



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
BİYOTEKNOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ELMA İÇKURDU, CYDIA POMONELLA (L.)' YA KARŞI İN
SİLİKO METODLA ADAY İNSEKTİSİTLERİN BELİRLENMESİ**

Nurcan ERSAN ŞEKER

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Vildan ENİSOĞLU ATALAY**

İSTANBUL-2023

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
BİYOTEKNOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ELMA İÇKURDU, *CYDIA POMONELLA* (L.)' YA KARŞI İN
SİLİKO METODLA ADAY İNSEKTİSİTLERİN BELİRLENMESİ

Nurcan ERSAN ŞEKER

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Vildan ENİSOĞLU ATALAY

İSTANBUL-2023

ÖZET

ELMA İÇKURDU, CYDIA POMONELLA (L.)' YA KARŞI İN SİLİKO METODLA ADAY İNSEKTİSİTLERİN BELİRLENMESİ

Elma içkurdu, cydia pomonella (L.) zararlısının yönetimi, elma, armut, ayva, ceviz gibi meyve üretiminde ciddi kayıplara sebep olan ve tarım endüstrisi için önemli bir sorun haline gelen bir konu olmuştur. Bu tez elma içkurdu zararlısı ile mücadelede modern bir yaklaşım olan in siliko yöntemiyle etkili ve doğal aday ilaç moleküllerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Bu çalışmada hedef protein ve bitki aktif molekülleri belirlemek amacıyla Protein Data Bank veri tabanı ve Dr. Duke veri tabanından yararlanılmıştır. Seçilen bitki aktif moleküllerin Spartan 14.V1.14 programıyla konformer taramaları, geometri optimizasyonları ve yapı-aktivite ilişki (SAR) analizleri gerçekleştirilmiştir. Moleküler kenetlenme çalışmalarında Autodock Tools 1.5.6, Aotodock Vina programları kullanılmış, ayrıca protein-ligand etkileşimi ve görselleştirme için BIOVIA Discovery Studio Visualizer programı kullanılmıştır.

Elde edilen sonuçlar, bağlanma enerjileri, lineer regresyon grafikleri ve aminoasit etkileşim haritaları üzerinden değerlendirilmiştir. Analiz sonucunda iyi korelasyon sağlayan 11 adet (L-1, L-4, L-7, L-9, L-11, L-12, L-13, L-14, L-16, L-18, L-19) aday ilaç molekülü tespit edilmiştir. Belirlenen 11 aday ilaç molekülünden 7 adet molekülün ilaç olma potansiyeline sahip olduğu saptanmıştır.

Bu çalışma sonucunda iyi korelasyon sağlayan, ilaç olma potansiyeline sahip L-7, L-9, L-13, L-14, L-16, L-18, L-19 aday molekülleri öne çıkmaktadır. Bu moleküllerin in vivo deneysel olarak incelenmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Elma içkurdu, İnsektisit, Moleküler Kenetlenme, Voltaj Kapılı Sodyum Kanalları

ABSTRACT

DETERMINATION OF CANDIDATE INSECTICIDES AGAINST APPLE BORER, CYDIA POMONELLA (L.) BY IN SILICO METHOD

The management of the apple borer, cydia pomonella (L.) pest has become an important issue for the agricultural industry, causing serious losses in fruit production such as apple, pear, quince, and walnut. In this thesis, it is aimed to determine effective and natural candidate drug molecules with the in silico method, which is a modern approach in the fight against the apple borer pest.

In this study, Protein Data Bank database and Dr. Duke database were used to identify target proteins and plant active molecules. Conformer scans, geometry optimizations and structure-activity relationship (SAR) analyses of selected plant active molecules were performed with Spartan 14.V1.14 program. Autodock Tools 1.5.6 and Autodock Vina programs were used in molecular docking studies, and BIOVIA Discovery Studio Visualizer program was used for protein-ligand interaction and visualization.

The results obtained were evaluated on binding energies, linear regression graphs and amino acid interaction maps. As a result of the analyses, 11 candidate drug molecules (L-1, L-4, L-7, L-9, L-11, L-12, L-13, L-14, L-16, L-18, L-19) providing good correlation were identified. Of the 11 candidate drug molecules identified, 7 molecules were found to have the potential.

As a result of this study, candidate molecules L-7, L-9, L-13, L-14, L-16, L-18, L-19, which provide good correlation and have drug potential to be drugs, stand out. In vivo experimental investigation of these molecules is recommended.

Keywords: Codling Moth, Insecticide, Molecular Docking, Voltage Gated Sodium Channels

TEŞEKKÜR

Yüksek lisansımın tez aşamasında desteğini ve tecrübesini esirgemeyen kıymetli tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Vildan ENİSOĞLU ATALAY' a çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamda bana yardımcı olan, tez sürecimi hızlandıran, değerli bilgilerini benimle paylaşan arkadaşım Beyza YILMAZ' a çok teşekkür ederim.

Yüksek lisans sürecimin başından sonuna kadar hep yanımda olan, bana desteklerini esirgemeyen canım aileme; annem, babam, kız kardeşlerim, eşim ve biricik oğlum Gökhan ŞEKER' e çok teşekkür ederim.



BEYAN FORMU

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, tarafımdan üretildiğini ve şkdar niversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.



Tarih

Nurcan ERSAN ŞEKER

İmzası

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN FORMU	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Elma İçkurdu, Cydia Pomonella' nın Genel Özellikleri	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1.Referans İlaçlar ile Hedef Yolağın Tespiti	12
3.2.İnsektisit Olarak Tanımlanan Bitki Aktiflerinin Tespit Edilmesi	12
3.3.Bitki Aktif Moleküllerinin Spartan'14 Programında İncelenmesi	12
3.3.1 Bitki aktif moleküllerinin konfomer analizi.....	13
3.3.2 Bitki aktif moleküllerinin geometri optimizasyonlarının yapılması	13
3.5.2. Komut istemi ile afinite değerlerinin bulunması	17
3.6. Protein-Ligand Etkileşim Haritalarının Görüntülenmesi	17
3.7. Bitki Aktif Moleküllerinin İlaç Olma Olasılığının Değerlendirilmesi	17
4. BULGULAR	19
4.1. Bitki Aktiflerinin 2 Boyutlu Yapıları ve SwissADME haritaları.....	19
4.2. Bitki Aktiflerinin Fizikokimyasal Parametre Verileri	29
4.3. Çalışılan Moleküllerin Etkileşim Haritaları ve Etkileşime Girdikleri Aminoasit Tablosu.....	33
5.TARTIŞMA	53

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
KAYNAKLAR	60
EKLER.....	63
Ek 1.	63
Ek 2. Özgeçmiş	64



TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Fizikokimyasal özelliklerin olması gereken değer aralığı	18
Tablo 2: Moleküllerin 2 boyutlu yapıları ve SwissADME haritaları.....	19
Tablo 3: Ticari insektisitler (Tİ) ve ilaç adayı bitki aktif molekülleri fizikokimyasal parametreleri	29
Tablo 4: Ticari insektisitler (Tİ) ve ilaç adayı bitki aktif moleküllerinin diğer fizikokimyasal parametreleri.....	31
Tablo 5: Ticari insektisitler (Tİ) ve ilaç adayı bitki aktif moleküllerinin aminoasit etkileşim haritaları.....	33
Tablo 6: Ticari insektisitler (Tİ) ve ilaç adayı bitki aktif moleküllerinin etkileşime girdiği aminoasitlerin ortak tablosu	46
Tablo 7: Çalışılan moleküllerin R ² grafikleri	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1: Elma içkurdunun a) ergini, b) yeni bırakılmış yumurtası, c) yumurtanın kırmızı halka dönemi, d) yumurtanın siyah baş dönemi, e) yumurtanın yeni çıkmış larvası, f) olgun larvası, g) pupası.....	3
Şekil 2: Biyoteknik mücadelede kullanılan a) eşeysel çekici tuzak, b) tuzağa yakalanan elma içkurdu erginleri	5
Şekil 3: Bilgisayar destekli elektronik tahmin ve uyarı cihazı	7
Şekil 4: Kimyasal mücadelede kullanılan a) tuzak bant, b) tuzak bantta gelişimi durmuş elma içkurdu larvaları, c) şifon kafes	8
Şekil 5: NavAb Discovery Görüntüsü	10
Şekil 6: Spartan' 14 programında konformer analizin Moleküler Mekanik/MMFF Arayüzü.....	13
Şekil 7: Spartan' 14 programında Yarı Deneysel/PM6 Arayüzü	14
Şekil 8: Kenetlenme çalışması için oluşturulmuş örnek config dosyası.....	15
Şekil 9: AutoDock Tools Programı ekran görüntüsü	16
Şekil 10: Celabenzine molekülünün biyoyararlanım radarı	18

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- Arg (R)** : Arjinin
- BE** : Bağlanma enerjisi
- Glu (E)** : Glutamat
- Gly (G)** : Glisin
- Ile (I)** : İzolösin
- Kdr** : Knockdown direnci
- Ki** : İnhibisyon sabiti
- Leu (L)** : Lösin
- Met (M)** : Metiyonin
- Phe (F)** : Fenilalanin
- Pro (P)** : Prolin
- SCBI** : Sodyum Kanallarını Hedef Alan İnsektisitler
- Thr (T)** : Treonin
- TOB** : Tarım ve Orman Bakanlığı
- Trp (W)** : Triptofan
- Tyr (Y)** : Tirozin
- Val (V)** : Valin
- VGSC** : Voltaj kapılı sodyum kanalları

1. GİRİŞ

Tarım sektörü, dünya genelinde gıda üretimi ve tedarikinin temelini oluştururken, bu sektörün en önemli bileşenlerinden biri meyve üretimidir. Meyve üretimi içerisinde elma, 2021 yılı itibariyle dünya genelinde toplam meyve üretiminin yaklaşık %10,2' sini temsil ederek öne çıkmaktadır. Bu anlamda, elma üretimi dünya çapında büyük bir ekonomik ve tarımsal faaliyet olarak değerlendirilmektedir. Çin, tek başına dünya elma üretiminin yaklaşık yarısını karşılamakta ve bu alanda öncü rol üstlenmektedir. Türkiye ise 2021/2022 sezonunda elma üretiminde dünya sıralamasında 3. Sırada yer alırken, ihracatta ise 7. Sıraya sahip olmuştur. Ancak, ülkemizin elma üretimindeki bu görece yüksek sıralamasına rağmen ihracattaki düşük sıralama, yeterli düzeyde kaliteli elma üretiminin gerçekleşmediğini göstermektedir (FAOSTAT; İşçi, 2014; TOB 1, 2023).

Elma üretimini sınırlayan faktörler arasında hastalıklar ve zararlılar öne çıkmaktadır. Bu faktörlerin başında elma ana hastalığı olarak bilinen “Elma karalekesi” ve elma ana zararlısı olan “Elma içkurdu” gelmektedir. Elma içkurdu, *Cydia pomonella* (L.), dünya genelinde bilinen en zararlı biyolojik istilacılardan biri olarak kabul edilmekte, elma, armut, ayva, ceviz, erik, şeftali, kayısı, ahlat meyvelerinin üretiminde ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu zararlı, meyvelerin içine girerek yumurtalarını bırakmakta, larvalarını beslemekte ve meyvenin dokusuna zarar vermektedir. Bu durum, meyve kalitesini düşürmekte, pazar değerini azaltmakta ve üreticilerin gelirini olumsuz etkilemektedir (İşçi, 2014; Jentsch, 2017; Thaler ve ark., 2008; TOB 1, 2023; Yeşilirmak ve Ay, 2023).

Elma içkurduyla mücadelede kullanılan insektisitler, zararlının kontrolünde yaygın olarak kullanılan kimyasal maddelerdir. Ancak, aşırı insektisit kullanımının tarımsal üretim maliyetlerini arttırması, insan sağlığını tehdit etmesi ve zararlının insektisit direncinin geliştirmesine neden olması gibi dezavantajları olmaktadır. Bu nedenle, daha düşük maliyetli, çevre dostu ve sürdürülebilir mücadele yöntemlerine olan ihtiyaç giderek artmaktadır (Aydın ve Mammadov, 2017; Karataş, 2018; Yeşilirmak ve Ay, 2023).

Bilgisayar destekli ilaç tasarımı, bilimsel hesaplama ve modelleme tekniklerini kullanarak yeni ilaçlar veya kimyasal bileşiklerin tasarımını hedefleyen bir yaklaşımdır.

Bu yöntem moleküler düzeyde ilaç etkileşimlerini anlamamıza ve özellikle bitkiler için kullanılabilen yeni tarım ilaçlarının keşfini hızlandırmamıza yardımcı olmaktadır. Bu süreç potansiyel ilaç bileşiklerini inceleyerek bitki hastalıkları, zararlı organizmalar ve diğer tarım sorunlarını hedeflemede önemli bir araç haline gelmektedir.

Bu çalışma, elma içkurdu zararlısıyla mücadelede in siliko yöntem kullanılarak bitki aktif moleküllerinin ilaç olma potansiyellerini incelemeyi amaçlamaktadır. Elma içkurdu zararlısına karşı doğal savunma mekanizmaları içerisinde yer alan biyoaktif moleküller kullanılarak, zararlının gelişimini baskılayan veya durduran doğal ve çevre dostu bitki aktiflerinin potansiyel etkileri incelenecektir. Bu çalışmanın hedefi, elma içkurdu zararlısına karşı alternatif ve sürdürülebilir mücadele stratejileri sunmaktır.

Bu çalışmanın sonuçları, elma içkurdu zararlısı mücadelesinde bitki aktif moleküllerinin etki mekanizmasını ve in vivo güvenilirliğini öngörebilen in siliko yöntemlerin kullanılmasıyla elma içkurdu zararlısıyla mücadelede kısa sürede, daha etkili ve sürdürülebilir çözümler geliştirme potansiyelini arttıracaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Elma İçkurdu, *Cydia Pomonella*' nın Genel Özellikleri

Elma içkurdu Şekil 1' de gösterildiği gibi gelişim dönemi geçirmektedir. Elma içkurdu yetişkinleri yaklaşık olarak 10 mm uzunluğunda, kanat açıklığı 18-20 mm, parlak ve bakırmısi desenli kanatlara sahiptir. Kanat uçları, kahverengi tonlarında olmaktadır. Yumurtaları 1,0-1,2 mm çapında, oval, mumsu görünüşü ile süt beyazı renginde görülmektedir. Yumurta kırmızı halka dönemi ve siyah baş dönemi olmak üzere 2 değişim dönemi geçirdikten sonra larvadan çıkmaktadır. Yumurtadan çıkan larva 1,0-1,4 mm uzunluğunda baş kısmı iri ve yassı olup toraksının ilk segmentine kadar siyah renktedir. Olgunlaşan larva, meyveyi terk eden larvadır. Yaklaşık 15-20 mm beyazımsı pembe rengindedir. Olgunlaşan larva daha sonra elips şeklinde koza örerek içinde pupa olmaktadır.



Şekil 1: Elma içkurdu a) ergini, b) yeni bırakılmış yumurtası, c) yumurtanın kırmızı halka dönemi, d) yumurtanın siyah baş dönemi, e) yumurtadan yeni çıkmış larvası, f) olgun larvası, g) pupası (TOB 2, 2023)

Elma içkurdu kış mevsimini ağaç kavukları gibi ağaç gövdelerinin kırık kabuklarında, yerde bulunan bitki kalıntılarının arasında kokon örererek olgun larva dönemini geçirmektedir. Larvaların yaklaşık olarak yarısı bu dönemde ölürken kış ayını atlatan larvalar ise mayısın ilk haftalarında pupa olmaktadır. İlkbaharda döl çıkışları genellikle mayıs başlarında olurken nisan ortaları ile temmuzun sonlarına doğru görünmemektedir. Bu sebeple birinci ve ikinci dölün erginlerini temmuz ayında görmemiz mümkün olmaktadır.

İlkbaharda çıkan kelebekler yumurtalarını genellikle meyve buketlerinin olduğu yapraklara ve az miktarda genç meyvelere bırakırken, ikinci döl erginleri yumurtalarını daha çok meyvelere az miktarını ise meyvelerin bulunduğu yapraklara bırakmaktadır.

Erginleri çıktıktan kısa süre sonra yumurtlamaya başlamaktadır. Çiftleşen erginlerin yumurta bırakması için iki akşam üst üste 15°C sıcaklığın üzerinde olmalıdır. Yumurtalar sırasıyla yapraklara, dallara, meyvelere tek tek bırakmaktadır. Gelişimlerini 90 gün-derece de tamamlamaktadır. Dişileri 30-70 yumurta bırakmaktadır.

Yumurtadan çıkan larva konaklamak için uygun bir meyve arar. Larvaların çıkışı ile meyveye girişi arasındaki süre bazı etkenlere bağlı olarak 4-8 saat'lik bir zaman diliminde gerçekleşmektedir. Meyveye giriş hassas bir dönem olduğundan rüzgar, yağmur gibi çevresel koşullardan etkilenebilmekte veya predatör organizmaların avı olabilmektedir. Larvaların bu hassas döneminden faydalanılarak meyveye giriş yapmadan öldürülmesi gerekmektedir (TOB 2, 2023).

2.2 Elma İçkurdu ile Mücadele

2.2.1. Kültürel önlemler

Kültürel önlemler alınmasındaki amaç, kimyasal ilaçlar kullanmadan zararlı ile mücadele etmektir. Diğer mücadele yöntemleriyle birlikte kullanılmaktadır. Öncelikle elma ağaçlarının, elma içkurdunun konukçusu olduğu armut, ayva, ceviz gibi meyve ağaçları ile birlikte aynı bahçede bulunmaması gerekmektedir. Konukçu olduğu meyve ağaçlarının diplerinde dökülen yaprak, meyvelerin toplanması, meyvelerin ambalaj ve depolama yerlerinin bahçeye yakın olmaması önem teşkil etmektedir. Ağaç gövdelerine sarılan, tuzak bantlar denilen oluklu mukavvaların haftalık kontrolleri sağlanarak toplanıp parazitoit çıkışının bahçede uygun bir alanda kafeslenmesi sağlanmalıdır (TOB 2, 2023).

2.2.2. Biyolojik mücadele

Biyolojik mücadelede yumurta parazitoiti *Trichogramma* türleri ile larva ve pupa parazitoiti *Elodia tragica*, *Trichomma enacator* ve *Ascogaster quadridentatus* faydalı organizmalar kullanılmaktadır. Ancak bu yöntem elma içkurdunu tamamen kontrol altında tutmak için yeterli bir yöntem değildir. Özellikle tarımsal ilaçlarının plansız ve büyük ölçüde kullanıldığı bahçelerde faydalı organizmaların etkinliğinden bahsetmek mümkün olmamaktadır.

Zararlı kontrolünde kullanılacak etkili faydalı organizmanın türünü iyi tanımalı ve doğru tespit edilmelidir. Faydalı organizmaların yumurta, larva ve pupa parazitöitleri, zararlı organizmanın yumurtalarını hedef aldığından ilaçlama planı yaparken daha seçici ilaçların kullanılması gerekmektedir.

Elma içkurdu kontrolü için kullanılan doğal düşman Trichogramma türleri böcek üretim tesislerinde veya laboratuarda yüksek sayıda üretilip biyolojik mücadelede kullanım için satışa sunulmaktadır (TOB 2, 2023).

2.2.3. Biyoteknik mücadele

2.2.3.1. Kitle halinde tuzağa yakalanma yöntemi

Elma içkurdu zararlısının orta veya düşük popülasyonda bulunduğu bahçelerde kullanılan yöntemdir. Bu yöntemi uygulamak için etkili sıcaklık toplamının yapılması gerekmektedir. Etkili sıcaklık toplamının 1 Ocak tarihi itibarıyla 40 ile 80 gün derece aralığında olması halinde her ağaca Şekil 2a' daki gibi eşeyssel çekici tuzak asılmaktadır. Tuzakların etkinliğini arttırmak amacıyla yerden 1,5-2,0 metre yükseklikte ve açık tarafı rüzgar yönünde olmak kaydıyla her ağaca 1 adet asılması gerekmektedir. Tuzaklar haftada bir kontrol edilerek Şekil 2b' deki gibi tuzağa yakalanan elma iç kurdu erginleri uzaklaştırılmaktadır. Tuzaktaki yapışkan tabla gerektiğinde değiştirilmektedir. Bu işlem iki yıl üst üste uygulandığında elma içkurdu popülasyonunun düşük seviyelerde tutulduğu gözlemlenmektedir (TOB 2, 2023).



