermediği belirlenmiştir. Bu sonucun Pt(II) iyonunun liganda koordine olmasından dolayı değişen yük dağılımından kaynaklandığı düşünülmektedir. 2018 yılında yayınlanmış olan bir araştırmada, tetrazol içeren Pt(II) kompleksinin, elde ettiğimiz sonuçlardaki gibi guanin, adenin ve timin ile etkileştiği gösterilmiştir. Ancak bu araştırmacılar 1BNA kodlu DNA ile

etkileşimin sunulan çalışmanın aksine küçük olukta olduğunu belirtmişlerdir (Protas ve ark., 2018). 1BNA kodlu DNA ve tetrazol içeren bir ligandın etkileşiminin moleküler doking yöntemi ile araştırıldığı başka bir çalışmada ise tetrazolün sadece timin ile etkileştiği gösterilmiştir. Bu sonuca benzer sonuç, sunulan çalışmada kullanılan dört DNA'dan 8F20 kodlu DNA'da görülmüştür (Arif ve ark., 2019).

Sunulan çalışmada elde edilen doking skorları kuvvetli etkileşimi göstermektedir (Çizelge 3). Bilindiği gibi etkileşim skoru ne kadar negatifse o kadar kuvvetli etkileşim olmaktadır (Sakthi & Ramu, 2017). Farklı baz dizilime sahip DNA yapıları ile gerçekleştirilen doking çalışması hem tetrazolato ligandı hem de onun Pt(II) kompleksinin tüm bazlarla yakınlaştığını ortaya koymaktadır. Esnek doking skorları ise genel olarak hem tetrazolato ligandı hem de onun Pt(II) kompleksi için artmıştır. Pt(II) iyonu ile kovalent etkileşimin tespit edildiği 8F2Y ve 1BNA kodlu DNA'larda skorlar sırasıyla -8.077, -9.742 kcal mol<sup>-1</sup> olarak en yüksek değerlere ulaşmıştır. Ancak Pt(II) kompleksine ait bağlanma skorlarının tetrazolato ligandı skorlarından düşük olduğu görülmektedir. Bu düşüş, yapıda Pt(II) iyonu olmasından kaynaklanmaktadır. Bilindiği gibi Schrödinger programı yapılar arasında kovalent olmayan bağları belirlemede, kovalent bağları belirleyememektedir. Pt(II) iyonunun DNA ile muhtemelen kovalent bağlarla etkileştiği bilinmektedir. 8F20 ve 1BNA kodlu DNA'lar ile gerçekleştirilen doking çalışmasında Pt(II) kompleksinin guanin ve adenin ile yakınlaştığı ölçümler ile belirlenmiştir (Şekil 7-C, Şekil 8-C). Ölçümler kovalent etkileşimin oluşma ihtimalinin yüksekliğini göstermektedir. Doking skoru hesaplanmasına katılamayan olası kovalent bağlardan dolayı hesaplanan skorda düşüş olmaktadır. Düşüş olmasına rağmen yine de yüksek skorlar elde edilmiştir. Bu sonuçlar Pt(II) kompleksinin DNA ile kuvvetli etkileşim içinde olduğunu göstermektedir.

Kaynaklardan elde edilen verilerde Schiff bazı ve tetrazol içeren ligant ve onun Pt(II) kompleksinin DNA ile etkileşimde olduğu görülmektedir. Etkileşim biçimleri kimyasal çevrenin farklılıklarına göre değişse de tetrazolato ligandının da benzer etkileşimi gösterdiği anlaşılmaktadır. Toksik etkinin düşük olabileceği öngörülen Pt(II) kompleksinin DNA ile etkileştiği ve bu etkileşimin yüksek affiniteye sahip olduğu Schrödinger programınca belirlenmiştir. Bu yorum sentez ve prelinik çalışmalar için uygun yapılar olduğunu göstermektedir.

