

Bromukonazol' ün Moleküler Etkileşim Mekanizmasının DFT ve Moleküler Kenetlenme Yöntemleri İle Açıklanması

Neslihan KAYA KINAYTÜRK¹

¹Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Nanobilim ve Nanoteknoloji Bölümü, 15030, Burdur, Türkiye

(Alınış / Received: 03.12.2022, Kabul / Accepted: 27.02.2023, Online Yayınlanma / Published Online: 25.08.2023)

Anahtar Kelimeler

Bromukanazol
DFT
HOMO-LUMO
Moleküler kenetlenme

Öz: İnsanlar için yüksek kanserojen potansiyele sahip olan Bromukonazol fungusitin yapısal karakterizasyonunu aydınlatmak için kuantum kimyasal hesaplamaları ve ayrıca DNA proteini (PDB ID: 1BNA) ile moleküler kenetlenme analizi yapıldı. Ligand yapısı Gaussian09 programında Yoğunluk Fonksiyon Teorisi (DFT) yöntemi, B3LYP fonksiyoneli ve aug-ccpVDZ baz seti ile optimize edildi. HOMO ve LUMO enerjileri zamana bağlı DFT (TD-DFT) yöntemi ile hesaplandı. Protein veri tabanından 1BNA proteininin kristal yapısı *.pdb formatında elde edildi. Ligandın optimize edilmiş geometrisi ile proteinin etkileşimi AutoDock Vina programında incelendi. Ligand ve protein arasındaki bağlanma afiniteleri, moleküler kenetlenme analizi ile hesaplandı. Ayrıca ligand-protein arasında ki etkileşim bölgeleri belirlenerek moleküler etkileşim mekanizması açıklandı.

Explanation of the Molecular Interaction Mechanism of Bromuconazole by DFT and Molecular Docking Methods

Keywords

Bromuconazole
DFT
HOMO-LUMO
Molecular docking

Abstract: Quantum chemical calculations as well as molecular docking analysis with DNA protein (PDB ID: 1BNA) were performed to elucidate the structural characterization of Bromuconazole fungicide, which has high carcinogenic potential for humans. Ligand structure was optimized in Gaussian09 program with Density Functional Theory (DFT) method, B3LYP functional and aug-ccpVDZ base set. HOMO and LUMO energies were calculated by time dependent DFT (TD-DFT) method. The crystal structure of 1BNA protein was obtained from the protein database in *.pdb format. The interaction of the protein with the optimized geometry of the ligand was examined in AutoDock Vina program. Binding energies between ligand and protein were calculated by molecular docking analysis. In addition, the interaction sites between the ligand-protein were determined and the molecular interaction mechanism was explained.

1. Giriş

Mantar hastalıkları zirai mahsulün bozulmasının ana nedenlerinden birisidir. Mahsul verimini korumak ve küresel gıda tedarikini sağlamak için fungusitler (mantar öldürücü) vazgeçilmezdir ve kullanımları günden güne artarak devam etmektedir [1]. Triazol fungusitler, yüksek kimyasal stabilizeye ve düşük biyobozunmaya sahiptir, bu da ortamda kolayca taşınmasına böylece yüzey akışı ve toprak infiltrasyonu yoluyla su ortamına girmesine neden olur [2]. Kiral bir triazol olan Bromukonazol, gıda ürünleri ve meyveler için yaygın kullanılan bir fungusit

türüdür [3]. Gastrointestinal sistemde ve deriden 48 saatten daha kısa sürede hızla emilir, karaciğer, böbrek, yumurtalıklar ve testisler gibi dokulara yaygın olarak dağıldığı literatürde görülmüştür [4, 3, 5]. Literatürde bromukonazolün toksin olduğu insan sağlığı için zararlı olduğuna dair birçok araştırma vardır [6, 7, 8, 9]. Erkek sıçanlarda uzun süreli bromukonazol fungusit maruziyetinin toksikolojik ve patolojik değerlendirmesi üzerine yapılan bir çalışmanın sonucunda bromukonazolün organlarda doza bağlı histopatolojik değişikliklere ve hücresel proliferasyona neden olduğunu ayrıca antioksidan savunma mekanizmalarında ve serum biyokimyasal