Şekil 2: Biyoteknik mücadelede kullanılan a) eşeyssel çekici tuzak, b) tuzağa yakalanan elma içkurdu erginleri (TOB 2, 2023)

2.2.3.2. Çiftleşmeyi engelleme yöntemi

İlkbahar döneminde kitle halinde tuzağa yakalanma yöntemi ile elma içkurdu erginleri yakalandıktan sonra, uygulama yapılacak bahçede belirtilen doz miktarını dekadaki ağaç sayısına göre oranlanarak, ağacın dört yanına ve sınırdaki ağaçlara fenomon yayıcılar asılmaktadır. Fenomon yayıcıların etki süresi 120 ile 140 gün arasında değişmektedir. Uygulama alanına 80-100 m yakın ilaçlı elma, armut, ceviz bahçeleri varsa çiftleşmiş dişi bireylerin göçünü engellemek, izolasyonu sağlamak gerekmektedir. İzolasyonu sağlamak için yakın bahçelere fenomon yayıcılar asılarak tampon bölge oluşturulmaktadır. Çiftleşmeyi engelleme yöntemi, belirli zararlı türüne özgü olması ve biyolojik olması sebebiyle organik üretim üreticileri tarafından tercih edilmektedir (TOB 2, 2023).

2.2.4. Kimyasal mücadele

Elma iç kurdu ile mücadelede hedef, ağaçları ilaçlayarak yumurtadan çıkan larvaları meyveye giriş yapmadan öldürmektir. Bu işlem her döl için yapılmaktadır. Kimyasal mücadelede az miktarda da olsa ürüne zarar verildiğinden ilaçlama işlemini yaparken zararlının popülasyonunun yoğunluğunu doğru saptayabilmek, ilaçlama dönemlerinin sağlıklı tespit edilmesi önem arz etmektedir. İlaçlamaya karar verdikten sonra birinci döl 2 ilaçlama, ikinci döl karşı 1 ilaçlama toplam 3 ilaçlama yapılmaktadır. Genellikle bu uygulama yeterli ölçüdedir.

İlaçlama yapmak için zaman ve zararlının popülasyon sayısını belirlemek önem teşkil etmektedir. Bunun için 4 farklı yöntem kullanılır (TOB 2, 2023).

2.2.4.1. Etkili sıcaklık toplamlarının kullanılması

Etkili sıcaklık toplamlarının kullanılması yöntemi, elma içkurdunun ilaçlanması için zamanın belirlenmesinde kullanılmaktadır. Elma içkurdu gelişme eşiği (10°C) denilen belli bir sıcaklık değerinde gelişmeye başlar. Gelişme eşiği değeri de kullanılarak etkili sıcaklık toplamı hesaplanmaktadır. Günlük maksimum ve minimum sıcaklık ortalamalarından, gelişim eşiğini çıkararak her döl için etkili sıcaklık toplamı (EST) bulunmaktadır. Günün sıcaklık değerleri için Şekil 3' de gösterildiği gibi bilgisayar destekli tahmin ve uyarı sistemlerinden faydalanılmaktadır.

Günlük etkili sıcaklık formülü

Etkili Sıcaklık (gün-derece) = [(Maksimum °C+ Minimum °C):2]-10

Bilgisayar destekli tahmin ve uyarı sisteminden alınan verilerle 1 Ocak itibariyle ölçülen etkili kümülatif toplamının 250 gün-derece veya ilk kelebek yakalandıktan sonra EST 150 gün-dereceyi bulduğunda birinci döl larva çıkışı, EST 800 gün-dereceyi bulduğunda ise ikinci döl çıkışı beklenmektedir (TOB 2, 2023).



Şekil 3: Bilgisayar destekli elektronik tahmin ve uyarı cihazı (TOB 2, 2023)

2.2.4.2. Eşeyssel çekici tuzakların kullanılması

Eşeyssel çekici tuzaklar, hem ilaçlamanın zamanının belirlenmesi hem de popülasyon yoğunluğunun tespitinde kullanılmaktadır. 1 Ocak itibariyle EST ılıman bölgelerde 40°C, soğuk bölgelerde 80°C olacak şekilde her bahçede 30-35 cm mesafe, 100 ağaca 1 tuzak gelecek şekilde tuzaklar kurulmaktadır. Böylece kelebek çıkmadan önce en az iki tuzağa yakalanmaktadır. Tuzaklar ağacın taç kısmına, güney yönünde yerden 1,5-2 m olacak şekilde asılmaktadır. Tuzaklar ilk kelebek yakalanıncaya kadar ve kelebek yakalandıktan sonra belli periyodlarla tuzaklar kontrol edilmektedir. Kışlayan dölde iki hafta üst üste 6 kelebek, yaz dölllerinde hafta 3 kelebek yakalandığında ilaçlama yapılmaktadır (TOB 2, 2023).

2.2.4.3. Tuzak bant ve kültür kutusu kullanımı

İlaçlamanın zamanının belirlenmesi ve popülasyon yoğunluğunun tespitinde kullanılmaktadır. Elma içkurdu ergin çıkışını takibi için tuzak bant yöntemiyle larvalar toplanmaktadır. Bunun için haziran ayının başlarında 100 ağaçlı bir bahçede 40 ağacın gövdesine Şekil 4a' da gösterildiği gibi yerden 50 cm yükseklikte içi oluklu mukavvalar iki kat sarılmaktadır. Şekil 4b' deki gibi mukavvalardan larva veya pupa kültürleri kutuya

alınmaktadır. Mevsim sonuna kadar bu olgun larvaların ergin hale dönüşü periyodik olarak izlenmektedir. Kültür kutularında erginlerin oluşmasından itibaren 3 gün süreyle her gün kelebekler cam tüplere alınarak, Şekil 4c' deki gibi ağacın güneyinde şifon dal kafeslere sarılarak yumurtlaması beklenmektedir. Yeteri kadar yumurtlamadan sonra dal işaretlenerek çıkarılmaktadır. Yumurtaların embriyo gelişmesi izlenmektedir. Embriyo gelişmesi evresinde kırmızı halka görüldüğünde, ilaçlama hazırlıklarının başlaması gerekmektedir. İlk larva çıkışında ise ilaçlama yapılmaktadır (TOB 2, 2023).



Şekil 4: Kimyasal mücadelede kullanılan a) tuzak bant, b) tuzak bantta gelişimi durmuş elma içkurdu larvaları, c) şifon kafes (TOB 2, 2023)

2.2.4.4. Meyvelerin fiziksel kontrolü

Meyvelerin kontrolü sağlamak ilaçlama için popülasyonun tespit edilmesinde kullanılmaktadır. Meyveler dalından koparılmadan önce rastgele en az 20 ağaç seçilmektedir. Bu ağacın farklı yönlerine bakan 25 meyvelerinde larva girişi aranmaktadır. Bu şekilde toplam 500 meyvenin % 2' sinde larva girişi tespit edilmesi durumunda ilaçlama yapılmaktadır (TOB 2, 2023).

2.3. Böceklerde Voltaj Kapılı Sodyum Kanalı

Voltaj kapılı sodyum kanalları (VGSC), kas ve sinir hücrelerindeki elektriksel uyarılarının iletilmesinde önemli bir role sahiptir. Elektrik uyarıları ile sinir hücrelerinin birbirleri ve diğer hücre yapıları ile iletişimi sağlanmaktadır. Voltaj kapılı sodyum kanalları, sinir hücre zarlarında bulunan sodyum (Na^+) iyonlarına karşı geçirgen kanallardır. Bu kanallar dinlenme durumunda kapalı iken uyarı olduğu durumlarda açılarak hücre içine sodyum iyonlarının girişi olmaktadır (Donk ve ark., 2014).

Böceklerde ilk sodyum kanalı geni meyve sineği, *Drosophilla melanogaster*' den izole edilmiştir. "DmNav" isimli bu proteinin genel yapısı ve aminoasit dizilimi memeli sodyum kanalına benzer olduğu bulunulmuştur. DmNav geni, pençeli kurbağa olarak bilinen *Xenopus* oositlerinde incelenerek sodyum kanallarında işlevselliği doğrulanmıştır. Bazı böcek türlerinde DmNav ve benzeri genler dışında, benzer yapı taşlarına sahip farklı genlerin olduğu da bilinmektedir. Bu genlerin işlevi ve etkileri ile ilgili hala araştırma yapılması gerekmektedir. (Donk ve ark., 2014)

Böceklerdeki voltaj kapılı sodyum kanallarının kristal yapıları henüz bilinmemekle birlikte, bu kristal yapıya benzeyen, homoloji modeli olan Şekil 5' deki gibi NavAb proteini kullanılmaktadır. NavAb proteini yapısı dört özdeş alt birimi olan homotetramerik bir yapıdadır. Dört voltaj algılama modülü, iyon iletimini sağlayan, gözenekli modülün dış çevresi etrafında simetrik olarak yerleştirilmiştir. NavAb kanalının genel yapısı incelendiğinde, dış kısmında sodyum iyonlarının girişini kolaylaştıran huni benzeri giriş bulunmaktadır. Huni girişin alt kısmında bulunan seçici filtre, hangi iyonların geçeceği düzenlemekte, iyon denetim yolunun en dar bölgesini çevreleyen dört asidik yan zincir tarafından sınırlanmaktadır. Bu seçici filtre, glutamat yan zincirlerle etkileşime girerek sodyum iyonlarının seçiciliğini kısmi dehidrasyon yoluyla sağlamaktadır. NavAb kanalındaki merkezi boşluk, iyonların içinden geçeceği yolun merkezini oluşturmaktadır. Bir hidrasyon kabuğuna sahip Na^+ iyonunu barındıracak genişlikte olan bu boşluk, hidrofobik özelliği sayesinde iyonların hızlı yayılmasını sağlamaktadır. Hücre içinden kanalın açılıp kapanmasını kontrol eden hücre içi aktivasyon kapısı, hücrel sinyallere yanıt olarak iyon akışını düzenlemektedir. NavAb yapısında bulunan voltaj algılama modülü S1-S4 segmentlerinden oluşurken, gözenekli modül ise S4 ve S5 segmenti ile bu segmentlerin arasındaki P-köprüsünden meydana gelmektedir. Gözenekli modül, voltaj modülü ve S4-S5 transmembran bağlayıcıları ile birlikte merkezi gözenekleri genişletmektedir. S4 segmentleri, genellikle

arginin gibi pozitif yüklü ve iki hidrofobik aminoasitlerden oluşmaktadır. S4 segmenti, hücre zarında oluşan depolarizasyona yanıt vererek, merkezi gözeneğin açılmasını sağlayan yüklü aminoasitleri, membran elektrik alanına yerleştirmektedir. Gözenek modülünün yanında bulunan pencereler yağlı asil zincirlerle tıkanmış durumda bulunmaktadır. Bu pencereler hidrofobik gözenekli ilaçların geçişine izin verecek şekilde büyüebilmektedir (Donk ve ark., 2014; Payendeh ve ark., 2011).



Şekil 5: NavAb Discovery Görüntüsü (Protein Data Bank, 2023)

2.4. Voltaj Kapılı Sodyum Kanallarını Hedef Alan İnspektisitler

Voltaj kapılı sodyum kanallar (VGSC), böcek öldürücüler dahil olmak üzere çeşitli doğal ve sentetik nörotoksinlerin hedef aldığı kanallardır. Bu kanalları hedef alan inspektisitler, böceklerdeki voltaj kapılı sodyum kanallarının işlevini bozarak, böceklerin zehirlenme semptomları göstermesine, felce ve hatta zararlıının ölümüne sebep olmuştur (Google patents, 2023; Silver, 2017).

Piretiroidler, böcek öldürücü, doğal bileşik olan pirethrinlerin sentetik türevleridir. Piretiroidlerin etki mekanizmasının anlaşılması için omurgalı ve omurgasız sinir preparatları üzerinde elektrofizyolojik çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda piretiroidlerin sodyum kanallarını olumsuz etkilediği, sodyum kanalının işlevini devre dışı bırakarak, kanalın açık durumda kalmasına neden olduğu tespit edilmiştir. Tip II piretiroidlerin, tip I piretiroidlere kıyasla sodyum kanalının işlevselliğini daha fazla engellediği, tip I piretiroidlere göre daha yavaş indüklenen kuyruk akımlarının olduğu belirlenmiştir. Ancak, piretiroidlerin sodyum kanalları

mekanizmasına etkilerinin moleküler etkileri henüz belirlenememiştir. Bu çalışmalar, piretiroidlerin sodyum kanalları etki mekanizmasını daha iyi anlamamıza ve böceklerin sinir sistemini nasıl etkilediği kavramamıza yardımcı olmaktadır (Donk, 2007).

Piretiroid ve DDT' lerin yaygın kullanımıyla zararlı popülasyonlarının direnç geliştirdiği belgelendirilmiştir. Sodyum kanallarında gerçekleşen mutasyonlarla gelişen bu direnç zamanla artarak bir sorun haline gelmiştir. "Kdr" adı verilen bu mutasyonlar, sodyum kanallarının reseptör bölgelerini etkileyerek bu kimyasal bileşiklerin etkisini azaltığı tespit edilmiştir (Donk ve ark., 2014).

Piretiroidler ve DDT' nin yan etkileri ve böcek direnci nedeniyle yeni insektisitlerin arayışı devam etmiştir. Sodyum kanal bloker insektisitler (SCBI), piretiroidlere alternatif olarak geliştirilen insektisit sınıfı olarak bulunmuştur. SCBI, Voltaj kapılı sodyum kanallarını hedef alır, piretiroidlerden farklı bir reseptör bölgeye bağlanmaktadır. Özellikle indoxacarb ve metafluzimone ticari olarak kullanılan önemli SCBI' lerdir. Araştırmalar sonucunda SCBI' nin *plutella xylostella* gibi böcek türlerinde direnç geliştirdiği bulunmuştur. Bu nedenle SCBI' lerin etki mekanizması ve direnç gelişimiyle ilgili daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Sonuç olarak piretiroid, DDT ve SCBI' lerin zararlılarla mücadele uzun vadeli kullanımında çevresel etkileri ve direnç gelişimi göz önünde bulundurulmalıdır (Silver, 2017).

Böcek sodyum kanalıyla ilgili yapılan çalışmalar, zararlılara karşı mücadelede etkili ve sürdürülebilir yöntemleri geliştirmek için önem arz etmektedir. Bu alandaki ilerlemeler hem insektisit direnci hem de zararlıların kontrolünde uzun vadede etkili ve güvenilir çözümler üretmeye yardımcı olmaktadır (Donk ve ark., 2014).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Referans İlaçlar ile Hedef Yolağın Tespiti

Elma içkurdu (cydia pomonella) zararlısına karşı kullanılan ilaçlar, tarımsal ilaç şirketi olan Hektaş veri tabanı (Hektaş, 2023) kullanılarak bulunmuştur. Referans ilaçların aktif maddeleri tespit edilerek, aktif maddelerin uygulanma dönemi göz önünde bulundurularak, söz konusu ilaçların çoğunlukla sodyum kanalını hedef aldığı bulunmuştur (Google patents, 2023). Böcek sodyum kanallarının kristal yapısı henüz bilinmediğinden homoloji modeli olarak bakteri sodyum kanalı olan NavAb proteini kullanılmıştır (Donk ve ark., 2014).

3.2.İnsektisit Olarak Tanımlanan Bitki Aktiflerinin Tespit Edilmesi

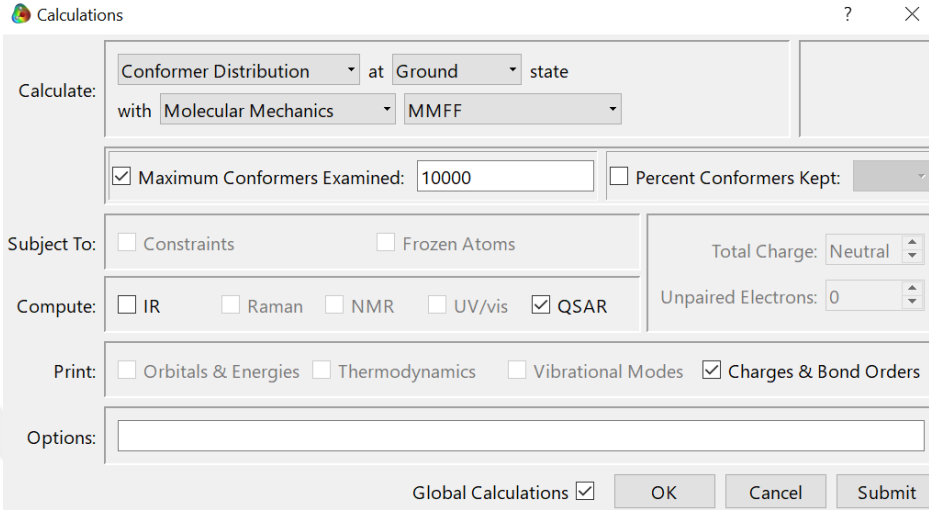
İnsektisit olma özelliğine sahip 186 molekül Dr. Duke (<https://phytochem.nal.usda.gov/>) veri tabanı kullanılarak tespit edilmiştir. Ön elemeler sonrasında 186 molekülden 97 molekülü ve piyasada insektisit olarak kullanılan 5 referans molekülden oluşan toplam 102 moleküle çalışılmıştır. Moleküllerin pdb dosyalarını kenetlenme çalışmalarında kullandığımızdan dolayı PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) veri tabanından 102 molekülün sdf dosyaları indirilmiştir. Bu dosyalar Spartan' 14 programı (Shao ve ark., 2006) aracılığıyla pdb dosyasına dönüştürülmüş, moleküler kenetlenme çalışmaları için hazır hale getirilmiştir.

3.3.Bitki Aktif Moleküllerinin Spartan'14 Programında İncelenmesi

Spartan, hesaplamalı kimya alanında molekül modelleme ve hesaplanma için kullanılan yazılım programıdır. Moleküler mekanik, yarı deneysel hesaplamalar gibi çeşitli hesaplama yöntemleri sunmaktadır. Diğer yazılım programlarına kıyasla hesaplama hataları olasılığını en aza indirecek şekilde tasarlanmıştır (Young, 2001, s:330). Moleküllerin konformer taramaları ve geometri optimizasyonlarını yapmak için Wavefunction Spartan 14.V1.14 programı kullanılmıştır.

3.3.1 Bitki aktif moleküllerinin konformer analizi

Seçilen bitki aktif moleküllerin tekli bağlarının serbest açılarının 60° olacak şekilde değiştirilerek konformer taramaları yapılmıştır. Moleküllerinin konformer yapı analizi için Şekil 6’ de örnek Moleküler Mekanik/MMFF arayüzü kullanılmıştır.



Şekil 6: Spartan’ 14 programında konformer analizin Moleküler Mekanik/MMFF Arayüzü

3.3.2 Bitki aktif moleküllerinin geometri optimizasyonlarının yapılması

Seçilen moleküllerin konformer analizi sonucunda elde edilen en kararlı yapılarının geometri optimizasyonları için Şekil 7’ te gösterilen Yarı Deneysel/PM6 Arayüzü (Stewart 2007; Stewart 2008) kullanılarak Spartan’ 14 programında gerçekleştirilmiştir.

Spartan’ 14 programında geometri optimizasyonları gerçekleştirilen bu moleküllerin, lipofilisite/ $\log p$, polarize edilebilirlik (α), alan (A , \AA^2), hacim (V , \AA^3), ağırlık (M_a , amu), dipol moment (μ , debye), enerji (kcal.mol^{-1}), E_{HOMO} (eV) ve E_{LUMO} (eV) değerleri hesaplanmıştır.

Çalışılan moleküllerin Spartan 14.V1.14 programında hesaplanan E_{HOMO} ve E_{LUMO} değerleri ile sertlik (η), yumuşaklık (S), elektronegativite (χ) ve elektrofilik indeks (ω) parametreleri sırasıyla aşağıda verilen denklem 1, 2, 3 ve 4 kullanılarak hesaplanmıştır.