Bilgisayara dayalı ilaç tasarımı çalışmalarında geliştirilen yaklaşımlar, bu alandaki zaman ve maliyet gibi engelleri gidermede büyük önem taşımaktadır. Moleküler doking de bu araçlardan biridir. Sunulan bu çalışmada Schrödinger programı kullanılarak,

tasarlanmış olan ligant ve kompleksin farklı baz dizilimlerine sahip DNA'lar ile olan etkileşimi araştırılmıştır. Ele alınan ligant ve kompleksin moleküler doking aracılığı ile ön değerlendirilmesi, sentez sırasında kullanılacak kimyasalların, işlemlerin, zaman ve maliyetin azaltılmasında oldukça önemlidir ve günümüzdeki “sürdürülebilirlik”, ‘yeşil mutabakat’ ve “yeşil kimya” yaklaşımlarına da uygundur. Bulgular, tartışma kısmında bahsi geçen bilimsel yayınlarda da belirtildiği gibi Pt(II) kompleksinin DNA yapılarına yüksek affinitesi olduğunu ve kovalent, kovalent olmayan ve hidrofobik etkileşimlerinin meydana geldiğini göstermektedir. Dört farklı baz dizilimine sahip DNA yapıları ile tekrarlanan bu çalışmada birbirini destekleyen ve kaynaklarla uyumlu olan verilerin elde edilmiş olmasının ileri seviye prelinik güvenilirlik çalışmalarına ışık tutabileceği öngörülmektedir.

## TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi'ne Schrödinger programına erişim imkânı sunduğu için teşekkür ederiz. Yükseköğretim Kurulu'na “Moleküler Farmakoloji ve İlaç Araştırmaları” öncelikli alanı kapsamında Fatma OKUŞ'a 100/2000 YÖK Doktora Bursu desteği için teşekkür ederiz.

## Araştırmacıların katkı oranı beyanı

Bu çalışma Fatma OKUŞ'un doktora tezinin bir bölümünü kapsamaktadır. Diğer yazarlar çalışmaya eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

## Çıkar çatışması beyanı

Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

Ahmad, S. (2010). Platinum–DNA interactions and subsequent cellular processes controlling sensitivity to anticancer platinum complexes. *Chemistry&Biodiversity*, 7(3), 543-566.

Alotaibi, S. H., & Momen, A. A. (2019). Anticancer drugs' deoxyribonucleic acid (DNA) interactions. In *Biophysical Chemistry-Advance Applications*. IntechOpen.

Amjad, M. T., Chidharla, A., & Kasi, A. (2022). *Cancer Chemotherapy*. In StatPearls. StatPearls Publishing.

Arif, R., Nayab, P. S., Abid, M., & Yadava, U. (2019). Investigation of DNA binding and molecular docking propensity of phthalimide derivatives: *in vitro* antibacterial and antioxidant assay. *Journal of Analytical Science and Technology*, 10(1), 1-9.

Ashraf, T., Ali, B., Qayyum, H., Haroone, M. S., & Shabbir, G. (2023). Pharmacological aspects of schiff base metal complexes: A critical review. *Inorganic Chemistry Communications*, 110449.

Berdigaliyev, N., & Aljofan, M. (2020). An overview of drug discovery and development. *Future Medicinal Chemistry*, 12(10), 939-947.

Boulechfar, C., Ferkous, H., Delimi, A., Djedouani, A., Kahlouche, A., Boubli, A., Darwish, A. S., Lemaoui, T., Verma, R., & Benguerba, Y. (2023). Schiff bases and their metal complexes: A review on the history, synthesis, and applications. *Inorganic Chemistry Communications*, 110451.

Çakmak Pehlivanlı, A., & Çakmak, G. (2022). Genotoksik etkiyi belirlemeye yönelik *in silico* yaklaşımlar. In F. Ünal & D. Yüzbaşıoğlu (Eds.), *Genetik Toksikoloji* (475-494). Nobel Akademik Yayıncılık.

Çetintaş, V. B., & Eroğlu, Z. (2013). Cisplatin direncinde etkili moleküler mekanizmalar. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 20(2), 72-79.

Chaudhary, N. K., Guragain, B., Chaudhary, S. K., & Mishra, P. (2021). Schiff base metal complex as a potential therapeutic drug in medical science: A critical review. *Bibechana*, 18(1), 214-230.

Çiğerci, İ. H., Liman, R., İstifli, E. S., Akyıl, D., Özkara, A., Bonciu, E., & Colă, F. (2023). Cytogenotoxic and behavioral effects of flubendiamide in *Allium cepa* root cells, *Drosophila melanogaster* and molecular docking studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 1565.