*İlgili yazar: nkinayturk@mehmetakif.edu.tr

parametrelerinde önemli bozulmalara yol açtığı açıklanmışlardır [10]. Benzer bir çalışmada da bromukonazolün sıçanlarda fizyolojik, metabolik ve transkriptomik seviyelerde hepatotoksiteyi indüklemeye potansiyeli araştırılmıştır [11]. Qin ve çalışma arkadaşları bromukonazole maruz kalmış sucul canlıların kardiyotoksikite ve lipid taşıma bozuklukları üzerine araştırma yapmışlardır [12]. Literatür araştırması ile bromukonazol maruziyetinin genotoksik ve organ hasarına neden olduğu, kanserojen potansiyeli olduğunu, karaciğer ve böbrekteki oksidatif stres durumunun bozulmasına sebep olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır. Bromukonazolün fungusit olarak yaygın kullanılmasına rağmen, yapı karakterizasyonu hakkında ayrıntılı bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Günümüzde gelişen teknolojiyle beraber moleküler düzeyde çalışmalar giderek önem kazanmaktadır. Birçok molekülün yapısı bilgisayar ortamına entegre edilebildiği için laboratuvar ortamında gerçekleştirilecek molekül etkileşimleri öncelikle bilgisayar simülasyonu ile araştırılmaktadır. Moleküler kenetlenme çalışmaları, moleküllerin birbirleri ile olası muhtemel etkileşimleri, bağlanma afiniteleri, fizikokimyasal özellikleri ve biyolojik aktiviteleri gibi önemli parametreler hakkında bilgi elde edilmesine olanak sağlar [13]. Bu çalışmada Bromukonazolün yapı karakterizasyonu yapılarak DNA proteini ile etkileşimi teorik yaklaşımla ilk defa incelenmiştir.

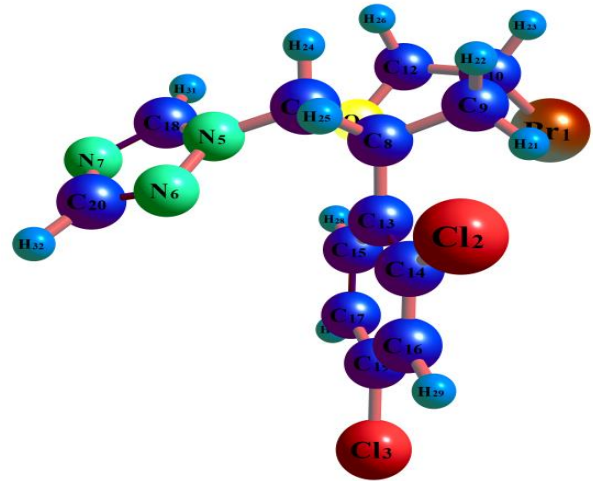
2. Materyal ve Metot

Kuantum kimyasal hesaplamalar için Gaussian09 programı kullanılmıştır [14]. Optimize yapı Chemcraft [15] programından, moleküler elektrostatik potansiyel yüzey haritası ve moleküler sınır orbitallerine (HOMO-LUMO) ait görüntüler GaussView 5.0 programından elde edilmiştir [16]. Bromukonazole molekülün en kararlı halini elde etmek için optimizasyon işlemi DFT/B3LYP/aug-ccpVDZ baz seti kullanılarak yapıldı. Optimize yapı kullanılarak, molekülün denge durumları için, E_{HOMO} , E_{LUMO} , ΔE , $-\chi$, η , s , w , μ değerleri hesaplandı. Çalışmanın son aşamasında Bromukonazol ile DNA proteini arasında moleküler kenetlenme analizi yapıldı. Moleküler kenetlenme analizi, proteinin (PDB:1BNA) aktif bölgesine ligand (Bromukonazol) yapısının bağlandığı en iyi konformasyonun belirlenmesini sağlar. Bu konformasyon ile bağlanma afiniteleri ve bağlanma etkileşimleri ortaya çıkarılır. 1BNA proteininin yüksek çözünürlüklü kristal yapısı, protein veri bankasından (<https://www.rcsb.org>) elde edildi [17]. Moleküler kenetlenme analizi için AutoDockTools Version 1.5.6 [18] programı kullanıldı. Ligand ve PDB:1BNA proteininin kenetlenmiş aktif bölgelerini ve tüm etkileşimleri görselleştirmek için Discovery Studio Vizualizer 3.5 [19] yazılımı kullanıldı.

3. Bulgular

3.1. Moleküler Geometri

DFT/B3LYP/aug-ccpVDZ baz seti kullanılarak bromukonazol molekülü optimize edilmiş ve geometrik yapısı Şekil 1. de sunulmuştur. Bromukonazol molekülü için en kısa bağ uzunluklarının C-H bağ uzunlukları olduğu görülmektedir. Bu bağ uzunlukları tüm yapıda 1,08-1,10 Å aralığında hesaplanmıştır. Benzenin kristal yapısında bu bağ uzunluğu 1,09 Å olarak belirtilmiştir [20, 21]. Literatürde O-C bağ uzunluğunu 1,42 Å olarak belirlenmiştir [22]. Bu çalışmada O-C bağ uzunlukları 1,43 ve 1,45 Å olarak hesaplandı. C-Br bağ uzunluğu optimize yapının en uzun bağ uzunluğu olup 1,95 Å hesaplanmıştır. C-Cl bağ uzunlukları 1,73 ve 1,72 Å, C-N bağ uzunlukları 1,37 ve 1,35 Å olarak hesaplandı. Bu değerler literatürle de uyum içerisindedir [23, 24, 25, 26]. Bromukonazol için detaylı bağ uzunlukları ve bağ açıları Tablo1 de sunulmuştur.