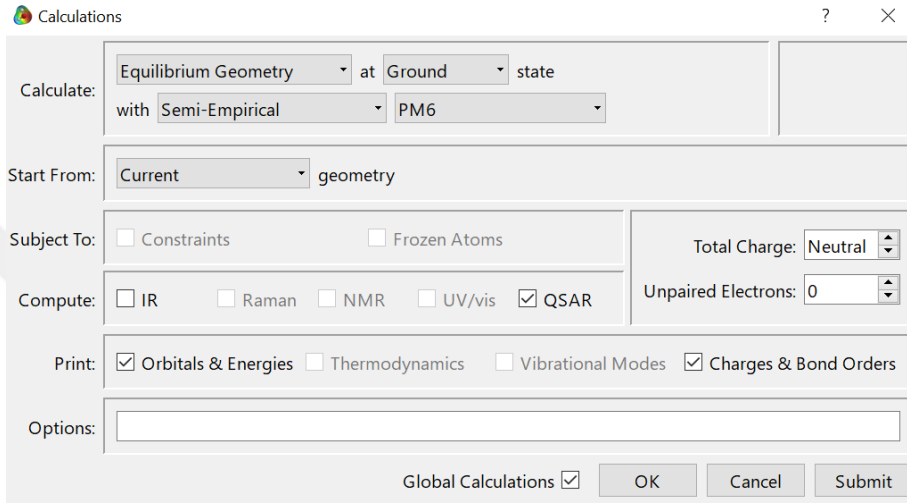
$$\eta = (E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})/2 \quad \text{Denk.1}$$

$$S = 1/(2*\eta) \quad \text{Denk.2}$$

$$\chi = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})/2 \quad \text{Denk. 3}$$

$$\omega = \chi^2 / 2* \eta \quad \text{Denk. 4}$$

Hesaplama yapılarak elde edilen sonuçlar, kantitatif yapı-aktivite ilişki modellemesinin gerçekleştirilmesinde kullanılmıştır.

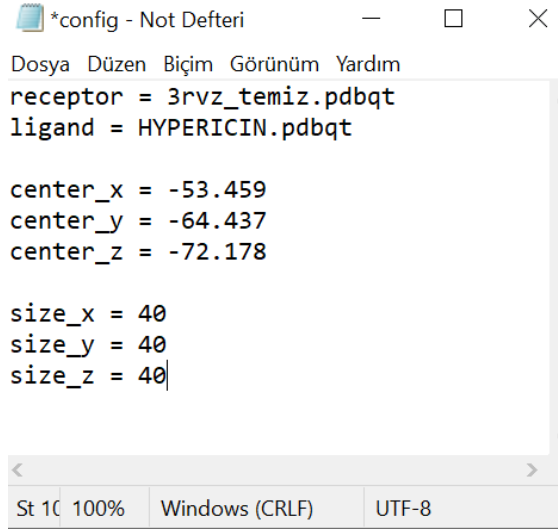


Şekil 7: Spartan' 14 programında Yarı Deneysel/PM6 Arayüzü

3.4. Protein Yapısının Hazırlanması ve X, Y, Z Kordinatlarının Belirlenmesi

Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) veri tabanından NavAb voltaj kapılı sodyum kanalı olarak 2,80 Å çözünürlüğe sahip 3RVZ proteini kristal yapısı seçilmiştir. BIOVIA Discovery Studio Visualizer (BIOVIA, 2021) programı kullanılarak protein yapısı, su moleküllerinden ve aktif bölgesindeki ligandlardan temizlenerek kenetlenme çalışmaları için uygun bir hale getirilmiştir.

3RVZ proteini kristal yapısının en kuvvetli bağlanma bölgesi incelenerek XYZ koordinatları oluşturulmuştur. Örnek config dosyası Şekil 8' te gösterildiği gibi oluşturularak, koordinatlar sırasıyla $x = -53.459$, $y = -64.437$, $z = -72.178$ olup grid box büyüklükleri $40 \times 40 \times 40 \text{ \AA}^3$ olarak belirlenmiştir.



```
*config - Not Defteri
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
receptor = 3rvz_temiz.pdbqt
ligand = HYPERICIN.pdbqt

center_x = -53.459
center_y = -64.437
center_z = -72.178

size_x = 40
size_y = 40
size_z = 40|

St 10 100% Windows (CRLF) UTF-8
```

Şekil 8: Kenetlenme çalışması için oluşturulmuş örnek config dosya

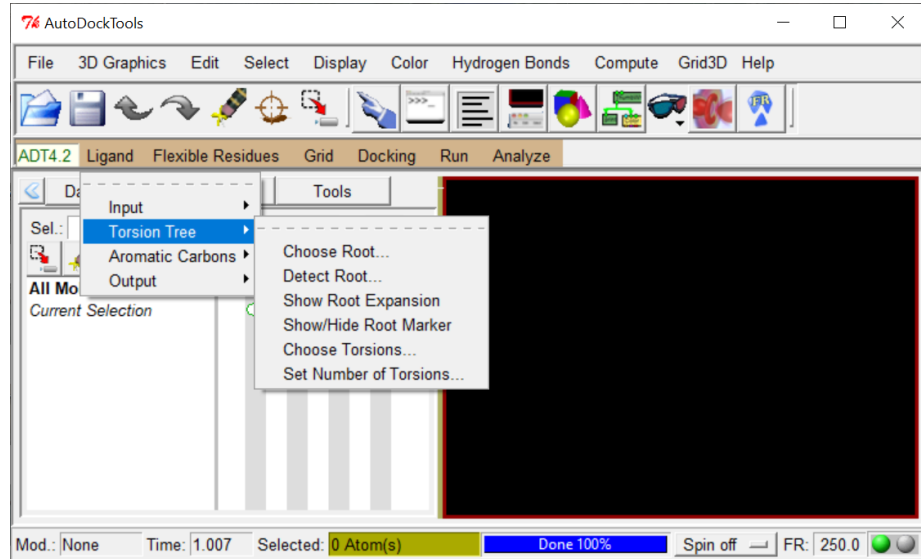
3.5. Moleküler Kenetlenme Çalışmaları

Moleküler kenetlenme, bilgisayar destekli ilaç tasarımında kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem, ligand-protein etkileşimiyle birlikte, hedef protein özgün bölgesinde tercih edilen bir bağlanma konumuna ligandın yerleştirilmesini içermektedir. Esasen kovalent olmayan etkileşimlerle, olası etkinlik gösteren, benzersiz kompleks bir yapı oluşturmayı amaçlamaktadır. Bu yöntemle elde edilen bilgiler ligand reseptör kompleksinin bağlanma enerjilerini, serbest enerjilerini ve stabilitesi gibi parametreleri tahmin etmek amacıyla kullanılmaktadır (Dar ve Mir, 2017).

3.5.1 Kenetlenme dosyalarının hazırlanması

Hedef protein yapısının ve inseksit özelliği bulunan bitki aktiflerinin kenetlenme için uygun hale getirebilmek, Şekil 9' te ekran görüntüsü gösterilen Autodock Tools 1.5.7 programı (Morris ve ark., 2009) kullanılmıştır. Seçilen hedef protein yapısı ve inseksit özelliği olan bitki aktif molekülleri, Autodock Tools 1.5.7 programında aşağıdaki işlemler uygulanarak pdbqt dosyası haline getirilmiştir. Bu işlem aşamalar halinde şu şekildedir:

- 1- Autodock Tools 1.5.7 programı açılır. File > Read Molecule komutu ile istenen proteinin pdb dosyası açılır.
- 2- Edit> Delete Water tıklanır.
- 3- Edit> Hydrogens> Add komutu verilir. Yeni çıkan pencerede All Hydrogens> Metod; noBondOrder> Renumber atoms to include new hydrogens; yes seçenekleri işaretlenerek OK butonu tıklanır.
- 4- Grid> Macromolecule> Choose butonu ile açılan pencerede protein seçilerek select molecule butonuna tıklanır. Ardından çıkan pencerede Tamam tıklanıp dosya pdbqt dosyası olarak kaydedilir. Autodock Tools 1.5.7 programı sağ üst köşedeki çarpı “x” işaretiyle kapatılır.
- 5- Autodock Tools 1.5.7 programı açılıp File> Read molecule komutu ile istenen bitki aktif molekülünün pdb dosyası açılır.
- 6- Ligand> Input> Choose butonu ile açılan pencerede select molecule for Autodock4 butonuna tıklanır. Ardından çıkan pencerede Tamam tıklanıp dosya pdbqt dosyası olarak kaydedilir.
- 7- Ligand> Torsion Tree> Choose Root> Delect Root> Show Root Expansion> Show/Hide Root Marker> Choose Torsions> Set Number of Torsions> Output> Save as PDBQT tıklanarak .pdbqt dosyası kaydedilir.



Şekil 9: AutoDockTools Programı ekran görüntüsü

3.5.2. Komut istemi ile afinite değerlerinin bulunması

Windows işletim sistemindeki komut İstemi ile Autodock Vina (Trott ve ark., 2010) programı çalıştırılıp afinite değerlerinin bulunduğu metin belgesi log dosyası olarak elde edilmiştir. Bunun için protein ve ligandların pdb, pdbqt, config dosyaları kullanılmıştır. Her bitki aktif molekül için ayrı bir dosya oluşturup komut istemi çalıştırılmıştır. Çalışılan bitki aktif moleküllerinin afiniteleri kaydedilerek inhibisyon sabiti (K_i) bulunmuştur.

3.6. Protein-Ligand Etkileşim Haritalarının Görüntülenmesi

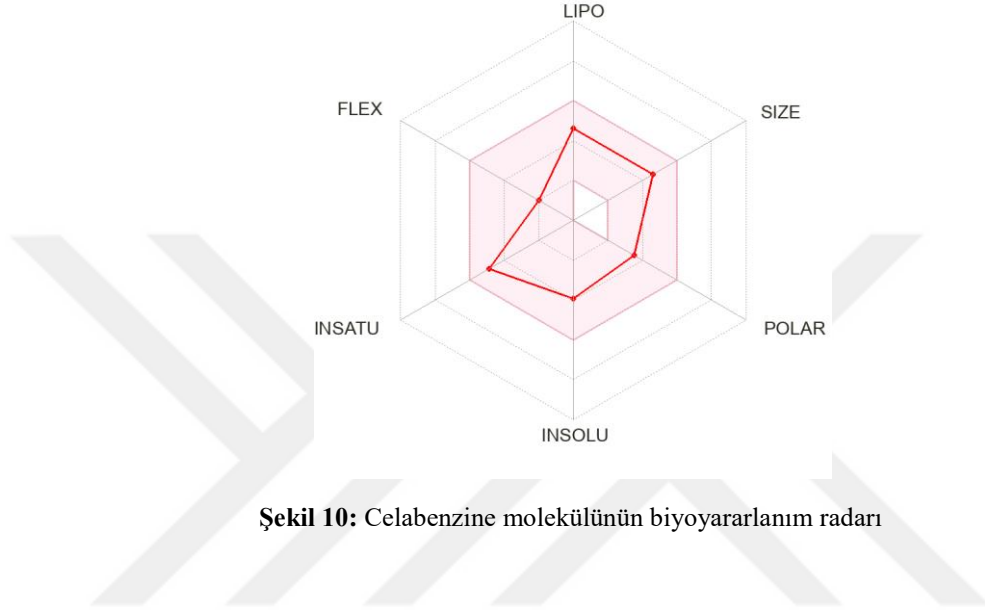
Bitki aktif moleküllerin Autodock Vina (Trott, 2010) programı çalıştırılarak elde edilen out.pdqt dosyaları, BIOVIA Discovery Studio Visualizer (Dassault Systèmes BIOVIA, 2021) programı kullanılarak proteinin temiz yapısıyla etkileşimi sağlanmıştır. Ligandın protein yapısında istenilen bölgeye yerleştiği gözlemlenerek 2 boyutlu etkileşim haritası çıkarılmıştır. Etkileşim haritası ile ligandın proteinin hedef bölgesindeki aminoasitlerle yaptığı bağ türleri ve bağlanma mesafesi tespit edilmiştir. Elde edilen veriler analiz edilerek Tablo 2' de gösterilmiştir.

3.7. Bitki Aktif Moleküllerinin İlaç Olma Olasılığının Değerlendirilmesi

Bitki aktif moleküllerin, biyoaktiflik ve ADME (emilim,dağılım, metabolizma ve atılım) özelliklerini tahmin etmek, Lipsinkinin 5 kuralına göre (Lipsinki ve ark., 2001) ilaç olma olasılıklarını değerlendirmek amacıyla SwissADME veri tabanı (<http://www.swissadme.ch/>) kullanılmıştır. SwissADME veri tabanında bitki aktif moleküllerin kononik SMILES formları kullanılarak, çalışılan moleküllerin fizikokimyasal özellikleri (LIPO: lipofilik, SIZE: boyut, POLAR: polarite, INSOLU: çözünürlük, FLEX: esneklik, INSATU: doğunluk) hakkında bilgi veren Şekil 10' da gösterilen biyoyararlanım radarı elde edilmiştir. Biyoyararlanım radarının merkezinde bulunan pembe renkli alan fizikokimyasal özelliklerin uygun değer aralığı Tablo 1' de gösterildiği gibidir (Daina ve ark., 2017).

Tablo 1: Fizikokimyasal özelliklerin olması gereken değer aralığı

Fizikokimyasal Özellik	Uygun Değer Aralığı
Lipofilik	$-0,7 < XLOGP3 < 0,5$
Boyut	$150g/mol < MV < 500g/mol$
Polarite	$20\text{\AA}^2 < TPSA < 130\text{\AA}^2$
Çözünürlük	$-6 < \text{Log S (ESOL)} < 0$
Esneklik	$0,25 < \text{Csp3 Fraksiyonu} < 1$
Doygunluk	$0 < \text{Dönebilen Bağların Sayısı} < 9$



Şekil 10: Celabenzine molekülünün biyoyararlanım radarı

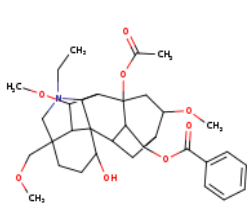
4. BULGULAR

4.1. Bitki Aktiflerinin 2 Boyutlu Yapıları ve SwissADME haritaları

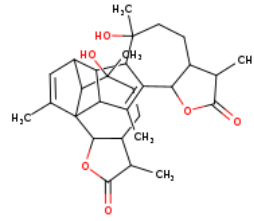
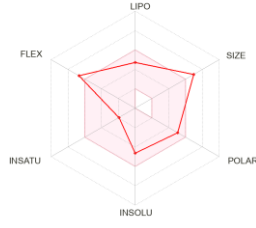
Dr. Duke veri tabanında insektisit olarak tanımlanan 97 molekül ile elma içkurdu ile mücadelede kullanılan 5 referans molekülün PubChem veri tabanındaki kanonik SMILES formları kopyalanarak SwissADME veri tabanında kullanılmıştır. SwissADME veri tabanından elde edilen moleküllerin 2 boyutlu yapıları ve SwissADME haritaları Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 2: Moleküllerin 2 boyutlu yapıları ve SwissADME haritaları

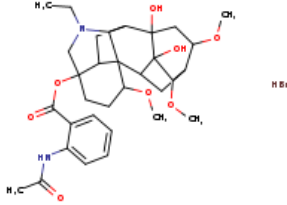
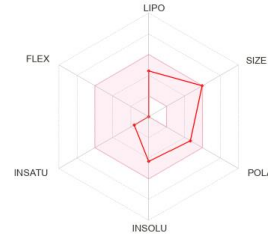
2 boyutlu görüntü	SwissADME Haritaları	2 boyutlu görüntü	SwissADME Haritaları
 <chem>CC1(C)C(C#N)OC(=O)C1=C(Br)C(Br)C1=CC=C(Oc2ccccc2)C1</chem>	 LIPO: 4.5 SIZE: 4.5 POLAR: 4.5 INSOLU: 4.5 INSATU: 4.5 FLEX: 4.5	 <chem>CC(C)C(C#N)OC(=O)C1=CC=C(Oc2ccccc2)C1=C(Cl)C(Cl)C1=CC=C(Cl)C1</chem>	 LIPO: 4.5 SIZE: 4.5 POLAR: 4.5 INSOLU: 4.5 INSATU: 4.5 FLEX: 4.5
 <chem>CC1(C)C(C#N)OC(=O)C1=C(F)C(F)C1=CC=C(Oc2ccccc2)C1</chem>	 LIPO: 4.5 SIZE: 4.5 POLAR: 4.5 INSOLU: 4.5 INSATU: 4.5 FLEX: 4.5	 <chem>CC1(C)C(C#N)OC(=O)C1=C(Cl)C(Cl)C1=CC=C(Oc2ccccc2)C1</chem>	 LIPO: 4.5 SIZE: 4.5 POLAR: 4.5 INSOLU: 4.5 INSATU: 4.5 FLEX: 4.5
 <chem>CC1(C)C(C#N)OC(=O)C1=C(Cl)C(Cl)C1=CC=C(Oc2ccccc2)C1</chem>	 LIPO: 4.5 SIZE: 4.5 POLAR: 4.5 INSOLU: 4.5 INSATU: 4.5 FLEX: 4.5	 <chem>O=C1C=C(O)C(=O)C2=C(O)C(O)C(O)C(O)C2=C(O)C(O)C(O)C(O)C1</chem>	 LIPO: 4.5 SIZE: 4.5 POLAR: 4.5 INSOLU: 4.5 INSATU: 4.5 FLEX: 4.5



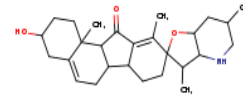
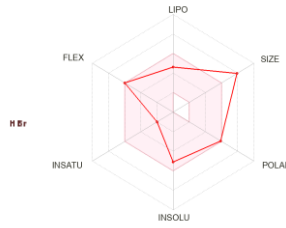
L-2 (Naopelline)



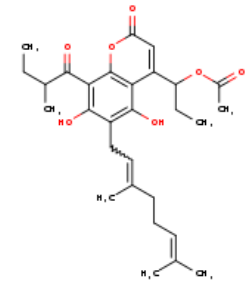
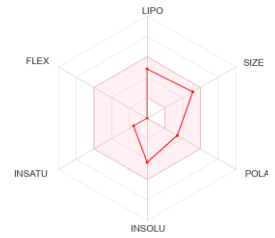
L-3 (Absinthin)



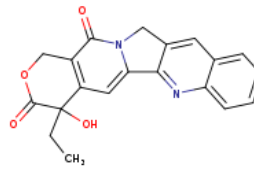
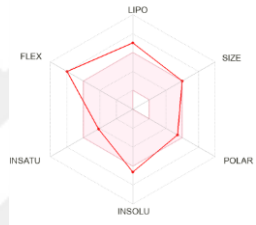
L-4 (Lappaconitine)



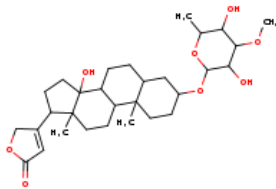
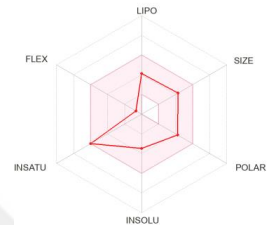
L-5 (Jervine)



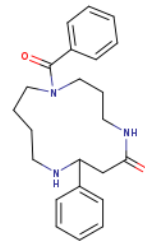
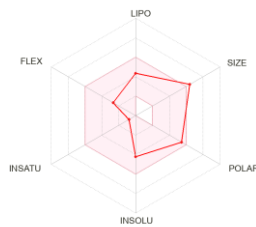
L-6 (Surangin-B)



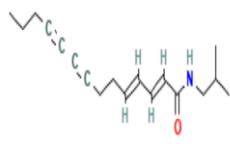
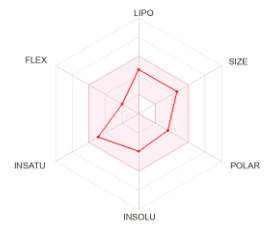
L-7 (Camptothecin)



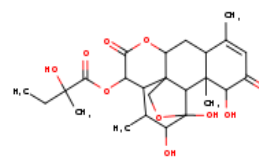
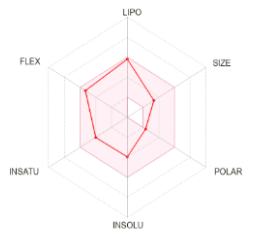
L-8 (Neriifolin)



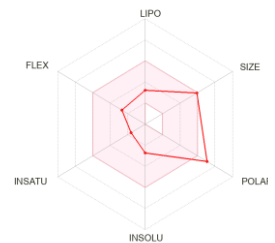
L-9 (Celabenzine)