Cohen, S. M., & Lippard, S. J. (2001). Cisplatin: From DNA damage to cancer chemotherapy. In *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, 67, 93-130.

Dasari, S., & Tchounwou, P. B. (2014). Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*, 740, 364-378.

Deng, J., Yu, P., Zhang, Z., Zhang, J., Zhewen, S., Cai, M., Yuan, H., Liang, H., & Yang, F. (2019). Novel Pt (ii) complexes with modified aroyl-hydrazone Schiff-base ligands: synthesis, cytotoxicity and action mechanism. *Metallomics*, 11(11), 1847-1863.

Di Pasqua, A. J., Goodisman, J., & Dabrowiak, J. C. (2012). Understanding how the platinum anticancer drug carboplatin works: From the bottle to the cell. *Inorganica Chimica Acta*, 389, 29-35.

Drew, H. R., Wing, R. M., Takano, T., Broka, C., Tanaka, S., Itakura, K., & Dickerson, R. E. (1981). Structure of a B-DNA dodecamer: conformation and dynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 78(4), 2179-2183.

Du, L., Geng, C., Zeng, Q., Huang, T., Tang, J., Chu, Y., & Zhao, K. (2023). Dockey: a modern integrated tool for large-scale molecular docking and virtual screening. *Briefings in Bioinformatics*, 24(2), bbad047.

Ebosie, N. P., Ogwuegbu, M. O. C., Onyedika, G. O., & Onwumere, F. C. (2021). Biological and analytical applications of Schiff base metal complexes derived from salicylidene-4-aminoantipyrine and its derivatives: a review. *Journal of the Iranian*