Şekil 1. Bromukonazol' ün optimize edilmiş moleküler yapısı

3.2. Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP)

Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi, dipol moment, elektronegatiflik ve kısmi yükler ile ilişkilidir. Ayrıca Elektrofilik ve nükleofilik reaksiyon bölgelerinin belirlenmesinde, hidrojen bağı etkileşimlerinin tanımlanmasında tercih edilir [22]. Negatif elektrostatik potansiyel, elektron yoğunluğu tarafından protonun çekilmesini ifade ederken pozitif elektrostatik potansiyel elektron yoğunluğunun düşük olduğu bölgelerde protonun itilmesini ifade eder. Kırmızı bölge minimum elektrostatik potansiyeli (elektrofiliklik) ve mavi bölge maksimum elektrostatik potansiyeli (nükleofilikliği) temsil eder [27]. Moleküler elektrostatik potansiyel skalasındaki aralığın fazla olması molekülün polaritesi ile ilgilidir. Kırmızıdan maviye çizilen skalada ki büyük farklılıklar molekülün daha fazla polar olduğu anlamına gelir.

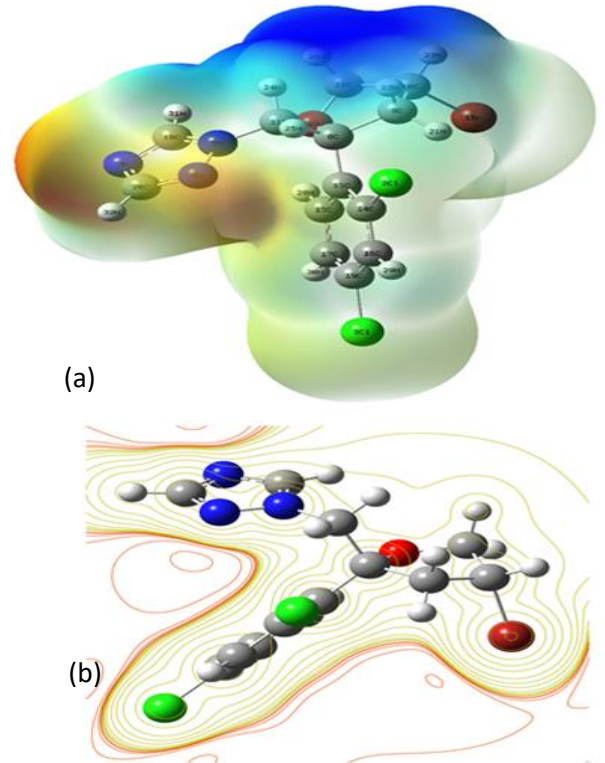
Tablo 1. Bromukanazol molekülüne ait geometrik parametreler

Atom	Bağ uzunluğu (Å)	Atom	Bağ uzunluğu (Å)	Atom	Bağ uzunluğu (Å)	Atom	Bağ uzunluğu (Å)
Br1-C10	1,95	N6-C20	1,33	C9-H22	1,10	C13-C15	1,39
Cl2-C14	1,73	N7-C18	1,31	C10-C12	1,51	C14-C16	1,39
Cl3-C19	1,72	N7-C20	1,37	C10-H23	1,09	C15-C17	1,39
O4-C8	1,45	C8-C9	1,54	C11-H24	1,10	C15-H28	1,09
O4-C12	1,43	C8-C11	1,53	C11-H25	1,09	C16-C19	1,39
N5-N6	1,33	C8-C13	1,53	C12-H26	1,10	C16-H29	1,09
N5-C11	1,46	C9-C10	1,51	C12-H27	1,09	C17-C19	1,39
N5-C18	1,35	C9-H21	1,09	C13-C14	1,39	C17-H30	1,09
C18-H31	1,08	C20-H32	1,08				
Atom	Bağ açısı (°)	Atom	Bağ açısı (°)	Atom	Bağ açısı (°)	Atom	Bağ açısı (°)
C8-O4-C12	110,10	C9-C8-C13	113,34	Br1-C10-H23	105,43	O4-C12-C10	107,10
N6-N5-C11	120,30	C11-C8-C13	109,38	C9-C10-C12	102,85	O4-C12-H26	106,80
N6-N5-C18	112,29	C8-C9-C10	104,30	C9-C10-H23	113,85	O4-C12-H27	109,35
C11-N5-C18	127,41	C8-C9-H21	116,68	C12-C10-H23	113,15	C10-C12-H26	110,44
N5-N6-C20	100,37	C8-C9-H22	109,65	N5-C11-C8	112,09	C10-C12-H27	114,82
C18-N7-C20	102,38	C10-C9-H21	111,34	N5-C11-H24	104,94	H26-C12-H27	108,05
O4-C8-C9	105,54	C10-C9-H22	107,82	N5-C11-H25	107,08	C8-C13-C14	121,65
O4-C8-C11	106,59	H21-C9-H22	106,79	C8-C11-H24	109,30	C8-C13-C15	118,34
O4-C8-C13	110,47	Br1-C10-C9	111,07	C8-C11-H25	116,94	C14-C13-C15	120,01
C9-C8-C11	111,27	Br1-C10-C12	110,63	24-C11-H25	105,66	Cl2-C14-C13	121,28
Cl2-C14-C16	118,73	C17-C15-H28	117,38	C15-C17-C19	120,01	N5-C18-H31	124,33
C13-C14-C16	119,99	C14-C16-C19	120,00	C15-C17-H30	119,22	N7-C18-H31	126,52
C13-C15-C17	119,99	C14-C16,29	120,10	C19-C17-H30	120,77	Cl3-C19-C16	120,03
C13-C15,28	122,63	C19-C16,29	119,90	N5-C18-N7	109,15	Cl3-C19-C17	119,97
C16-C19-C17	120,00	N6-C20-N7	115,80	N6-C20-H32	121,05	N7-C20-H32	123,15