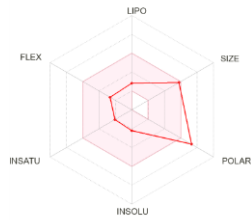
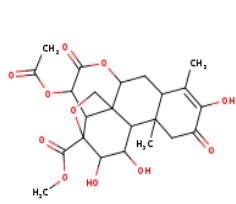


L-10 (Anacyclin)

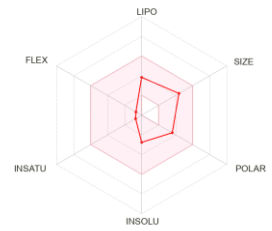
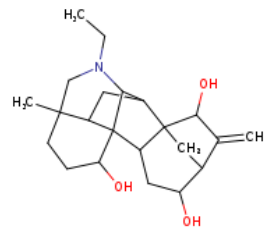


L-11 (Glaucarubinone)

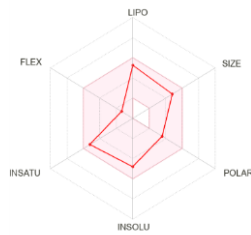
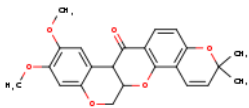




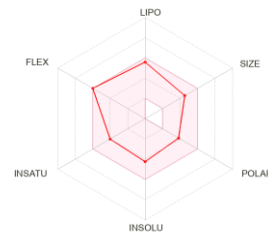
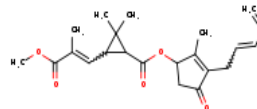
L-12 (Bruceine-B)



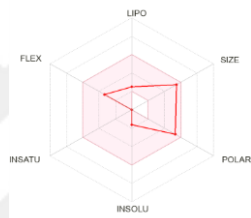
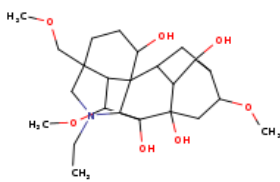
L-13 (Napelline)



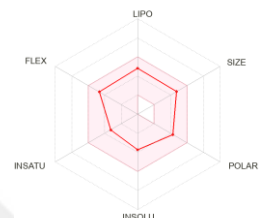
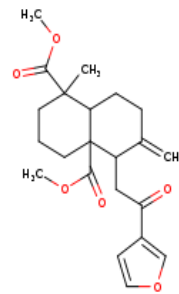
L-14 (Deguelin)



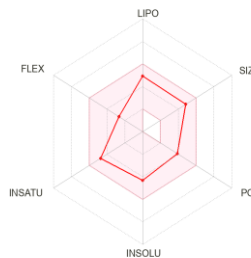
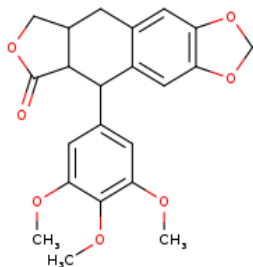
L-15 (Pyrethrin-II)



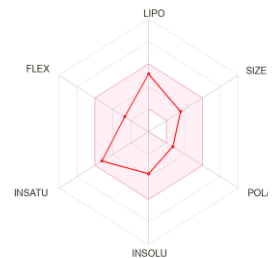
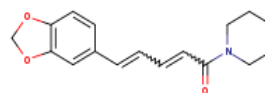
L-16 (Delcosine)



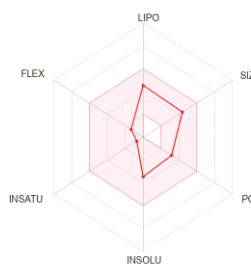
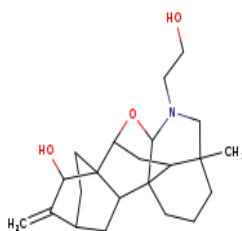
L-17 (Dimethyl-Sciadinonate)



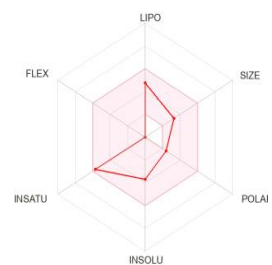
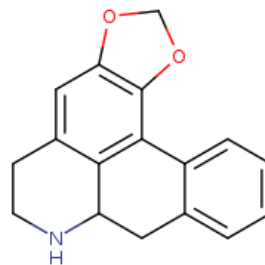
L-18 (Deoxypodophyllotoxin)



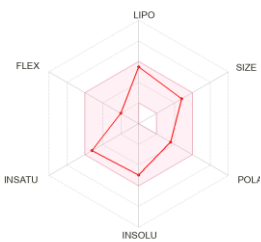
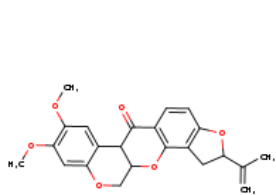
L-19 (Piperine)



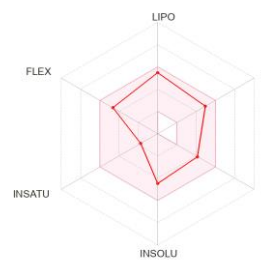
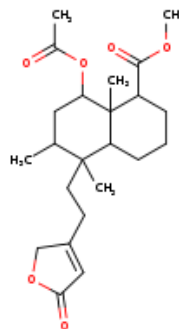
L-20 (Ajaconine)



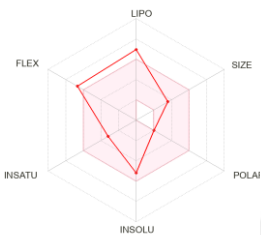
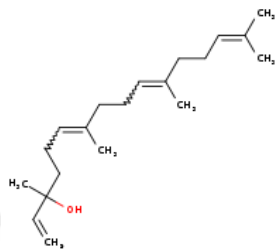
L-21 (Anonaine)



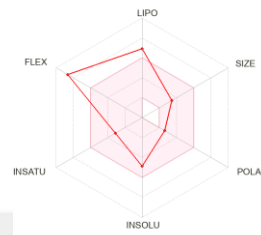
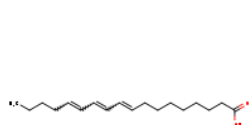
L-22 (Rotenone)



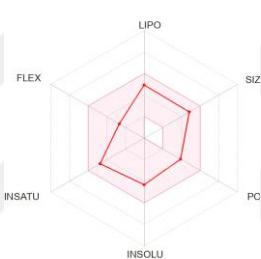
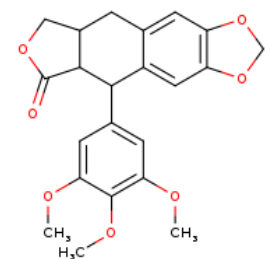
L-23 (Ajugarin IV)



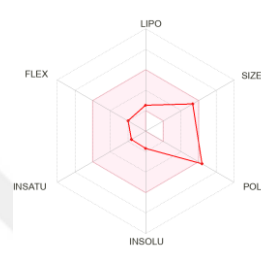
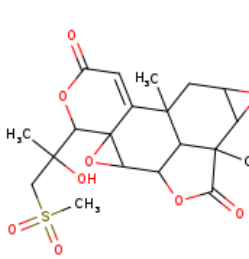
L-24 (Geranyl-Linalool)



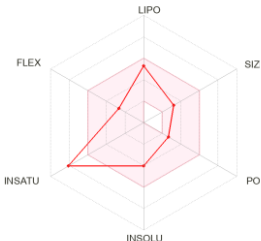
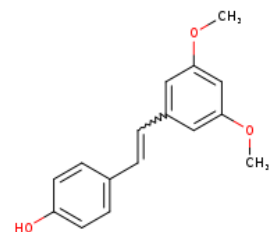
L-25 (Alpha-Eleostearic-Acid)



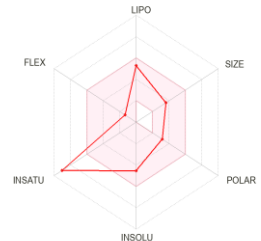
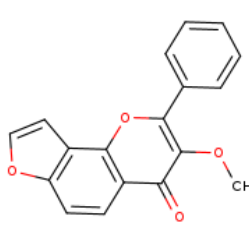
L-26 (Desoxy podophyllotoxin)



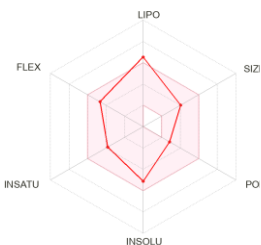
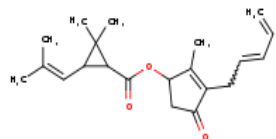
L-27 (Hallactone-B)



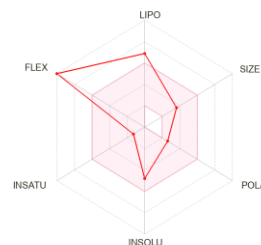
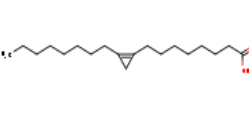
L-28 (Pterostilbene)



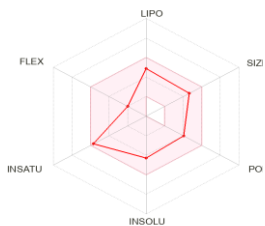
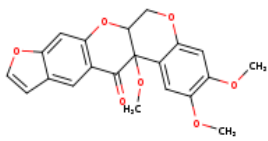
L-29 (Karanjin)



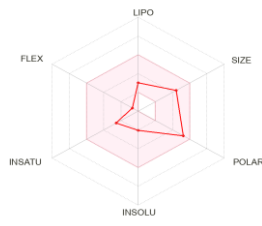
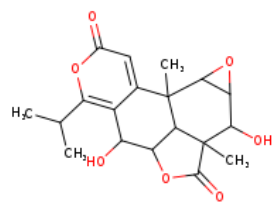
L-30 (Pyrethrin-I)



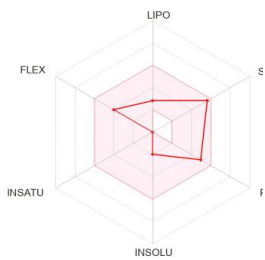
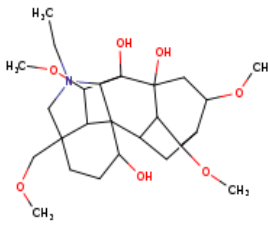
L-31 (Sterculic-Acid)



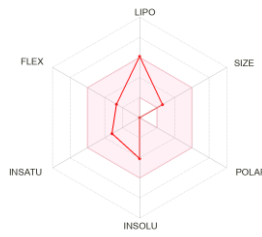
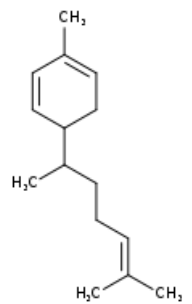
L-32 (Neobanone)



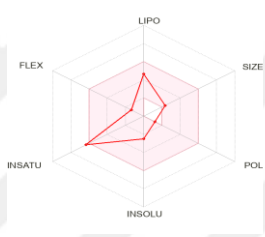
L-33 (Nagilactone-C)



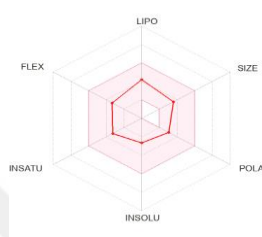
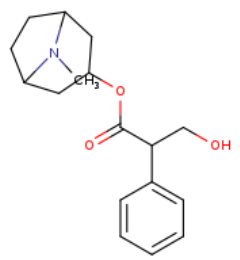
L-34 (Delsoline)



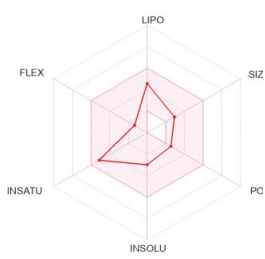
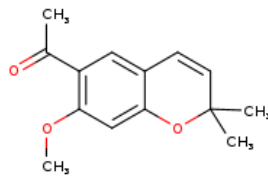
L-35 (Zingiberene)



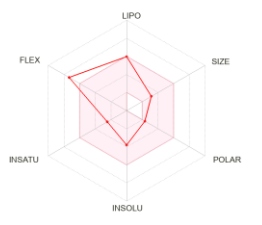
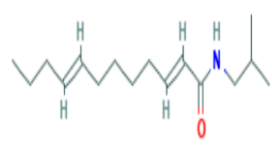
L-36 (Ponticaepoxide)



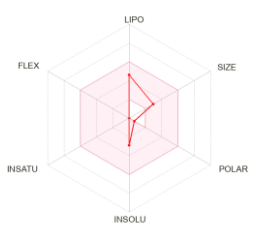
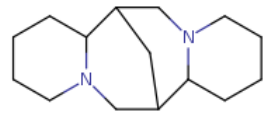
L-37 (Atropine)



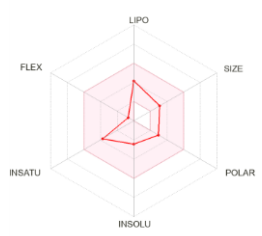
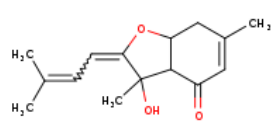
L-38 (Encecalin)



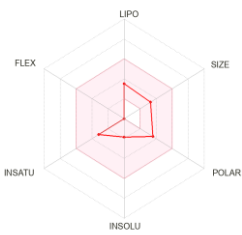
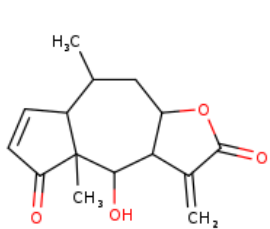
L-39 (Herculin)



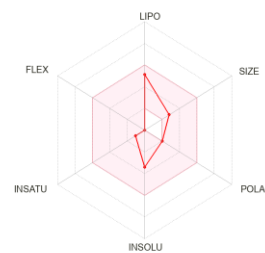
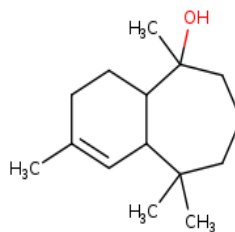
L-40 (Sparteine)



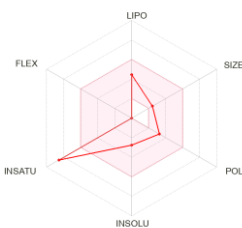
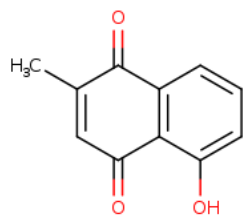
L-41 (Bisabolangelone)



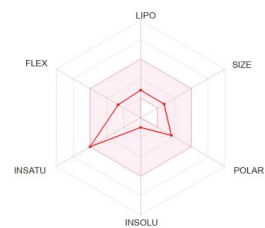
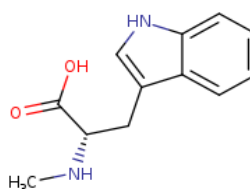
L-42 (Helenalin)



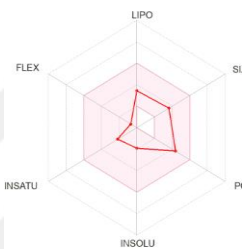
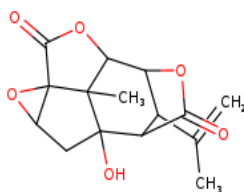
L-43 (Himachalol)



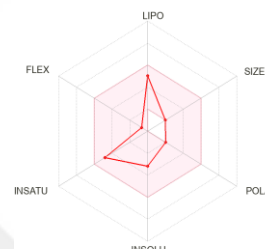
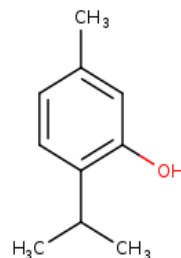
L-44 (Plumbagin)



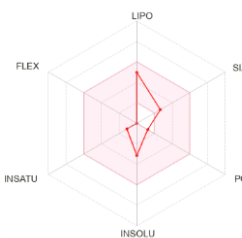
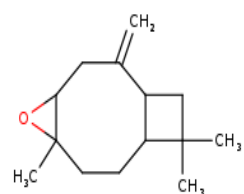
L-45 (Abrine)



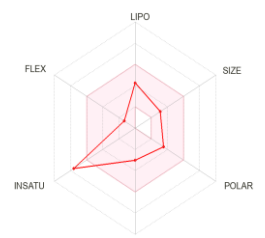
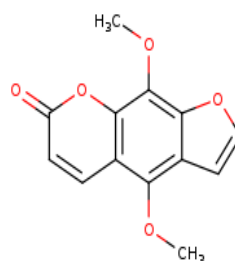
L-46 (Picrotoxinin)



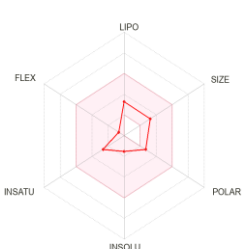
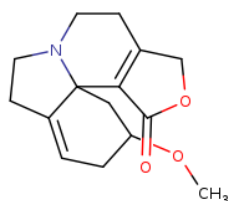
L-47 (Thymol)



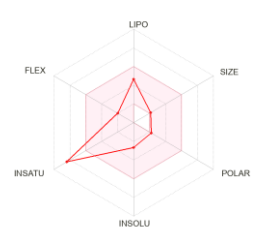
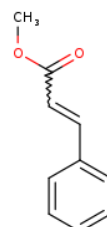
L-48 (Caryophyllene-Oxide)



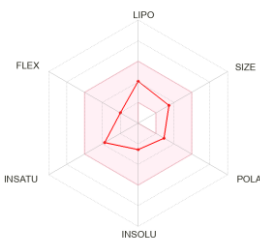
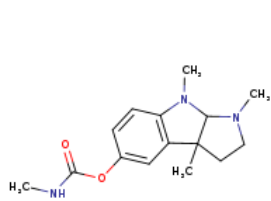
L-49 (Isopimpinellin)



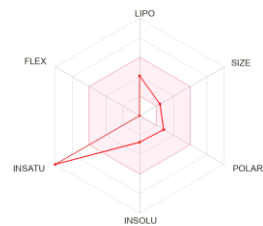
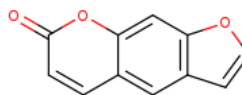
L-50 (Cocculolidine)



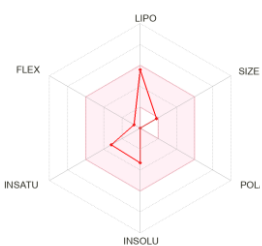
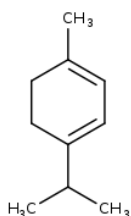
L-51 (Methyl-Cinnamate)



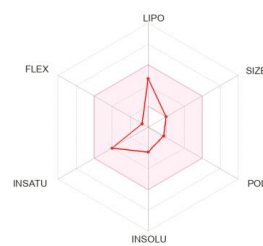
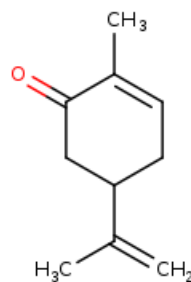
L-52 (Physostigmine)



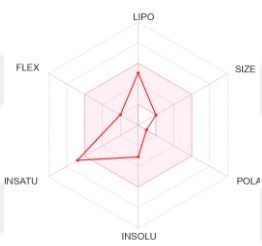
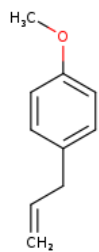
L-53 (Psoralen)



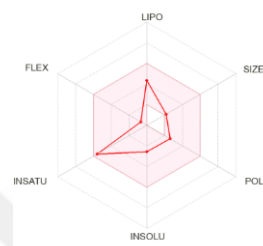
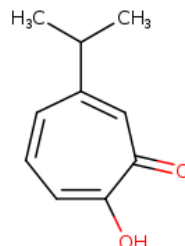
L-54 (Alpha-Terpinene)



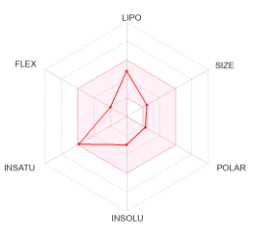
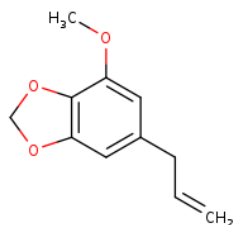
L-55 (Carvone)



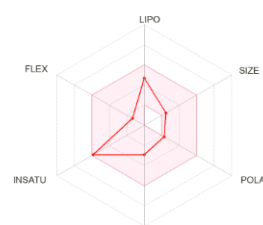
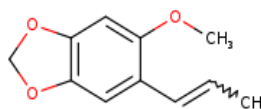
L-56 (Estragole)