- Chemical Society*, 1-31.
- Fan, J. Y., Fu, A. L., & Zhang, L. (2019). Progress in molecular docking. *Quantitative Biology*, 7(2), 83-89.
- Faraj, E. M., & Jumaa, F. H. (2022). Preparation, diagnostics and biological evaluation of new Schiff base and tetrazole derivatives. *Materials Today: Proceedings*, 49, 3549-3557.
- Feng, Y., Yan, Y., He, J., Tao, H., Wu, Q., & Huang, S.-Y. (2022). Docking and scoring for nucleic acid–ligand interactions: Principles and current status. *Drug Discovery Today*, 27(3), 838-847.
- Frey, P. A. (2004). Low Barrier Hydrogen Bonds. In W. J. Lennarz & M. D. Lane (Eds.), *Encyclopedia of Biological Chemistry* (594-598). Elsevier.
- Ghosh, S. (2019). Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorganic Chemistry*, 88, Article 102925.
- Hah, S. S., Stivers, K. M., de Vere White, R. W., & Henderson, P. T. (2006). Kinetics of carboplatin–DNA binding in genomic DNA and bladder cancer cells as determined by accelerator mass spectrometry. *Chemical Research in Toxicology*, 19(5), 622-626.
- Husunet, M. T., Mısırlı, R. Ç., Istifli, E. S., & İla, H. B. (2022). Investigation of the genotoxic effects of patent blue V (E131) in human peripheral lymphocytes and *in silico* molecular docking. *Drug and Chemical Toxicology*, 45(4), 1780-1786.
- Ince Yardimci, A., Istifli, E. S., Acikbas, Y., Liman, R., Yagmurcukardes, N., Yilmaz, S., & Ciğerci, İ. H. (2022). Synthesis and characterization of single-walled carbon nanotube: Cyto-genotoxicity in *Allium cepa* root tips and molecular docking studies. *Microscopy Research and Technique*, 85(9), 3193-3206.
- Ji, S., Shao, H., Han, Q., Seiler, C. L., & Tretyakova, N. Y. (2017). Reversible DNA–Protein Cross-Linking at Epigenetic DNA Marks. *Angewandte Chemie International Edition*, 56(45), 14130-14134.
- Jireš, J., Gibala, P., Kalášek, S., Douša, M., & Doubský, J. (2021). The determination of two analogues of 4-(azidomethyl)-1, 1'-biphenyl as potential genotoxic impurities in the active pharmaceutical ingredient of several sartans containing a tetrazole group. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 205, 114300.
- Johnson, T. O., Akinsanmi, A. O., Ejembi, S. A., Adeyemi, O. E., Oche, J.-R., Johnson, G. I., & Adegboyega, A. E. (2023). Modern drug discovery for inflammatory bowel disease: The role of computational methods. *World Journal of Gastroenterology*, 29(2), 310.
- Joseph, F., Martins, E., Harriet, K., Ermias, T., & Xiang, W. (2015). Green chemistry strategies for drug discovery. In E. Peterson & J. Manley (Eds.), *The business case for green chemistry in drug discovery* (Vol. 46, 291-296). Royal Society of Chemistry.
- Kelland, L. (2007). The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 7(8), 573-584.
- Kumar, J., Rai, A., & Raj, V. (2017). A comprehensive review on the pharmacological activity of schiff base containing derivatives. *Organic & Medicinal Chemistry International Journal*, 1(3), 88-102.
- Lee, S., & Shanti, A. (2021). Effect of exogenous pH on cell growth of breast cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), 9910.
- Leyva-Ramos, S., & Cardoso-Ortiz, J. (2021). Recent developments in the synthesis of tetrazoles and their pharmacological relevance. *Current Organic Chemistry*, 25(3), 388-403.
- Liman, R., Kursunlu, A. N., Ozmen, M., Arslan, S., Mutlu, D., Istifli, E. S., & Acikbas, Y. (2022). Synthesis of water soluble symmetric and asymmetric pillar [5] arene derivatives: Cytotoxicity, apoptosis and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, 1265, 133482.
- Lin, R., Zhang, J., Xu, R., Yuan, C., Guo, L., Liu, P., Fang, Y., & Cui, B. (2023). Developments in molecular docking technologies for application of polysaccharide-based materials: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-13.
- Martinho, N., Santos, T. C., Florindo, H. F., & Silva, L. C. (2019). Cisplatin-membrane interactions and their influence on platinum complexes activity and toxicity. *Frontiers in Physiology*, 9, 1898.
- Morris, G. M., & Lim-Wilby, M. (2008). Molecular docking. *Molecular modeling of proteins*, 365-382.
- Murray, D., & Mirzayans, R. (2020). Cellular responses to platinum-based anticancer drugs and UVC: Role of p53 and implications for cancer therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5766.
- Nemati, L., Keypour, H., Shahabadi, N., Hadidi, S., & Gable, R. W. (2021). Synthesis, characterization and DNA interaction of a novel Pt (II) macrocyclic Schiff base complex containing the piperazine moiety and its cytotoxicity and molecular docking. *Journal of Molecular Liquids*, 337, 116292.
- Ogbonna, E. N., Paul, A., Farahat, A. A., Terrell, J. R., Mineva, E., Ogbonna, V., Boykin, D. W., & Wilson, W. D. (2023). X-ray Structure Characterization of the Selective Recognition of AT Base Pair Sequences. *ACS Bio & Med Chem Au*, 3(4), 335-348.
- Oun, R., Moussa, Y. E., & Wheate, N. J. (2018). The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton Transactions*, 47(19), 6645-6653.
- Özkan, H. (2019). N-Alkillenmiş Tetrazol Türevi Bileşiklerin Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Atılım (ADME) Özelliklerinin Araştırılması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat*