Bromukanazolün renk kodu, -0.06737 au (koyu kırmızı) ve 0.06737 au (koyu mavi) arasında yayılmıştır (Şekil 2a). Pozitif potansiyel değerine sahip bölgelerin ağırlıklı olarak hidrojen atomlarının üzerinde olası nükleofilik saldırı bölgeleri olarak konumlandığını, negatif potansiyel bölgelerin de elektrofilik saldırı için olası yerler olarak, nitrojen ve klor atomlarının üzerinde konumlandığı Şekil 2 de görülmektedir. MEP kontör yüzeyinin elektron yoğunluğuna ait iki boyutlu yüzey eğrisi (Şekil 2b) azot, klor ve brom atomları bölgesinde kırmızı yüzey eğrilerinin, diğer bölgelerde ise yeşil yüzey eğrilerinin yoğunlukta olduğunu göstermektedir.

3.3. Sınır Orbitaleri ve Kimyasal Aktivite Parametreleri

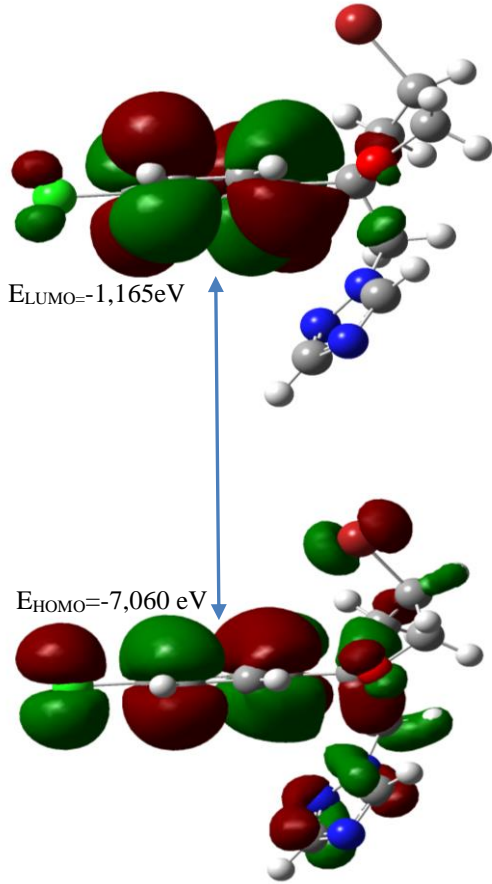
Moleküllerin kimyasal reaktivitesini yansıtan en önemli parametre HOMO ve LUMO olarak adlandırılan sınır orbitaldir. HOMO ve LUMO arasındaki boşluk, molekülün kimyasal stabilitesini, kimyasal reaktivitesini, sertliğini ve yumuşaklığını karakterize eder. HOMO ve LUMO enerjileri arasındaki boşluk ne kadar düşükse, molekülün reaktivitesi o kadar fazladır [28]. Bromukanazol molekülünün HOMO enerjisi -7,060 eV, LUMO enerjisi ise -1.165 eV, $\Delta E = 5,895$ eV dur. Bu değer yapının kararlı olduğunu



Şekil 2. Bromukanazol molekülüne ait a) MEP ve b) MEP kontör görünümü.

ve elektron bulutunun deformasyonuna karşı direnci ifade eder [29]. Kimyasal sertlik değerinin yüksek olması molekül içi yük transferinin az ya da hiç olmamasını gösterirken yumuşaklık parametresi sertliğin tam tersi olarak tanımlanır. Bu çalışmada sertlik parametresi (η) 2,948 eV, yumuşaklık parametresi (s) 0,170 eV hesaplanmıştır.