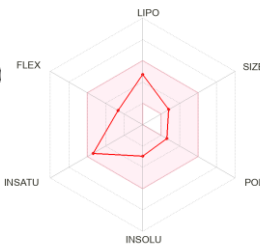
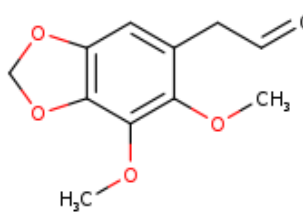
L-57 (Hinokitiol)



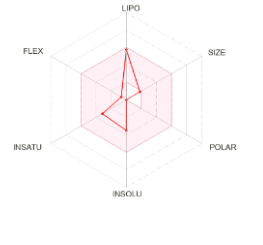
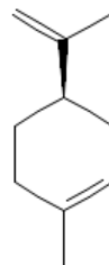
L-58 (Myristicin)



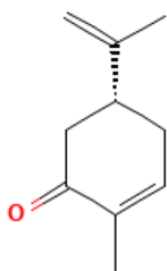
L-59 (Carpacin)



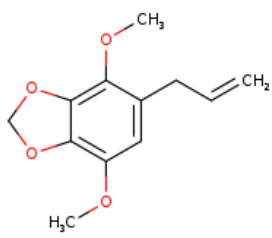
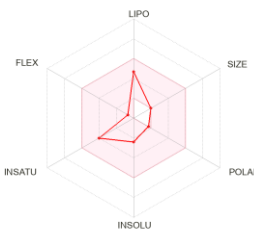
L-60 (Dillapiol)



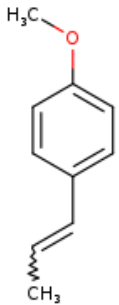
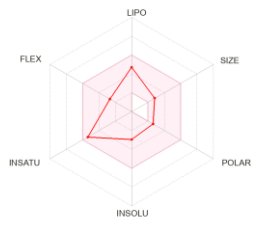
L-61 (D-Limonene)



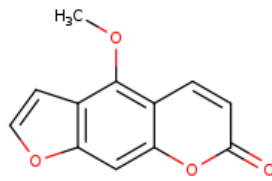
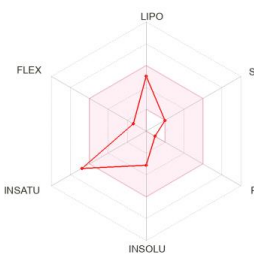
L-62 (L-Carvone)



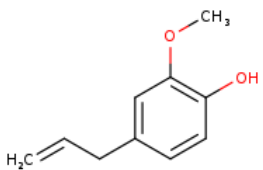
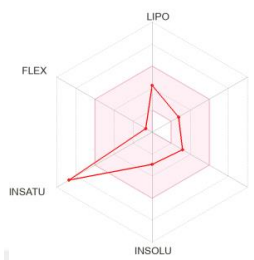
L-63 (Apiole)



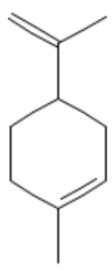
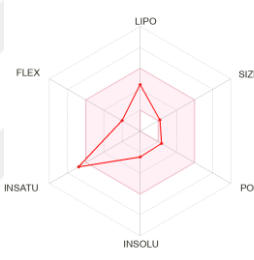
L-64 (Anethole)



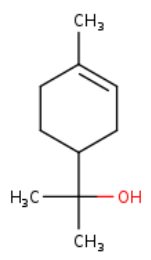
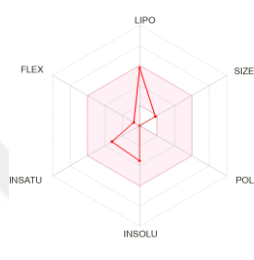
L-65 (Bergapten)



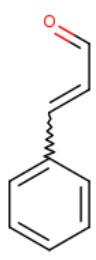
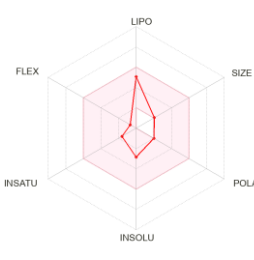
L-66 (Eugenol)



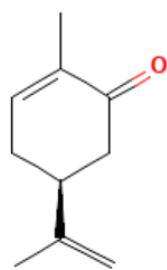
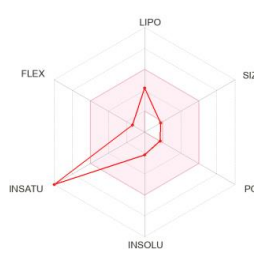
L-67 (Limonene)



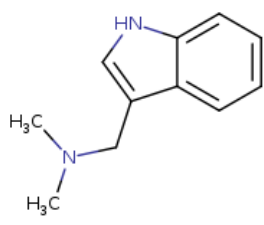
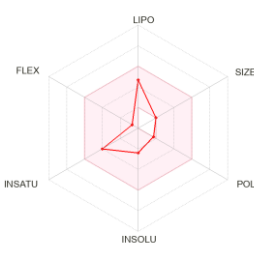
L-68 (Alpha-Terpineol)



L-69 (Cinnamaldehyde)

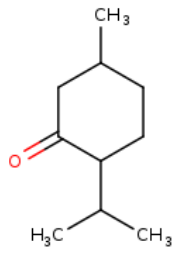


L-70 (D-Carvone)

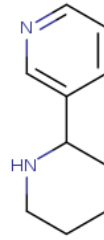
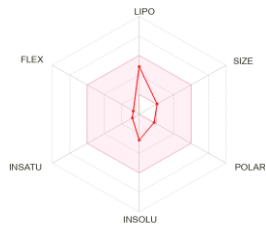


L-71 (Gramine)

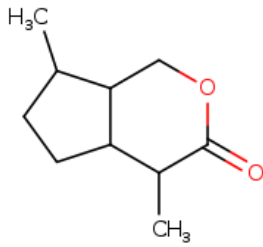
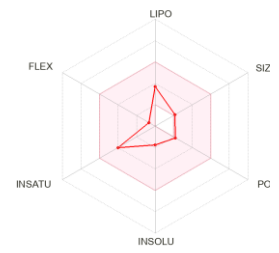




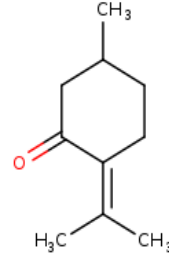
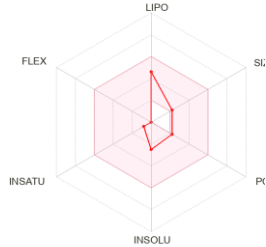
L-72 (Menthone)



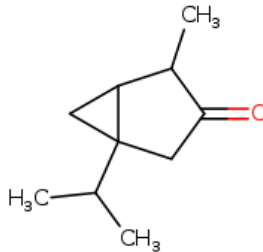
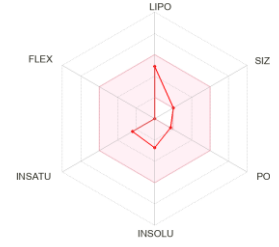
L-73 (Anabesine)



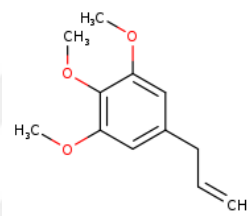
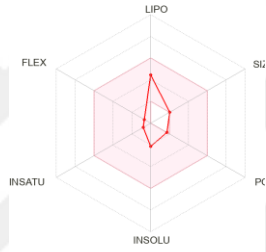
L-74 (Iridomyrmecin)



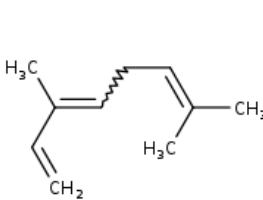
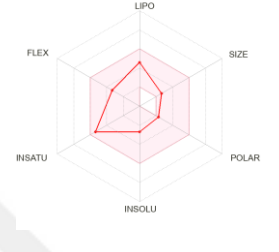
L-75 (Pulegone)



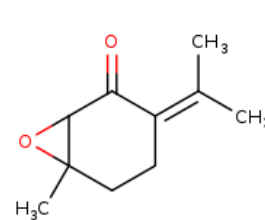
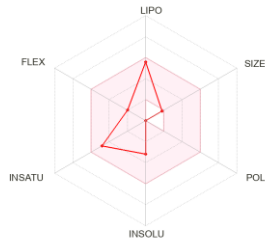
L-76 (Alpha-Thujone)



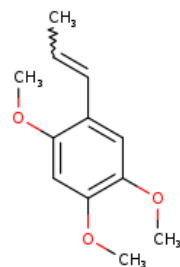
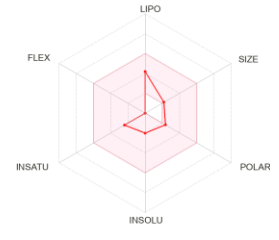
L-77 (Elemicin)



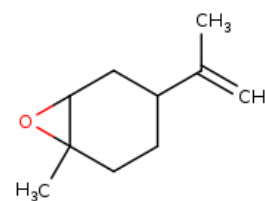
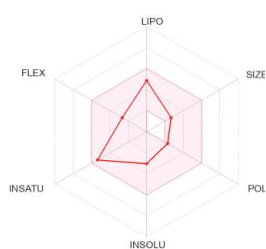
L-78 (Ocimene)



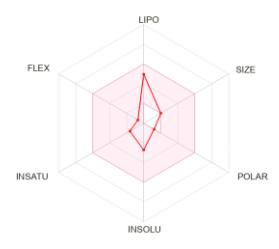
L-79 (Piperitenone-Oxide)

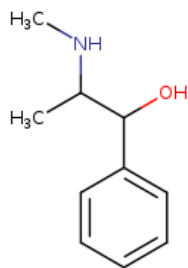


L-80 (Beta-Asarone)

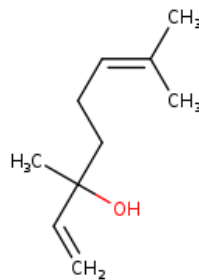
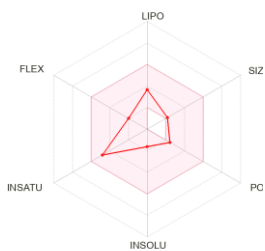


L-81 (Limonene-Oxide)

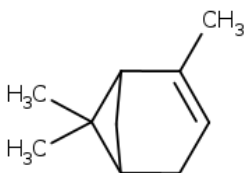
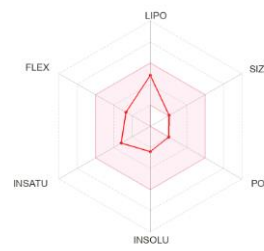




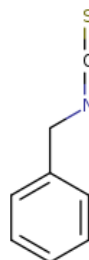
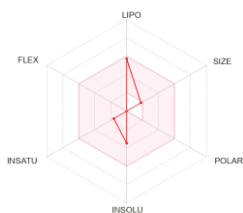
L-82 (Ephedrine)



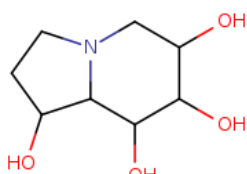
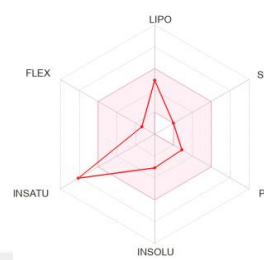
L-83 (Linalool)



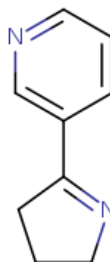
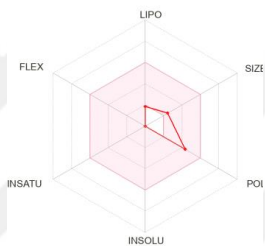
L-84 (Alpha-Pinene)



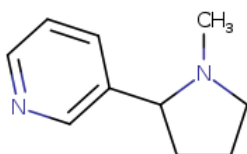
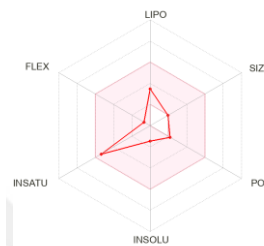
L-85 (Benzyl-Isothiocyanate)



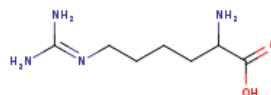
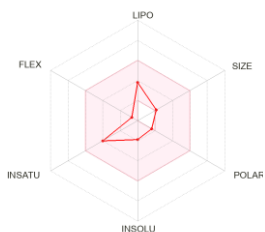
L-86 (Castanospermine)



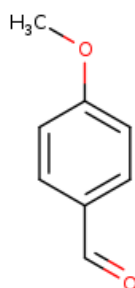
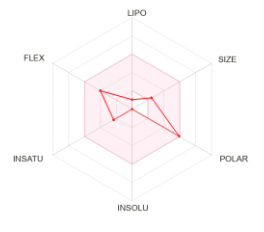
L-87 (Myosmine)



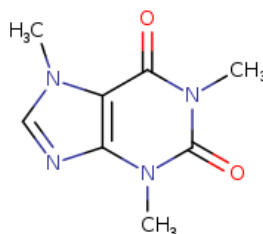
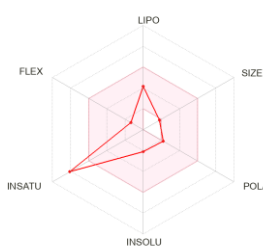
L-88 (Nicotine)



L-89 (L-Homoarginine)

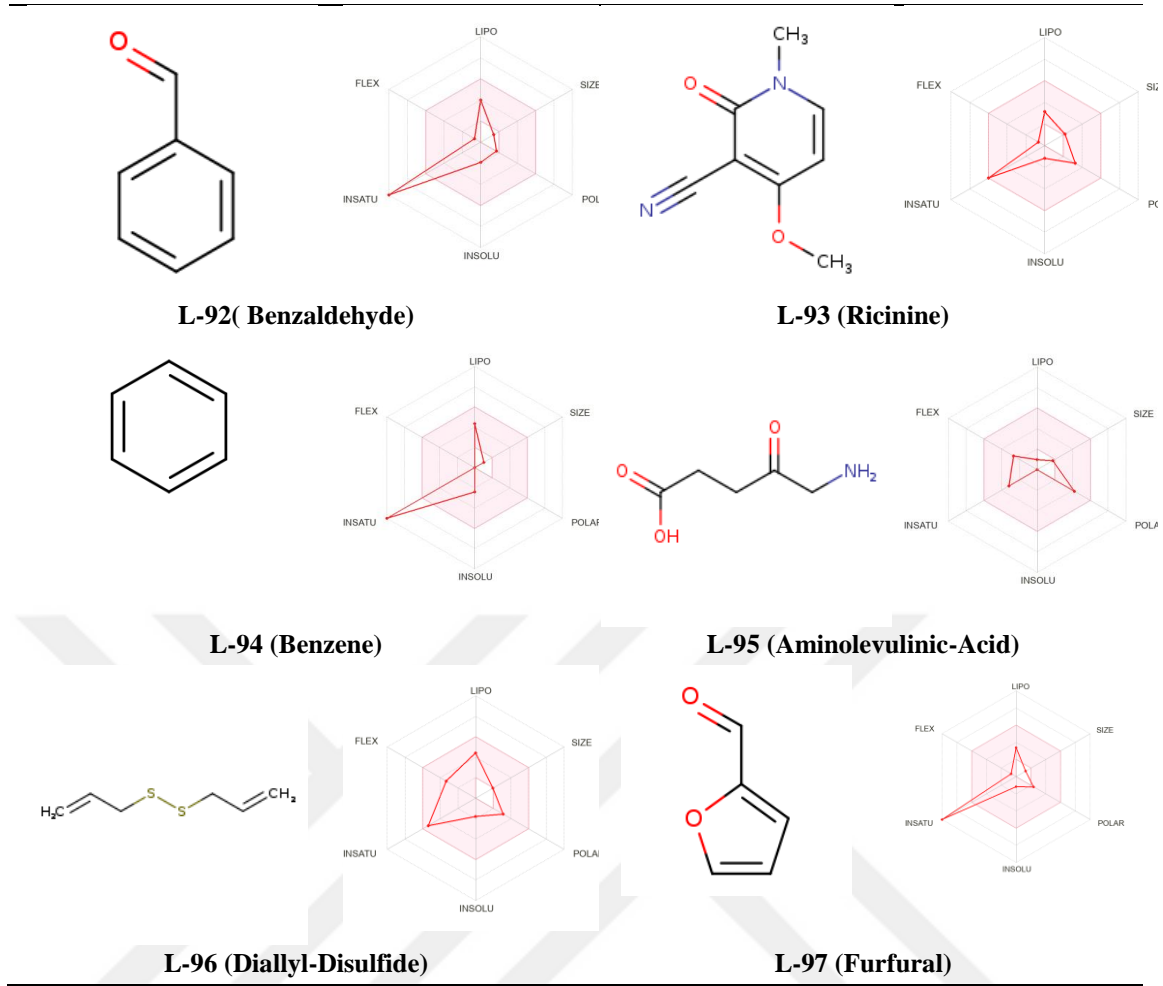


L-90 (P-Anisaldehyde)



L-91 (Caffeine)





4.2. Bitki Aktiflerinin Fizikokimyasal Parametre Verileri

Spartan 14.V1.14 programı kullanılarak, çalışılan ticari insektisit ve bitki aktif moleküllerin lipofilisite/ Log P, polarize edilebilirlik (α), alan (A , Å²), hacim (V , Å³), ağırlık (M_a , amu), dipol moment (μ , debye), enerji (kkal.mol^{-1}), E_{HOMO} (eV) ve E_{LUMO} (eV) değerleri hesaplamaları gerçekleştirilmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 3' te verilmiştir.