- Fakültesi Fen Dergisi*, 14(2), 384-394.
- Piasentin, N., Milotti, E., & Chignola, R. (2020). The control of acidity in tumor cells: a biophysical model. *Scientific Reports*, 10(1), 13613.
- Potlitz, F., Link, A., & Schulig, L. (2023). Advances in the discovery of new chemotypes through ultra-large library docking. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 18(3), 303-313.
- Pradeep, S. D., Gopalakrishnan, A. K., Manoharan, D. K., Soumya, R. S., Gopalan, R. K., & Mohanan, P. V. (2023). Isatin derived novel Schiff bases: An efficient pharmacophore for versatile biological applications. *Journal of Molecular Structure*, 1271, 134121.
- Protas, A. V., Popova, E. A., Mikolaichuk, O. V., Porozov, Y. B., Mehtiev, A. R., Ott, I., Alekseev, G. V., Kasyanenko, N. A., & Trifonov, R. E. (2018). Synthesis, DNA and BSA binding of Pd (II) and Pt (II) complexes featuring tetrazolylacetic acids and their esters. *Inorganica Chimica Acta*, 473, 133-144.
- Raiber, E.-A., Portella, G., Martínez Cuesta, S., Hardisty, R., Murat, P., Li, Z., Iurlaro, M., Dean, W., Spindel, J., & Beraldi, D. (2018). 5-Formylcytosine organizes nucleosomes and forms Schiff base interactions with histones in mouse embryonic stem cells. *Nature Chemistry*, 10(12), 1258-1266.
- Reedijk, J., & Lohman, P. (1985). Cisplatin: synthesis, antitumour activity and mechanism of action. *Pharmaceutisch Weekblad*, 7, 173-180.
- Repasky, M. P., Shelley, M., & Friesner, R. A. (2007). Flexible ligand docking with Glide. *Current Protocols in Bioinformatics*, 18(1), 8.12. 11-18.12. 36.
- Rosenberg, B., Vancamp, L., Trosko, J. E., & Mansour, V. H. (1969). Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. *Nature*, 222(5191), 385-386.
- Sakthi, M., & Ramu, A. (2017). Synthesis, structure, DNA/BSA binding and antibacterial studies of NNO tridentate Schiff base metal complexes. *Journal of Molecular Structure*, 1149, 727-735.
- Saritha, T. J., & Metilda, P. (2021). Synthesis, Spectroscopic characterization and biological applications of some novel Schiff base transition metal (II) complexes derived from Curcumin moiety. *Journal of Saudi Chemical Society*, 101245.
- Shaker, B., Ahmad, S., Lee, J., Jung, C., & Na, D. (2021). In silico methods and tools for drug discovery. *Computers in Biology and Medicine*, 137, 104851.
- Shekhar, S., Khan, A. M., Sharma, S., Sharma, B., & Sarkar, A. (2022). Schiff base metallodrugs in antimicrobial and anticancer chemotherapy applications: a comprehensive review. *Emergent Materials*, 5(2), 279-293.
- Singh, H. L., Dhingra, N., & Bhanuka, S. (2023). Synthesis, spectral, antibacterial and QSAR studies of tin and silicon complexes with Schiff base of amino acids. *Journal of Molecular Structure*, 1287, 135670.
- Sinha, S., & Vohora, D. (2018). Drug discovery and development: An overview. *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research*, 19-32.
- Soldatović, T. V., Šmit, B., Mrkalić, E. M., Matić, S. L., Jelić, R. M., Serafinović, M. Č., Gligorijević, N., Čavić, M., Arandelović, S., & Grgurić-Šipka, S. (2023). Exploring heterometallic bridged Pt (II)-Zn (II) complexes as potential antitumor agents. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 240, 112100.
- Stanzione, F., Giangreco, I., & Cole, J. C. (2021). Use of molecular docking computational tools in drug discovery. *Progress in Medicinal Chemistry*, 60, 273-343.
- Swietach, P., Vaughan-Jones, R. D., Harris, A. L., & Hulikova, A. (2014). The chemistry, physiology and pathology of pH in cancer. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1638), 20130099.
- Tao, X., Huang, Y. K., Wang, C., Chen, F., Yang, L. L., Ling, L., Che, Z. M., & Chen, X. G. (2020). Recent developments in molecular docking technology applied in food science: a review. *International Journal of Food Science and Technology*, 55(1), 33-45.
- Tarai, S. K., Mandal, S., Bhaduri, R., Pan, A., Biswas, P., Bhattacharjee, A., & Moi, S. C. (2023). Bioactivity, molecular docking and anticancer behavior of pyrrolidine based Pt (II) complexes: Their kinetics, DNA and BSA binding study by spectroscopic methods. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 287, 122059.
- Tripathi, A., & Misra, K. (2017). Molecular docking: A structure-based drug designing approach. *JSM Chem*, 5(2), 1042-1047.
- Vishwakarma, R., Gadipelly, C., & Mannepalli, L. K. (2022). Advances in Tetrazole Synthesis – An Overview. *ChemistrySelect*, 7(29), e202200706.
- Ward, C., Meehan, J., Gray, M. E., Murray, A. F., Argyle, D. J., Kunkler, I. H., & Langdon, S. P. (2020). The impact of tumour pH on cancer progression: strategies for clinical intervention. *Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy*, 1(2), 71.
- Yu, Y., Xu, S., He, R., & Liang, G. (2023). Application of molecular simulation methods in food science: status and prospects. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 71(6), 2684-2703.