Kimyasal aktivite parametrelerinden kimyasal potansiyeli (μ) -4,113 eV, elektrofilik indeksi (ω) 2,869 eV olarak hesaplanmıştır. B3LYP/aug-ccpVDZ baz seti kullanılarak Zamana Bağlı Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (TD-DFT) ile bromukanazol molekülünün sınır moleküler orbitallerinin enerjileri belirlenerek Şekil 3 de sunulmuştur.



Şekil 3. Bromukanazole ait HOMO ve LUMO moleküler orbital yüzey görünümü.

3.5. Moleküler Kenetlenme Analizi

Moleküler kenetlenme analizi, hedef bir protein molekülü ile ligandın birbirleri ile uygun bağlanma geometrilerinin belirlenmesine olanak sağlar ve moleküllerin bir reseptöre bağlanma afinitelerinin belirlenmesinde kullanılır [30, 31]. Genetik bilgi için önemli bir taşıyıcı olan deoksiribonükleik asit (DNA), gen transkripsiyonu, translasyonu, ekspresyonu, protein sentezi ve hücre ölümü gibi vazgeçilmez yaşam aktivitelerine katılır. Küçük moleküllerin DNA ile bağlanma etkileşimi, DNA'nın yapısını ve işlevini yapay olarak değiştirebilir ve/veya engelleyebilir [32, 33]. Genel olarak, küçük moleküller DNA ile kovalent

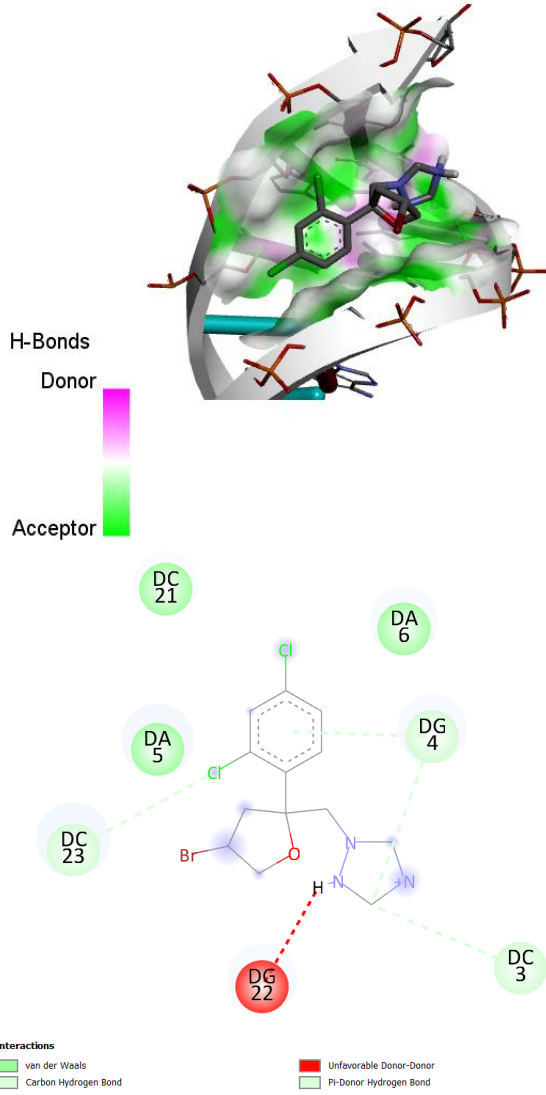
olmayan modeller aracılığıyla etkileşir. Bu etkileşimler;

- (i) yığılmış DNA baz çiftlerine interkalasyon,
- (ii) hidrojen bağı veya van der Waals etkileşimi yoluyla DNA oluşu üzerindeki etkileşim
- (iii) DNA'nın anyonik şeker fosfatı ile elektrostatik bağlanması yoluyla etkileşim

olarak sınıflandırılır [34]. Bu etkileşim yolları arasında DNA ya en fazla zarar verebilecek olanın interkalatif bağlanma olduğu ve bunda DNA'nın kopyalanmasını etkileyebildiği literatürlerde açıkça ortaya konulmuştur. Bu durum genellikle onarım sistemine zarar verirken kanserojenliğin başlangıç aşamasıdır [32]. Bilindiği gibi pestisit (herbisit, insektisit ve fungusit gibi) maruz kalmanın uzun vadeli etkileri birçok hastalıkla ilişkilidir ve birçok çalışma sonucunda pestisit maruziyeti ile akciğer ve prostat kanserleri gibi belirli kanser türlerinin görülme sıklığı arasında bir ilişki olduğunu ortaya konmaktadır [35]. Bu bileşiklerin DNA'ya zarar verebileceği için kansere, nörolojik ve üreme sağlığı üzerinde olumsuz etkilere yol açabilecek mutasyonlara sebep olduğundan, pestisitlere uzun süreli maruz kalma ile ilişkili genotoksik risk hakkında endişeler vardır [36]. Bu nedenle, pestisitlerin DNA ile moleküller arası etkileşiminin belirlenmesi olası genotoksitelerinin daha fazla araştırılması için önemli bir anlam taşımaktadır.