Tablo 3: Ticari insektisitler (Tİ) ve ilaç adayı bitki aktif moleküllerinin fizikokimyasal parametreleri

Ligand	A	V	M_a	Enerji	E _{HOMO}	E _{LUMO}	α	μ	Log P
Ticari Insektisitler									
Tİ-1 (Deltamethrin)	427.84	412.67	505.206	-25.6	-9.27	-0.84	72.86	6.05	3.81
Tİ-2 (Esfenvalerate)	439.88	429.72	419.908	-128.65	-9.25	-0.45	74.16	4.51	2.69
Tİ-3 (Lambda-Cyhalothrin)	435.95	421.55	449.856	-761.95	-9.33	-0.67	73.53	3.02	3.13
Tİ-4 (Cypermethrin)	421.35	403.35	416.304	-121.46	-9.2	-0.44	72.03	3.35	3.14
Tİ-5 (Alpha-Cypermethrin)	408.74	402.1	416.304	-110.62	-9.26	-0.53	71.93	4.95	3.14
Bitki Aktif Molekülleri									
L-1 (Hypericin)	405.76	442.05	504.45	-140.79	-8.51	-2.37	75.78	3.27	-5.74
L-2 (Naopelline)	565.77	587.31	583.722	-413.67	-8.56	-0.62	87.14	4.75	0.81
L-3 (Absinthin)	480.52	503.04	496.644	-163.53	-9.25	0.61	79.86	7.21	2.32
L-4 (Lappaconitine)	558.75	578.92	584.71	-446.91	-8.55	-0.63	86.47	5.71	-1.52

L-5 (Jervine)	450.27	455.8	425.613	-639.78	-9.22	0	76.17	4.28	3.06
L-6 (Surangin-B)	531.28	526.85	498.616	-338.76	-9.31	-1	82.15	4.63	2.69
L-7 (Camptothecin)	341.05	336.27	348.358	-393.65	-9.31	-1.63	66.84	7.89	-0.77
L-8 (Neriifolin)	533.75	544.37	534.9	-681.16	-9.91	-0.27	83.26	6.56	2.76
L-9 (Celabenzine)	424.23	415.51	379.504	-224.05	-9.44	-0.15	72.89	2.39	0.89
L-10 (Anacyclin)	384.29	337.2	271.404	173.61	-9.44	-0.41	66.6	3.96	4.45
L-11 (Glaucarubinone)	439.61	462.8	494.537	-878.22	-10.12	-0.8	76.72	3.39	1
L-12 (Bruceine-B)	421.11	433.4	480.466	-928.61	-9.22	-0.46	74.47	6.63	-1.7
L-13 (Napelline)	361.82	373.97	359.51	-619.6	-8.64	0.87	69.47	4.27	1.23
L-14 (Deguelin)	396.83	389.86	394.423	-765.78	-8.17	-0.46	71.18	1.68	-2.58
L-15 (Pyrethrin-II)	439.94	408.3	372.461	-723.03	-9.34	-3	72.39	39	3.75
L-16 (Delcosine)	427.79	446.91	453.576	-366.54	-8.71	1.66	75.19	1.97	-1.54
L-17 (Dimethyl- Sciadinonate)	398.24	398.29	388.46	-988.73	-9.81	-0.35	71.45	1.05	3.41
L-18 (Deoxypodophyllotoxin)	389.15	386.01	398.411	-915.5	-8.65	-0.24	70.7	2.87	-3
L-19 (Piperine)	326.27	304.23	285.343	-281.53	-8.72	-0.76	64.17	4.21	0.46
L-20 (Ajaconine)	359.56	373.65	359.51	-621.17	-8.85	0.87	69.39	2.21	2.64
L-21 (Anonaine)	269.55	268.43	265.312	-116.33	-8.6	-0.49	61.23	1.11	-1.24
L-22 (Rotenone)	400.07	391.36	394.423	-718.62	-8.19	-0.56	71.32	1.51	-2.51
L-23 (Ajugarin IV)	426.77	425.05	406.519	-239.67	-10.65	-0.5	73.46	5.51	3.74
L-24 (Geranyl-Linalool)	406.84	370.96	290.491	-267.63	-8.93	1	69.13	2.04	5.6
L-25 (Alpha-Eleostearic- Acid)	374.05	341.54	278.436	-469.18	-8.56	-0.02	67.05	2.07	5.65
L-26 (Desoxypodophyllotoxin)	389.03	386.28	398.411	-919.66	-8.74	-0.23	70.7	6.65	-3
L-27 (Hallactone-B)	382.35	388.2	440.469	-1306.5	-10.75	-1.21	70.62	6.76	-1.07
L-28 (Pterostilbene)	301.05	278.06	256.301	-290.84	-8.7	-0.35	61.96	1.81	-0.41
L-29 (Karanjin)	298.57	290.35	292.29	-233.49	-8.96	-1.01	63.05	3.25	-1.28
L-30 (Pyrethrin-I)	409.4	378.34	328.452	-401.19	-9.31	-0.39	69.96	4.88	4.42
L-31 (Sterculic-Acid)	403.88	363.52	294.479	-470.17	-9.12	-0.54	68.59	2.1	5.72
L-32 (Neobanone)	368.25	363.96	382.368	-784.62	-8.58	-0.8	69.06	2.99	-3.49
L-33 (Nagilactone-C)	333.15	339.36	362.378	-079.04	-9.88	-0.94	66.8	5.99	-0.33
L-34 (Delsoline)	447.17	466.86	467.603	-338.84	-8.64	1.89	76.77	2.11	-1.18
L-35 (Zingiberene)	283.49	263.14	204.357	-43.15	-8.54	0.74	60.53	0.85	4.64
L-36 (Ponticaepoxide)	258.28	223.58	182.222	703.98	-9.23	-0.65	57.49	3.04	2.36
L-37 (Atropine)	329.47	310.39	289.375	-518	-9.02	-0.03	64.43	3.32	1.08
L-38 (Enecalinal)	266.49	248.55	232.279	-445.49	-8.73	-0.21	59.53	5.35	0.21
L-39 (Herculin)	357.44	316.27	251.414	-301.42	-9.46	0.3	64.73	3.67	4.75
L-40 (Sparteine)	269.89	266.9	234.387	-74.06	-7.78	3.07	60.47	1.62	1.87
L-41 (Bisabolangelone)	291.69	270.89	248.322	-496.02	-8.17	-0.31	61.49	5.42	1.42
L-42 (Helenalin)	269.2	264.67	262.305	-598.23	-10.29	-0.61	60.56	4.26	2
L-43 (Himachalol)	263.15	262.27	222.372	-355.79	-9.06	1.58	60.14	2.35	3.63
L-44 (Plumbagin)	197.32	184.89	188.182	-334.66	-9.63	-1.93	54.55	1.46	0.75
L-45 (Abrine)	253.32	228.19	218.256	-229.28	-8.47	0	57.89	2.81	-0.9
L-46 (Picrotoxinin)	264.38	267.75	292.287	-832.75	-10.49	-0.09	60.65	7.27	-0.31
L-47 (Thymol)	200.62	179.29	150.221	-208.32	-8.74	0.37	53.77	1.51	1.56
L-48 (Caryophyllene-Oxide)	266.68	261.21	220.356	-156.99	-9.66	1.17	60.01	2.97	3.29
L-49 (Isopimpinellin)	245.92	233.46	246.218	-515.5	-8.31	-1.04	58.59	8.21	-2.63
L-50 (Cocculolidine)	273.99	267.81	261.321	-428.5	-9.08	-0.44	61.06	4.62	-0.13
L-51 (Methyl-Cinnamate)	204.34	180.61	162.188	-203.78	-9.65	-0.79	53.94	2.12	1.57
L-52 (Physostigmine)	319.01	295.08	275.352	-228.32	-7.59	0.48	63.41	2.77	0.06
L-53 (Psoralen)	191.49	179.53	186.166	-229.98	-9.3	-1.33	54.06	5.92	-0.67
L-54 (Alpha-Terpinene)	194.04	176.62	136.238	-44.23	-8.32	0.83	53.54	1.2	2.96
L-55 (Carvone)	199.36	179.17	150.221	-147.19	-9.89	-0.08	53.6	3.87	2.41
L-56 (Estragole)	200.44	177.83	148.205	-32.71	-8.64	0.27	53.7	1.39	1.31
L-57 (Hinokitiol)	198.67	180.97	164.204	-232.61	-9.12	-0.94	54.12	4.58	1.67
L-58 (Myristicin)	224.33	203.19	192.214	-296.67	-8.65	0.08	55.8	1.23	-0.61
L-59 (Carpacin)	223.89	202.97	192.214	-313.54	-8.12	-0.18	55.96	1.38	-0.66
L-60 (Dillapiol)	251.24	230.22	222.24	-432.15	-8.54	-0.05	58.05	2.53	-1.58
L-61 (D-Limonene)	197.15	176.7	136.238	-29.28	-9.09	1.42	53.23	0.94	3.01
L-62 (L-Carvone)	199.46	179.17	150.221	-147.19	-9.89	-0.08	53.6	3.87	2.41
L-63 (Apiole)	251.99	230.25	222.24	-437.29	-8.28	-0.07	58.11	2.72	-1.58
L-64 (Anethole)	199.84	177.54	148.205	-52.61	-8.41	0.27	53.73	1.69	1.26
L-65 (Bergapten)	217.76	206.32	216.192	-407.11	-9.09	-1.05	56.21	8	-1.65
L-66 (Eugenol)	208.57	185.06	164.204	-207.47	-8.5	0.15	54.34	2.95	0.23
L-67 (Limonene)	196.56	176.55	136.238	-27.84	-9.11	1.44	53.21	0.88	3.01
L-68 (Alpha-Terpineol)	207.85	188.12	154.253	-318.67	-9.14	1.56	54.12	1.63	2.1
L-69 (Cinnamaldehyde)	172.86	152.93	132.162	42.78	-9.64	-0.89	51.72	4.07	1.04
L-70 (D-Carvone)	199.89	179.32	-116.09	-148.68	-9.86	-0.08	53.62	3.61	2.41
L-71 (Gramine)	222.32	201.64	174.247	164.6	-25.89	-8.29	55.74	0.15	-0.23
L-72 (Menthone)	206.7	187.43	154.253	-337.9	-9.72	0.83	54.09	3.49	3.07

L-73 (Anabasine)	203.62	185.5	162.236	99	-9.09	-0.07	54.29	2.57	0.7
L-74 (Iridomyrmecin)	201.15	185.45	168.236	-475.72	-10.32	0.98	53.76	5.17	2.06
L-75 (Pulegone)	201.01	182.41	152.237	-266.37	-9.5	0.43	53.83	3.6	2.68
L-76 (Alpha-Thujone)	202.45	181.99	152.237	-214.22	-9.92	0.73	53.63	3.17	2.54
L-77 (Elemicin)	252.55	231.69	208.257	-340.24	-8.72	0.18	58.07	2.61	-0.64
L-78 (Ocimene)	211.34	184.83	136.238	47.16	-8.88	0.52	54.15	0.87	3.28
L-79 (Piperitenone-Oxide)	201.38	183.95	166.22	-260.94	-9.68	-0.12	54.04	4.89	1.46
L-80 (Beta-Asarone)	253.83	231.57	208.257	-360.21	-8.15	0.17	58.19	1.34	-0.69
L-81 (Limonene-Oxide)	202.06	182.63	152.237	-129.57	-9.77	1.25	53.6	1.7	1.83
L-82 (Ephedrine)	215.7	193.05	165.236	-126.96	-9.13	0.37	54.79	3.22	0.58
L-83 (Linalool)	225.2	196.96	154.253	-227.13	-9.09	0.98	54.98	2.07	2.55
L-84 (Alpha-Pinene)	184.58	170.76	136.238	5.47	-8.96	1.53	52.76	0.49	2.9
L-85 (Benzyl-Isothiocyanate)	179.95	156.82	149.217	251.44	-8.93	-0.53	52.11	4.64	1.47
L-86 (Castanospermine)	205.44	182.86	189.211	-786.84	-9.35	1.62	53.63	2.77	-2.13
L-87 (Myosmine)	180.78	163.31	146.193	193.34	-9.75	-0.61	52.47	1.77	1.09
L-88 (Nicotine)	207.52	188.1	162.236	116.03	-8.85	0.06	54.53	3.44	0.66
L-89 (L-Homoarginine)	226.32	193.7	188.231	-367.18	-9.16	0.93	54.71	5.37	-1.3
L-90 (P-Anisaldehyde)	168.14	147.84	136.15	-191.79	-9.31	-0.55	51.3	3.74	-0.45
L-91 (Caffeine)	210.85	189.05	194.194	-201.75	-9.14	-0.56	54.69	3.88	-1.12
L-92 (Benzaldehyde)	138.04	120.42	106.124	-12.47	-10.07	-0.73	48.94	3.37	0.53
L-93 (Ricinine)	189.32	167.41	164.164	-105.69	-9.55	-0.94	52.92	9.91	-0.9
L-94 (Benzene)	115.25	99.41	78.114	101.15	-9.64	0.38	47.08	0	1.55
L-95 (Aminolevulinic-Acid)	162.04	130.69	131.131	-578.43	-9.68	0.1	49.67	2.97	-1.21
L-96 (Diallyl-Disulfide)	185.3	155.76	146.278	99.82	-8.96	-0.96	52.12	1.84	2.95
L-97 (Furfural)	119.92	99.46	96.085	-137.75	-10	-0.82	47.28	3.19	-0.7

Çalışılan ligandların bağlanma afiniteleri kaydedilerek inhibisyon sabiti (K_i) bulunmuş olup Spartan 14.V1.14 programında hesaplanan E_{HOMO} ve E_{LUMO} değerleri ile sertlik (η), yumuşaklık (S), elektronegatiflik (χ) ve elektrofilik indeks (ω) parametreleri sırasıyla aşağıda Tablo 4’ te verilmiştir.

Tablo 4: Ticari insektisitler (Tİ) ve ilaç adayı bitki aktif moleküllerinin diğer fizikokimyasal parametreleri

Ligand	BE (kcal.mol ⁻¹)	K_i	η	S	ω	χ
Ticari İsektisitler						
Tİ-1 (Deltamethrin)	-10.5	2.0×10^{-8}	4.21	0.12	3.03	5.05
Tİ-2 (Esfenvalerate)	-10.4	2.3×10^{-8}	4.40	0.11	2.67	4.85
Tİ-3 (Lambda-Cyhalothrin)	-10.2	3.3×10^{-8}	4.33	0.12	2.89	5.00
Tİ-4 (Cypermethrin)	-10	4.6×10^{-8}	4.38	0.11	2.65	4.82
Tİ-5 (Alpha-Cypermethrin)	-9.7	7.7×10^{-8}	4.37	0.11	2.74	4.89
Bitki Aktif Molekülleri						
L-1 (Hypericin)	-12.9	3.4×10^{-10}	3.07	0.16	4.82	5.44
L-2 (Naopelline)	-11.6	3.1×10^{-9}	3.97	0.13	2.65	4.59
L-3 (Absinthin)	-11.5	3.7×10^{-9}	4.93	0.10	1.89	4.32
L-4 (Lappaconitine)	-11.2	6.1×10^{-9}	3.96	0.13	2.66	4.59
L-5 (Jervine)	-11	8.6×10^{-9}	4.61	0.11	2.31	4.61
L-6 (Surangin-B)	-11	8.6×10^{-9}	4.16	0.12	3.20	5.16
L-7 (Camptothecin)	-10.9	1.0×10^{-8}	3.84	0.13	3.90	5.47
L-8 (Neriifolin)	-10.7	1.4×10^{-8}	4.82	0.10	2.69	5.09
L-9 (Celabenzine)	-10.6	1.6×10^{-8}	4.64	0.11	2.47	4.79
L-10 (Anacyclin)	-10.4	2.3×10^{-8}	4.51	0.11	2.69	4.92
L-11 (Glaucarubinone)	-10.2	3.3×10^{-8}	4.66	0.11	3.20	5.46
L-12 (Bruceine-B)	-10.1	3.9×10^{-8}	4.38	0.11	2.67	4.84
L-13 (Napelline)	-10.1	3.9×10^{-8}	4.75	0.11	1.59	3.89
L-14 (Deguelin)	-10	4.6×10^{-8}	3.85	0.13	2.41	4.32
L-15 (Pyrethrin-II)	-10	4.6×10^{-8}	3.17	0.16	6.00	6.17
L-16 (Delcosine)	-9.9	5.5×10^{-8}	5.19	0.10	1.20	3.53
L-17 (Dimethyl-Sciadinonate)	-9.9	5.5×10^{-8}	4.73	0.11	2.73	5.08
L-18 (Deoxy podophyllotoxin)	-9.8	6.5×10^{-8}	4.21	0.12	2.35	4.45
L-19 (Piperine)	-9.8	6.5×10^{-8}	3.98	0.13	2.82	4.74

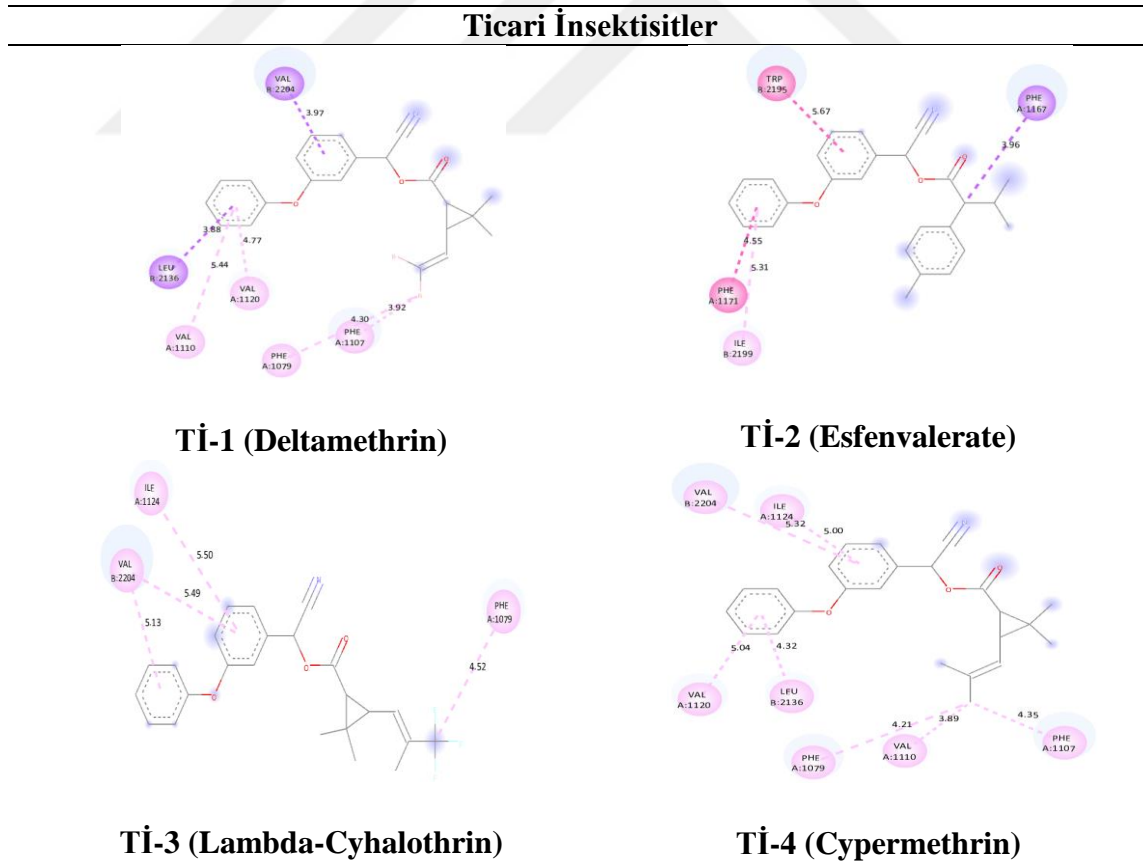
L-20 (Ajaconine)	-9.7	7.7×10^{-8}	4.86	0.10	1.64	3.99
L-21 (Anonaine)	-9.6	9.1×10^{-8}	4.05	0.12	2.55	4.54
L-22 (Rotenone)	-9.6	9.1×10^{-8}	3.81	0.13	2.51	4.38
L-23 (Ajugarin IV)	-9.5	1.0×10^{-7}	5.08	0.10	3.06	5.58
L-24 (Geranyl-Linalool)	-9.5	1.0×10^{-7}	4.96	0.10	1.58	3.96
L-25 (Alpha-Eleostearic-Acid)	-9.3	1.5×10^{-7}	4.27	0.12	2.16	4.29
L-26 (Desoxypodophyllotoxin)	-9.3	1.5×10^{-7}	4.25	0.12	2.36	4.49
L-27 (Hallactone-B)	-9.3	1.5×10^{-7}	4.77	0.10	3.75	5.98
L-28 (Pterostilbene)	-9.3	1.5×10^{-7}	4.17	0.12	2.45	4.52
L-29 (Karanjin)	-9.2	1.8×10^{-7}	3.98	0.13	3.13	4.99
L-30 (Pyrethrin-I)	-9.2	1.8×10^{-7}	4.46	0.11	2.64	4.85
L-31 (Sterculic-Acid)	-9.1	2.1×10^{-7}	4.29	0.12	2.72	4.83
L-32 (Neobanone)	-9	2.5×10^{-7}	3.89	0.13	2.83	4.69
L-33 (Nagilactone-C)	-8.9	2.9×10^{-7}	4.47	0.11	3.27	5.41
L-34 (Delsoline)	-8.8	3.5×10^{-7}	5.27	0.09	1.08	3.38
L-35 (Zingiberene)	-8.8	3.5×10^{-7}	4.64	0.11	1.64	3.90
L-36 (Ponticaepoxide)	-8.7	4.1×10^{-7}	4.29	0.12	2.84	4.94
L-37 (Atropine)	-8.6	4.9×10^{-7}	4.50	0.11	2.28	4.52
L-38 (Encecalin)	-8.5	5.8×10^{-7}	4.26	0.12	2.35	4.47
L-39 (Herculin)	-8.5	5.8×10^{-7}	4.88	0.10	2.15	4.58
L-40 (Sparteine)	-8.3	8.2×10^{-7}	5.42	0.09	0.51	2.36
L-41 (Bisabolangelone)	-8.2	9.7×10^{-7}	3.93	0.13	2.29	4.24
L-42 (Helenalin)	-8.2	9.7×10^{-7}	4.84	0.10	3.07	5.45
L-43 (Himachalol)	-8.2	9.7×10^{-7}	5.32	0.09	1.31	3.74
L-44 (Plumbagin)	-7.9	1.6×10^{-6}	3.85	0.13	4.34	5.78
L-45 (Abrine)	-7.6	2.6×10^{-6}	4.24	0.12	2.12	4.24
L-46 (Picrotoxinin)	-7.6	2.6×10^{-6}	5.20	0.10	2.69	5.29
L-47 (Thymol)	-7.6	2.6×10^{-6}	4.55	0.11	1.92	4.19
L-48 (Caryophyllene-Oxide)	-7.5	3.1×10^{-6}	5.42	0.09	1.66	4.25
L-49 (Isopimpinellin)	-7.5	3.1×10^{-6}	3.64	0.14	3.01	4.68
L-50 (Cocculolidine)	-7.4	3.7×10^{-6}	4.32	0.12	2.62	4.76
L-51 (Methyl-Cinnamate)	-7.4	3.7×10^{-6}	4.43	0.11	3.08	5.22
L-52 (Physostigmine)	-7.3	4.4×10^{-6}	4.04	0.12	1.57	3.55
L-53 (Psoralen)	-7.3	4.4×10^{-6}	3.99	0.13	3.54	5.32
L-54 (Alpha-Terpinene)	-7.2	5.2×10^{-6}	4.58	0.11	1.53	3.75
L-55 (Carvone)	-7.2	5.2×10^{-6}	4.91	0.10	2.53	4.99
L-56 (Estragole)	-7.2	5.2×10^{-6}	4.46	0.11	1.97	4.19
L-57 (Hinokitiol)	-7.2	5.2×10^{-6}	4.09	0.12	3.09	5.03
L-58 (Myristicin)	-7.2	5.2×10^{-6}	4.37	0.11	2.10	4.29
L-59 (Carpacin)	-7.1	6.2×10^{-6}	3.97	0.13	2.17	4.15
L-60 (Dillapiol)	-7.1	6.2×10^{-6}	4.24	0.12	2.17	4.29
L-61 (D-Limonene)	-7.1	6.2×10^{-6}	5.25	0.10	1.40	3.83
L-62 (L-Carvone)	-7.1	6.2×10^{-6}	4.91	0.10	2.53	4.99
L-63 (Apiole)	-7	7.3×10^{-6}	4.10	0.12	2.12	4.17
L-64 (Anethole)	-6.9	8.7×10^{-6}	4.34	0.12	1.91	4.07
L-65 (Bergapten)	-6.9	8.7×10^{-6}	4.02	0.12	3.20	5.07
L-66 (Eugenol)	-6.9	8.7×10^{-6}	4.33	0.12	2.02	4.17
L-67 (Limonene)	-6.9	8.7×10^{-6}	5.27	0.09	1.39	3.83
L-68 (Alpha-Terpineol)	-6.8	1.0×10^{-5}	5.35	0.09	1.34	3.79
L-69 (Cinnamaldehyde)	-6.8	1.0×10^{-5}	4.38	0.11	3.17	5.27
L-70 (D-Carvone)	-6.8	1.0×10^{-5}	4.89	0.10	2.53	4.97
L-71 (Gramine)	-6.8	1.0×10^{-5}	4.22	0.12	1.96	4.07
L-72 (Menthone)	-6.8	1.0×10^{-5}	5.28	0.09	1.87	4.45
L-73 (Anabasine)	-6.7	1.2×10^{-5}	4.51	0.11	2.33	4.58
L-74 (Iridomyrmecin)	-6.7	1.2×10^{-5}	5.65	0.09	1.93	4.67
L-75 (Pulegone)	-6.7	1.2×10^{-5}	4.96	0.10	2.07	4.54
L-76 (Alpha-Thujone)	-6.6	1.4×10^{-5}	5.33	0.09	1.98	4.59
L-77 (Elemicin)	-6.6	1.4×10^{-5}	4.45	1.1	2.05	4.27
L-78 (Ocimene)	-6.6	1.4×10^{-5}	4.70	0.11	1.86	4.18
L-79 (Piperitenone-Oxide)	-6.6	1.4×10^{-5}	4.78	0.10	2.51	4.90
L-80 (Beta-Asarone)	-6.5	1.7×10^{-5}	4.16	0.12	1.91	3.99
L-81 (Limonene-Oxide)	-6.5	1.7×10^{-5}	5.51	0.09	1.65	4.26
L-82 (Ephedrine)	-6.4	2.0×10^{-5}	4.75	0.12	4.38	4.38
L-83 (Linalool)	-6.3	2.4×10^{-5}	5.04	0.10	1.63	4.05
L-84 (Alpha-Pinene)	-6.1	3.3×10^{-5}	5.25	0.10	1.32	3.72
L-85 (Benzyl-Isothiocyanate)	-6.1	3.3×10^{-5}	4.20	0.12	2.66	4.73
L-86 (Castanospermine)	-6.1	3.3×10^{-5}	5.48	0.09	1.36	3.86

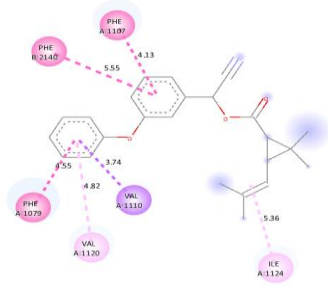
L-87 (Myosmine)	-6.1	3.3×10^{-5}	4.57	0.11	2.94	5.18
L-88 (Nicotine)	-6.1	3.3×10^{-5}	4.46	0.11	2.17	4.39
L-89 (L-Homoarginine)	-5.9	4.7×10^{-5}	5.04	0.10	1.68	4.12
L-90 (P-Anisaldehyde)	-5.9	4.7×10^{-5}	4.38	0.11	2.77	4.93
L-91 (Caffeine)	-5.8	5.5×10^{-5}	4.29	0.12	2.74	4.85
L-92(Benzaldehyde)	-5.6	7.8×10^{-5}	4.67	0.11	3.12	5.40
L-93 (Ricinine)	-5.5	9.2×10^{-5}	4.31	0.12	3.20	5.25
L-94 (Benzene)	-4.9	2.5×10^{-5}	5.01	0.10	2.14	4.63
L-95 (Aminolevulinic-Acid)	-4.6	4.2×10^{-5}	4.89	0.10	2.35	4.79
L-96 (Diallyl-Disulfide)	-4.6	4.2×10^{-5}	4.00	0.13	3.08	4.96
L-97 (Furfural)	-4.4	5.9×10^{-5}	4.59	0.11	3.19	5.41

4.3. Çalışılan Moleküllerin Etkileşim Haritaları ve Etkileşime Girdikleri Aminoasit Tablosu

Hedef protein yapısı ile seçilen bitki aktif moleküllerinin kenetlenme çalışması sonunda ligandların hedef bölgedeki aminoasitler ile etkileşimlerini görüntülemek ve analiz etmek için BIOVIA Discovery Studio Visualizer programı aracılığıyla tespit edilen aminoasit etkileşim haritaları Tablo 5' te gösterilmiştir.

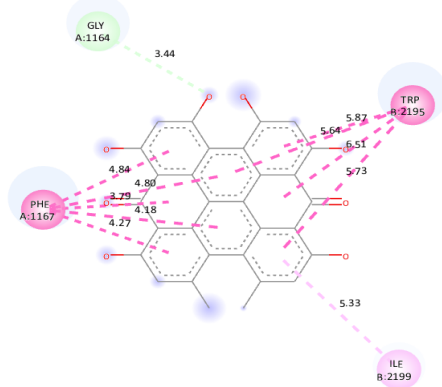
Tablo 5: Ticari insektisitler (Tİ) ve ilaç adayı bitki aktif moleküllerinin aminoasit etkileşim haritaları



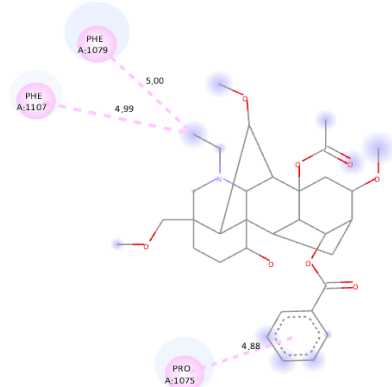


TI-5 (Alpha- Cypermethrin)

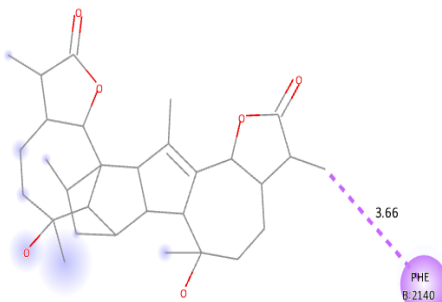
Bitki Aktif Molekülleri



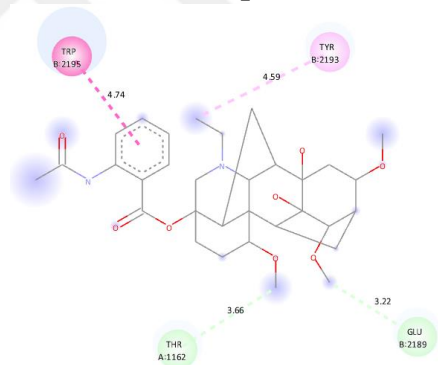
L-1 (Hypericin)



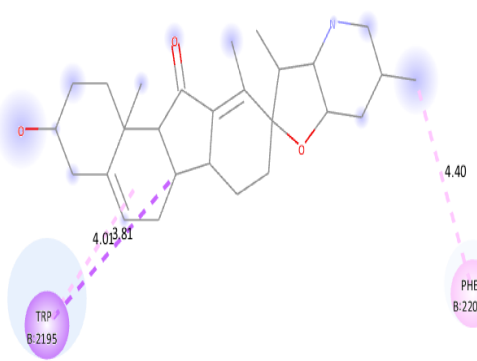
L-2 (Naopelline)



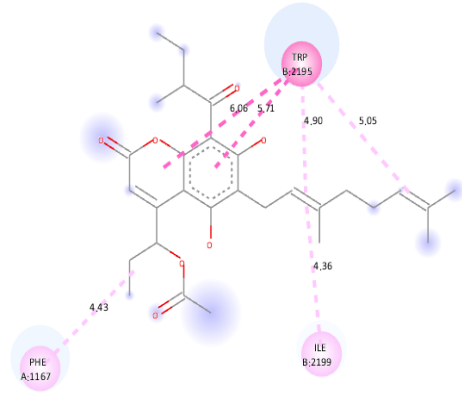
L-3 (Absinthin)



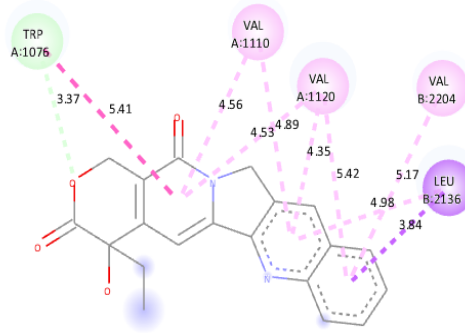
L-4 (Lappaconitine)



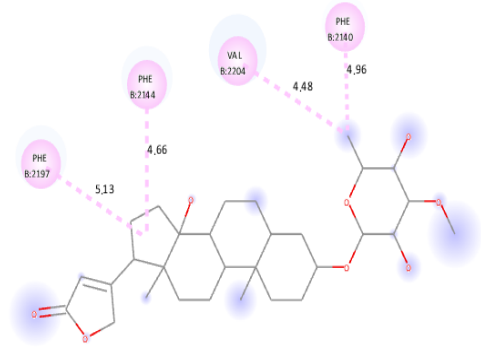
L-5 (Jervine)



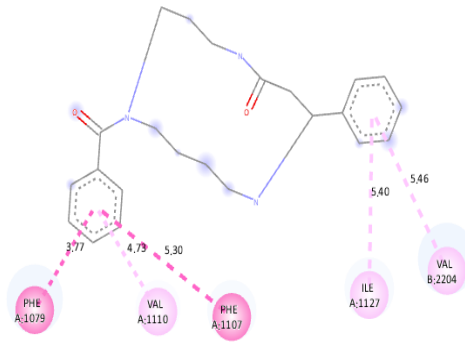
L-6 (Surangin-B)



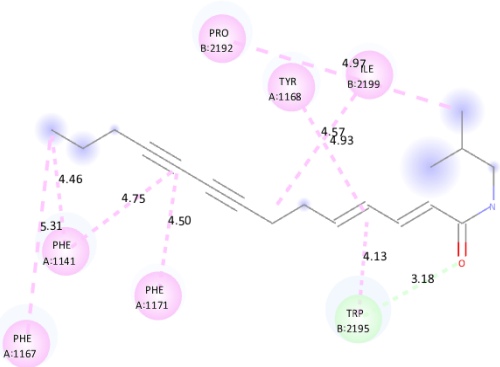
L-7 (Camptothecin)



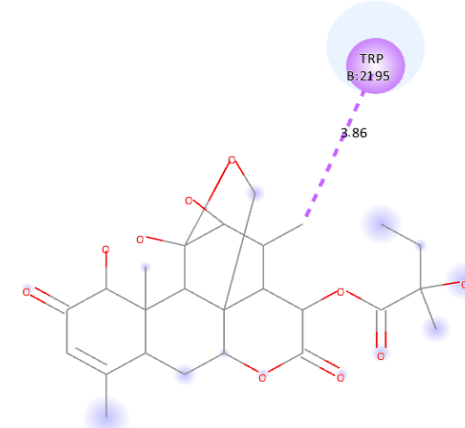
L-8 (Neriifolin)



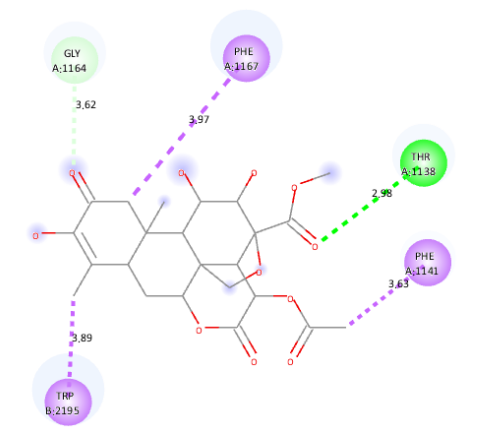
L-9 (Celabenzine)



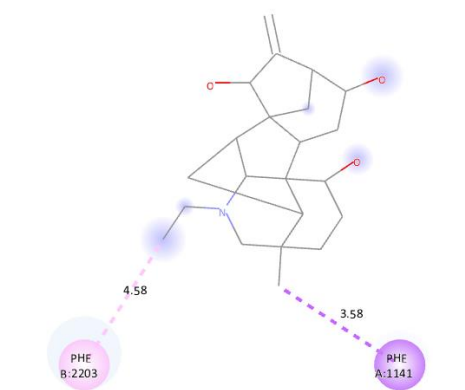
L-10 (Anacyclin)



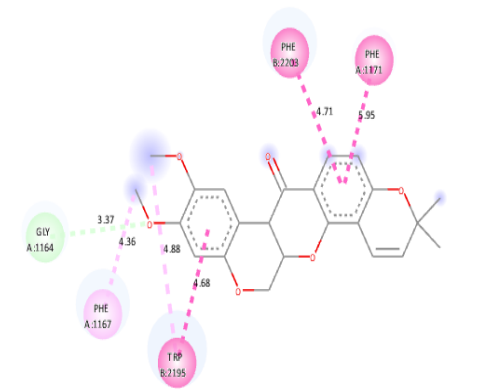
L-11 (Glaucarubinone)



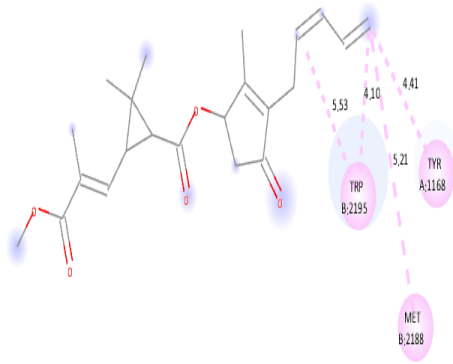
L-12 (Bruceine-B)



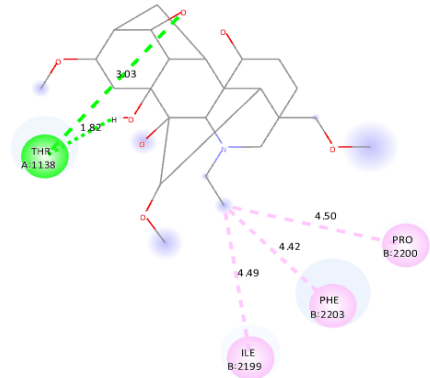
L-13 (Napelline)



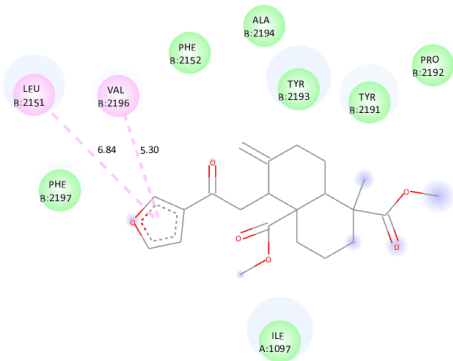
L-14 (Deguelin)



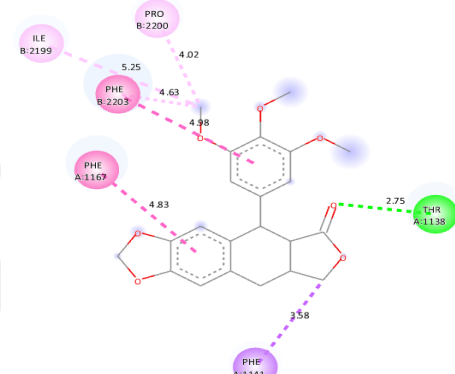
L-15 (Pyrethrin-II)



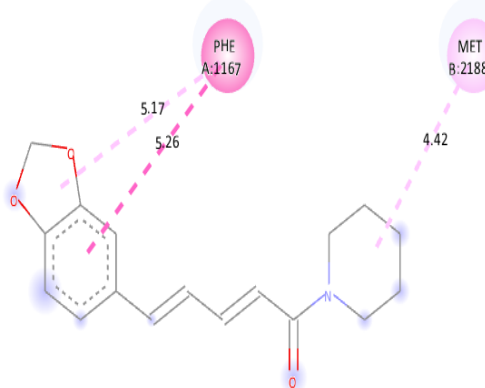
L-16 (Delcosine)



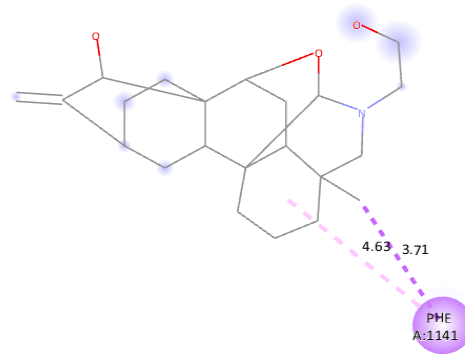
L-17 (Dimethyl-Sciadinonate)



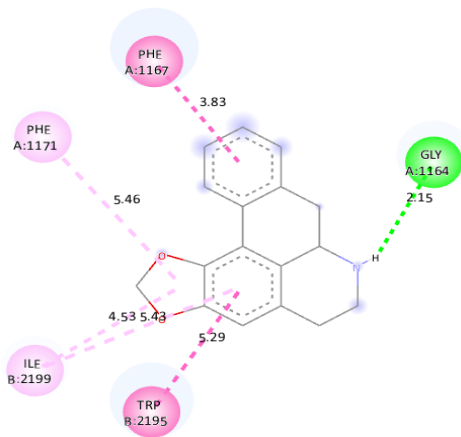
L-18 (Deoxypodophyllotoxin)



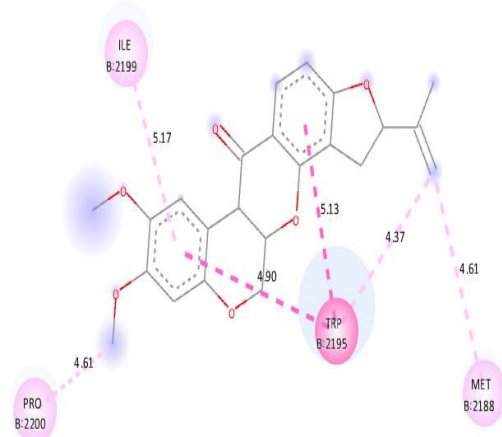
L-19 (Piperine)