Bu çalışmada, bromukanazol molekülünün bir DNA proteini olan 1BNA ile moleküler kenetlenme simülasyonu yapılarak, aralarındaki bağlanma modları ve bağlanma afiniteleri belirlenmiştir. DNA'nın kristal yapısı, protein veri bankasından (PDB ID: 1BNA) elde edildi, yapıdan su moleküllerinin çıkarılması ve polar hidrojenlerin eklenmesiyle moleküler kenetlenme çalışmasına uygun hale getirildi. Bromukanazol ile 1BNA proteininin en iyi kenetlenme ve aktif yerleşme modu Şekil 4a'da, rezidüleri bağlanma etkileşimlerinin iki boyutlu görünümü Şekil 4b' de ve dokuz farklı bağlanma pozunu için bağlanma afinite değerleri Tablo 2. de verilmiştir. 1BNA proteini ile bromukanazolü, bağlanma afiniteleri (-6.5)-(-5.2) kkal/mol arasındadır.

Bağlanma afinitelerine (Gibbs serbestlik enerjisi) bakıldığında etkileşimin sonucun negatif değer olması reaksiyonun ekzotermik olduğunu ve istemli bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir [13, 37]. DG22-O arasında istenmeyen donor-donor etkileşimi gözlenirken DC23-Cl arasında hidrojen bağı etkileşimi gözlenmiştir. Benzer şekilde Buromukanazol ile 1BNA proteininin DC3 ve DG4 amino asitleri arasındadır etkileşimler olduğu Şekil 4 de ayrıntılı olarak görülmektedir. DNA'nın tanımlanan aktif bölgesi literatür ile uyumludur [38, 39, 40].



Şekil 4. Bromukanazol ile 1BNA proteininin (a) en iyi bağlanma ve aktif yerleşme pozunu ve (b) rezidüle bağlanma etkileşimlerinin iki boyutlu görünümü

4. Tartışma ve Sonuç

Bromukanazol molekülünün kuantum kimyasal hesaplamaları DFT/B3LYP/aug-ccpVDZ baz seti kullanılarak yapıldı. Optimize yapının HOMO-LUMO enerji aralığı $\Delta E=5.985$ eV, sertlik değeri 2,948 eV, yumuşaklık değeri 0,170 eV olarak hesaplanmıştır. Sertlik değerinin yüksek, yumuşaklık değerinin küçük olması ilgili molekülün düşük kimyasal aktiviteye sahip kararlı bir yapıya sahip olduğunu gösterir. MEP analizi, Bromukanazol molekülünün elektrofilik doğasının nitrojen ve klor atomları üzerinde daha baskın olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla bu bölgelerin etkileşime girmede etkin olacağı öngörüsü sunulmuştur. Moleküler kenetlenme analizinde ligand (bromukanazolün) ve PDB:1BNA proteininin en iyi kenetlenme moduna ait bağlanma afinitesi-6.5 kcal/mol olarak belirlendi. Moleküler kenetlenme analizi rezidüle bağlanma etkileşimlerinin iki boyutlu görünümü incelendiğinde elektrofilik doğanın

yüksek olduğu bölgede etkileşimin aktif olduğu ve bu etkileşimlerin karbon hidrojen bağı, hidrojen bağı, pi-donör hidrojen bağı, ve van der Waals etkileşimlerine ait olduğu açıkça görülmektedir.

Bu çalışmada, bromukanazolün etkileşim mekanizması değerlendirilerek nörotoksik etkilerinin altında yatan potansiyel mekanizmalar hakkında yeni bilgiler sunulmuştur. DNA'ya afinitesinin düşük olduğu ve DNA konformasyonuna zarar verdiği yapılan hesaplamalarda açıkça görülmektedir. Bu çalışma ile bromukanazolün ekolojik ve çevresel sağlık risklerinin değerlendirilmesi için toksikolojik bir yaklaşımla DNA ile in vitro çalışmalarının yapılması ve organizmalarda mikroskopik toksik mekanizmasının daha fazla araştırılması önerilmiştir.

Etik Beyanı

Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

Kaynakça

- [1] Zubrod, J., Bundschuh, M., Arts, G., Brühl, C., Imfeld, G., Knabel, A., Payraudeau, S., Rasmussen, J., Rohr, J., Scharmüller, A., Smalling, K., Stehle, S., Schulz, R., Schafer, R. 2049. Fungicides: An Overlooked Pesticide Class, *Environmental Science & Technology*, 53(7), 3347-3365..
- [2] Lefrancq, M., Imfeld, G., Payraudeau, S., Millet, M. 2013. Kresoxim methyl deposition, drift and runoff in a vineyard catchment, *Science of the Total Environment*, 442, 503-508..
- [3] EFSA. 2010. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance bromuconazole, *European Food Safety Authority (EFSA)*, 8(8), 1704-1785.
- [4] Mazur, C., Kenneke, J., Tebes-Stevens, C., Okino, M., Lipscomb, J. 2007. In Vitro Metabolism of the Fungicide and Environmental Contaminant trans-bromuconazole and Implications for Risk Assessment, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 70, 1241-1250
- [5] Abdelhady, D., El-magd, M. A., Elbially, Z., Saleh, A. 2017. Bromuconazole-induced hepatotoxicity is accompanied by upregulation of PXR/CYP3A1 and downregulation of CAR/CYP2B1 gene expression. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 27(7), 544-550
- [6] Saadaoui, H., Boujelbane, F., Bui Ha, M., Mzoughi, N. 2022. Performance and degradation pathways of bromuconazole by gamma

- radiation in aqueous solutions. *Process Safety and Environmental Protection*, 164, 299-308
- [7] Rjiba Touati, K., Hamdi, H., Mnassri, A., Guedri, Y., Mokni, M., Abid, S. 2022. Bromuconazole caused genotoxicity and hepatic and renal damage via oxidative stress process in Wistar rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 29, 14111-14120.
- [8] Rjiba-Touati, K., Ayed-Boussema, I., Hamdi, H., Azzebi, A., Abid, S. 2022. Bromuconazole fungicide induces cell cycle arrest and apoptotic cell death in cultured human colon carcinoma cells (HCT116) via oxidative stress process, *Biomarkers*, 27(7), 659-670.
- [9] Qanungo, K., Thakur, A. 2022. An EQC Level I study of environmental partitioning of Bromuconazole, *Materials Today: Proceedings*, 64(4), 932-936.
- [10] Osman, A., El-Shama, S., Osman, A., El-Hameed, A. 2011. Toxicological and Pathological Evaluation of Prolonged Bromuconazole Fungicide Exposure in Male Rats, *The Medical Journal of Cairo University*, 79(1), 555-564.
- [11] Wu, S., Ji, X., Wang, J., Wu, H., Han, J., Zhang, H., Xu, J., Qian, M. 2021. Fungicide bromuconazole has the potential to induce hepatotoxicity at the physiological, metabolomic and transcriptomic levels in rats, *Environmental Pollution*, 280, . 116940
- [12] Qin, Z., Wang, W., Weng, Y., Bao, Z., Yang, G., Jin, Y. 2022. Bromuconazole exposure induces cardiotoxicity and lipid transport disorder in larval zebrafish, *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C*, 262, 109451.
- [13] Özgen, A., Ünlü, N. 2022. Moleküler Kenetleme (Docking) Yöntemi ile Bakteriyel Bir Sinyal Kompleksi ve Peonidin Molekülü Etkileşiminin İncelenmesi, *Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 34(2), pp. 201-206.
- [14] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Suzerain, G.E., Robb, M.A., Cheeseman Jr., J.R., Montgomery, J.A., Vreven, T., Kudin, K.N., Burant, J.C., Millam, J.M., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G.A., Nakat, H. 2003. *Gaussian 09*.
- [15] G. Zhurko ve D. Zhurko, *Chemcraft program, Academic version 1.8*, 2009.
- [16] Dennington, R., Keith, T. A., Millam, J. M. 2009. *GaussView, Revision 5.0*. Semichem. Inc., Shawnee Mission, KS..
- [17] <https://www.rcsb.org.rcsb.pdb>. (erişim tarihi 20.10. 2022)
- [18] Lindstrom, W., Morris, G., Weber, C., Huey, 2008. Using AutoDock 4 for Virtual Screening.
- [19] <https://www.3ds.com/products-services/BIOVIA/products/molecular-modeling-simulation/BIOVIA-discovery-studio/visualization>.
- [20] Cox, E. 1958. Crystal Structure of Benzene, *Reviews Of Modern Physics*, 30(1), 159-162.
- [21] Çelik, S., Akyuz, S., Ozel, A. 2022. Vibrational spectroscopic characterization and structural investigations , of Cepharranthine, a natural alkaloid. *Journal of Molecular Structure*, 1258, 132693.
- [22] Celik, S., Akyuz, S., Ozel, A. 2022. Molecular modeling, DFT quantum chemical analysis, and molecular docking on edotecarin, an indolocarbazole anticancer agent, *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 1-23.
- [23] Luo, J.X., Yang, C.I. 2006. Study on Preparation and Crystal Structure of cis-Propiconazole, *Chinese Journal of Pesticide Science*, 8(1),20-24.
- [24] Oturak, H., Kaya Kınaytürk, N., Çırak, Ç. 2018. Experimental and Theoretical Spectral (FT-IR, Raman, NMR, UV-Vis and NLO)Analysis of a potential antitumor drug: 1-Methyl-6-Nitro-1H-Benzimidazole, *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 38(6), 1963.
- [25] Kaya Kınaytürk, N., Oturak, H. 2016. Identification of Structural and Spectral Features of 2-Amino4-Chlorobenzoic Acid and 4-Amino 2-Chlorobenzoic Acid:A Comparative Experimental and DFT Study, *Acta Physica Polonica A*, 130(1), 276-281.
- [26] Demaison, J., Margules, L., Boggs, J. 2003. The Equilibrium C-Cl, C-Br, and C-I Bond Lengths from Ab Initio Calculations, Microwave and Infrared Spectroscopies, and Empirical Correlations, *Structural Chemistry*, 14(2), 159-174.
- [27] Kalaycı, T., Kaya Kınaytürk, N., Tunalı, B. 2022. Experimental and theoretical investigations (FTIR, UV-VIS spectroscopy, HOMO-LUMO, NLO and MEP analysis) of aminothiophenol isomers, *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 35(3), 601-614.
- [28] Celik, S., Vagifli, F., Akyuz, S., Ozkok, F., Ozel, A. E., Dosler, S., Onul, N. 2022. Synthesis, vibrational spectroscopic investigation, molecular docking, antibacterial and antimicrobial studies of a new anthraquinone derivative compound, *Spectroscopy Letters*, 55(4), 259-277.
- [29] Rocha, M., Di Santo, A., Marcelo Arias, J., Gil D. M., Altabef, A. B. 2015. Ab-initio and DFT calculations on molecular structure, NBO, HOMO-LUMO study and a new vibrational analysis of 4-(Dimethylamino) Benzaldehyde, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 136, 635-643.
- [30] Demircioğlu, Z. 2022. 7-hidroksi-8-[4-metil-piperazin-1-yl]metil]2H-kromen-2-on Molekülünün Kimyasal Aktivite ve Moleküler

- Kenetlenme Çalışmaları, *El-Cezeri Journal of Science and Engineering*, 9(2), 598-606.
- [31] Guedes, I., Magalhaes, C., Dardenne, L. 2014. Receptor–ligand molecular docking, *Biophysical Reviews*, 6(1), 75-87.
- [32] Shi, J.H., Lou, Y.Y., Zhou, K.L., Pan, D.Q. 2018 Exploration of intermolecular interaction of calf thymus DNA with sulfosulfuron using multi-spectroscopic and molecular docking techniques, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 204, 209-216.
- [33] Sirajuddin, M., Ali, S., Badshah, A. 2013. Drug–DNA interactions and their study by UV–Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 124, 1-19.
- [34] Zhang, Y., Wang, X., Ding, L. 2010. Interaction between tryptophan-vanillin Schiff base and herring sperm DNA, *Journal of the Serbian Chemical Society*, 75(9), 1191-1201.
- [35] Alleva, R., Manzella, N., Gaetani, S., Bacchetti, T., Bracci, M., Ciarapica, V., Monaco, F., Borghi, B., Amati, M., Ferretti, G., Tomasetti, M. 2018. Mechanism underlying the effect of long-term exposure to low dose of pesticides on DNA integrity, *Environmental Toxicology*, 33(4), 476-487.
- [36] Zhang, Y., Zhang, G., Li, Y., Hu, Y. 2013. Probing the Binding of Insecticide Permethrin to Calf Thymus DNA by Spectroscopic Techniques Merging with Chemometrics Method, *Agricultural and Food Chemistry*, 61. 2638-2647.
- [37] Aysan, Ö., Dede, B. 2020. Bazı Oksim Bileşiklerinin Bağlanma Özelliklerinin Moleküler Kenetlenme Yöntemiyle İncelenmesi, *Journal of Natural and Applied Sciences*, 24(2), 333-339.
- [38] Çelik, S., Ozkok, F., Ozel, A., Sahin, Y. M., Akyuz, S., Diren Sigirci, B., Basaran Kahraman, B., Darici, H., Karaoz, E. 2020. Synthesis, FT-IR and NMR characterization, antimicrobial activity, cytotoxicity and DNA docking analysis of a new anthraquinone derivate compound, *Journal Of Biomolecular Structure And Dynamics*, 38(3), 756-770.
- [39] Ali, I., Lone, M. N., Al-Othman, Z., Al-Warthan, A. 2017. Insights into the Pharmacology of New Heterocycles Embedded with Oxopyrrolidine Rings: DNA Binding, Molecular Docking, and Anticancer Studies, *Journal of Molecular Liquids*, 234, 391-402.
- [40] Karami, K., Jamshidian, N., Zakariazadeh, M. 2019. Synthesis, characterization and molecular docking of new C,N-palladacycles containing pyridinium-derived ligands: DNA and BSA interaction studies and evaluation as anti-tumor agents, *Applied Organometallic Chemistry*, 33(3), e4728, 2019.