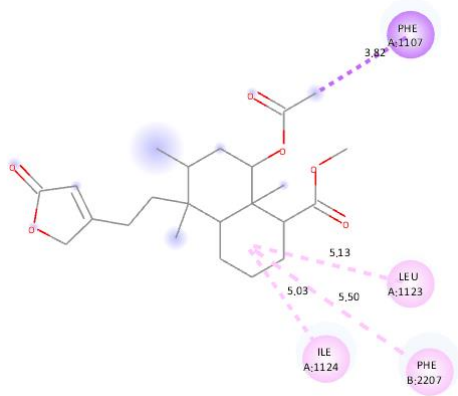
L-20 (Ajaconine)



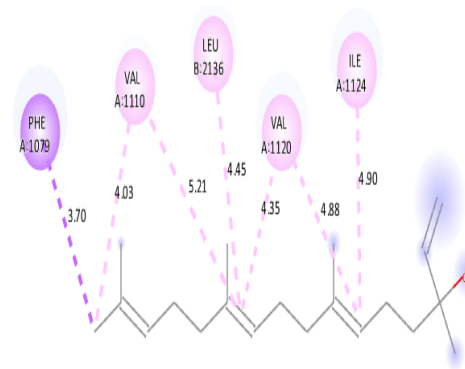
L-21 (Anonaine)



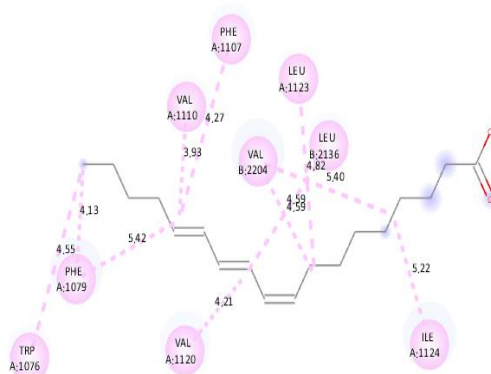
L-22 (Rotenone)



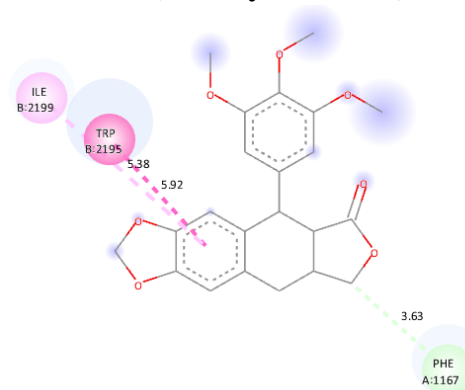
L-23 (Ajugarin IV)



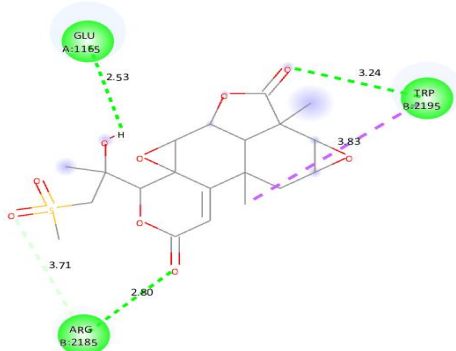
L-24 (Geranyl-Linalool)



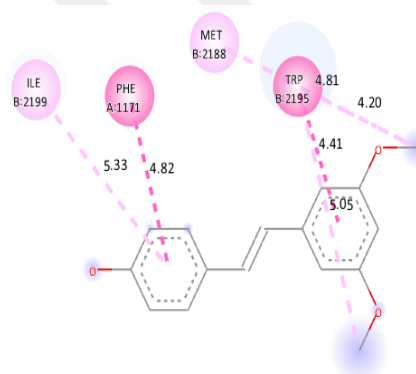
L-25 (Alpha-Eleostearic-Acid)



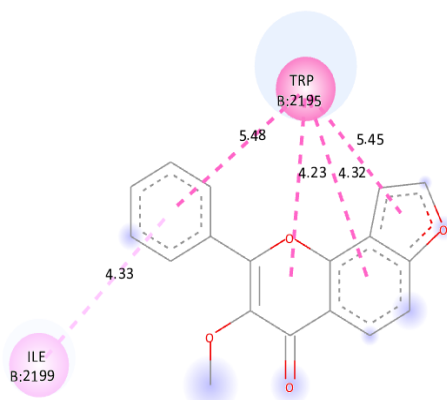
L-26 (Desoxypodophyllotoxin)



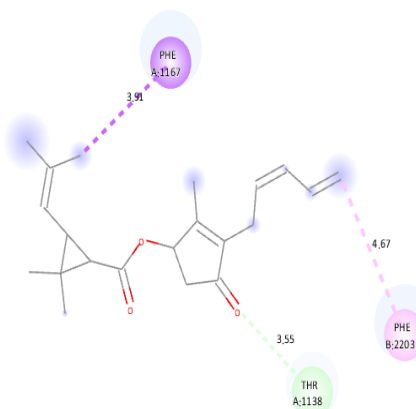
L-27 (Hallactone-B)



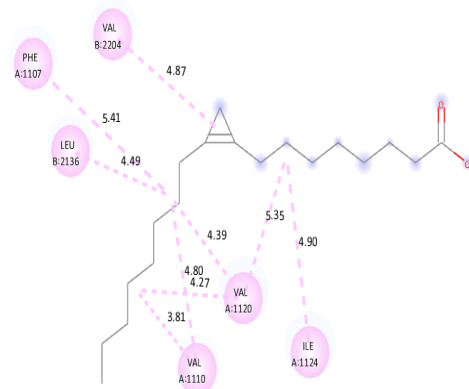
L-28 (Pterostilbene)



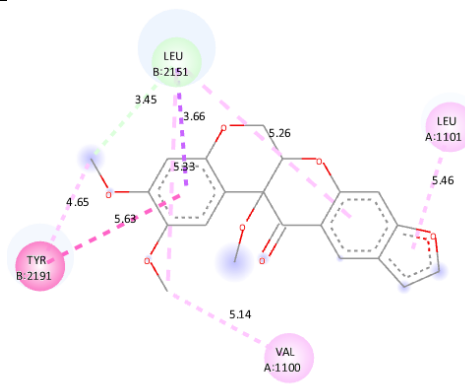
L-29 (Karanjin)



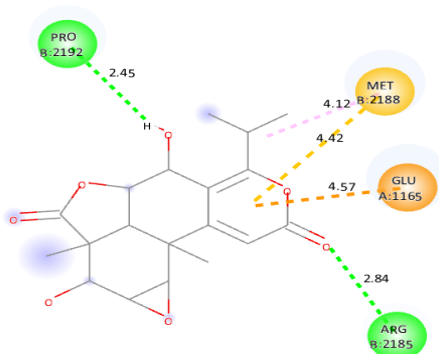
L-30 (Pyrethrin-I)



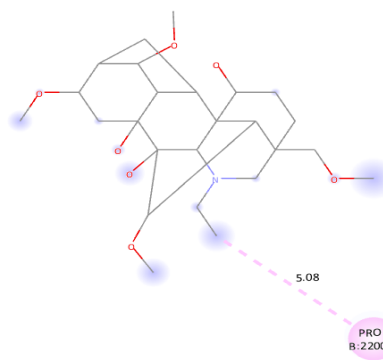
L-31 (Sterculic-Acid)



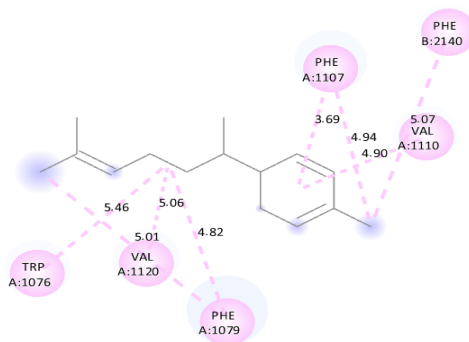
L-32 (Neobanone)



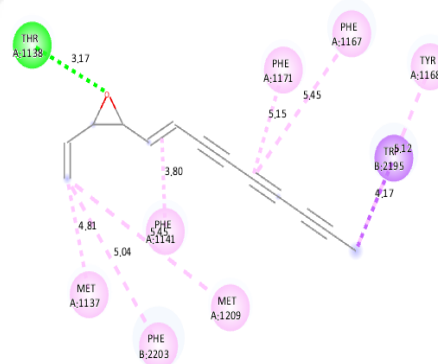
L-33 (Nagilactone-C)



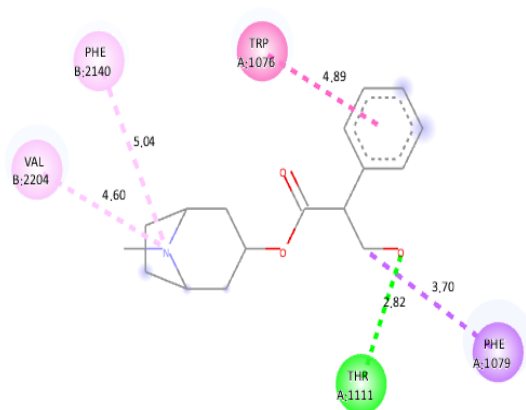
L-34 (Delsoline)



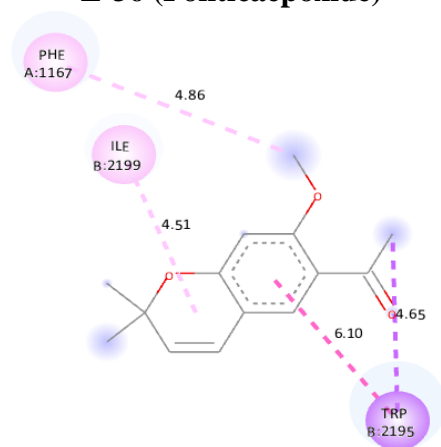
L-35 (Zingiberene)



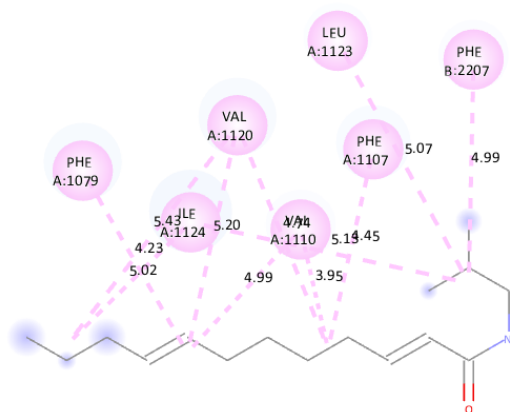
L-36 (Ponticaepoxide)



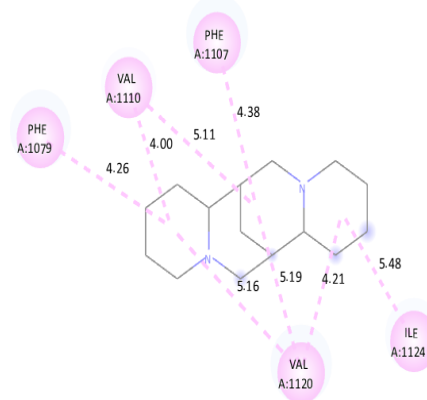
L-37 (Atropine)



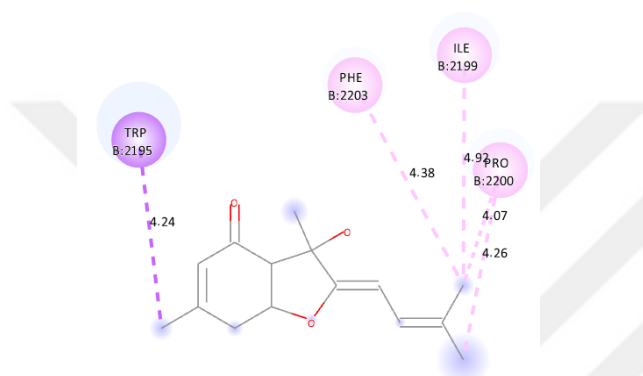
L-38 (Encecalin)



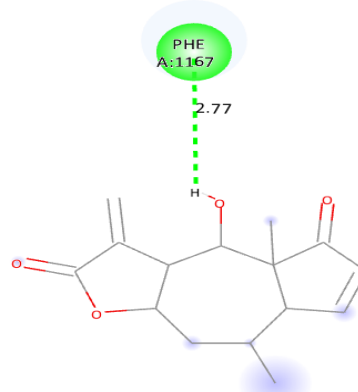
L-39 (Herculin)



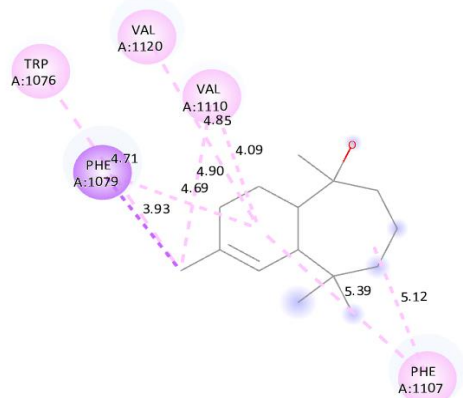
L-40 (Sparteine)



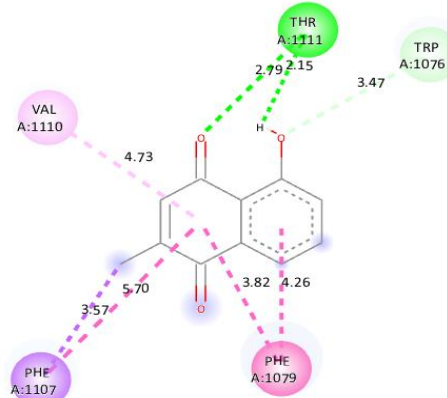
L-41 (Bisabolangelone)



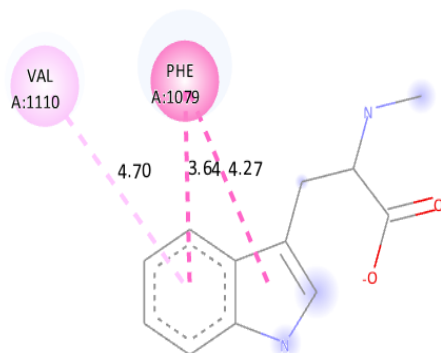
L-42 (Helenalin)



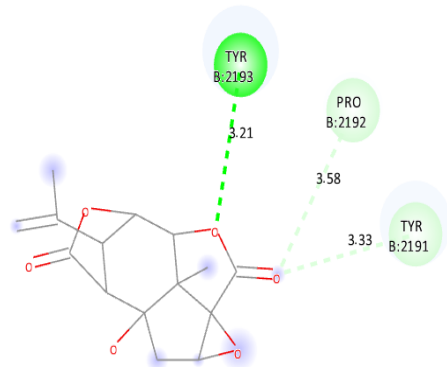
L-43 (Himachalol)



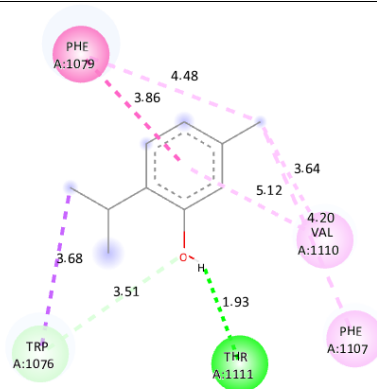
L-44 (Plumbagin)



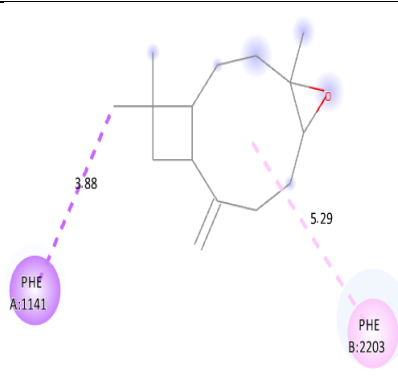
L-45 (Abrine)



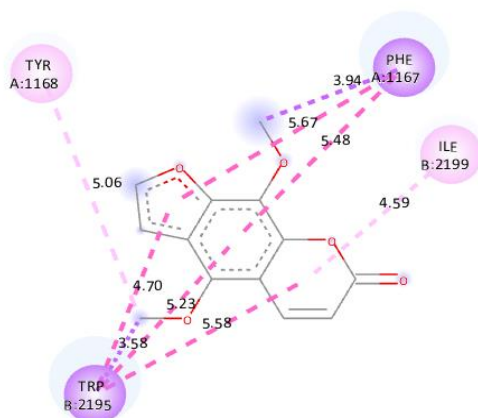
L-46 (Picrotoxinin)



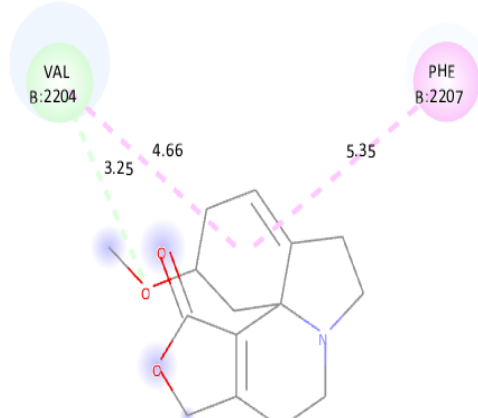
L-47 (Thymol)



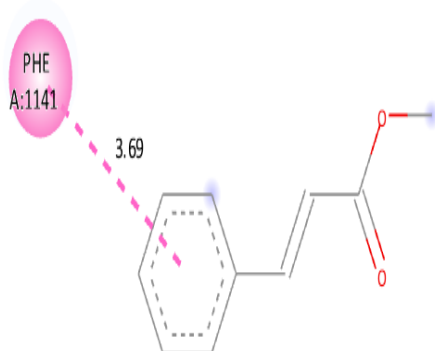
L-48 (Caryophyllene-Oxide)



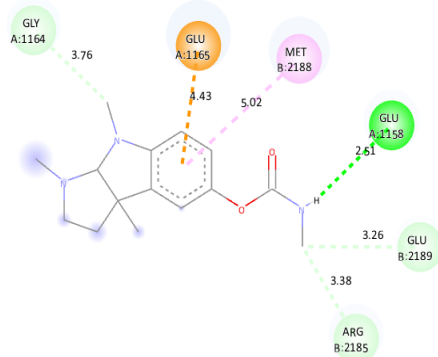
L-49 (Isopimpinellin)



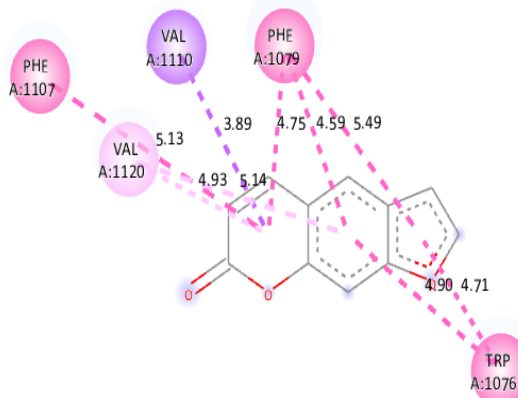
L-50 (Cocculolidine)



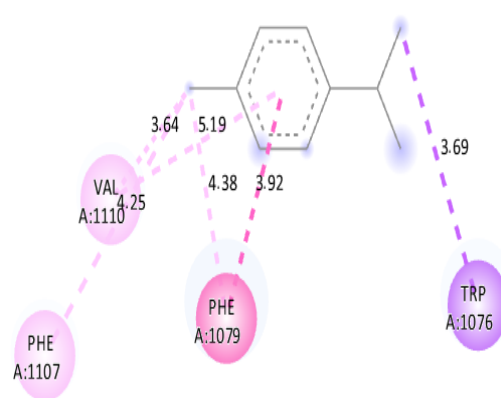
L-51 (Methyl-Cinnamate)



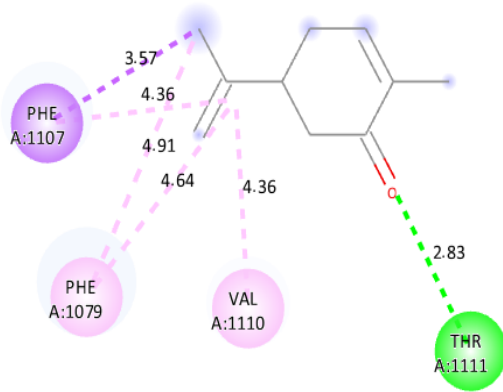
L-52 (Physostigmine)



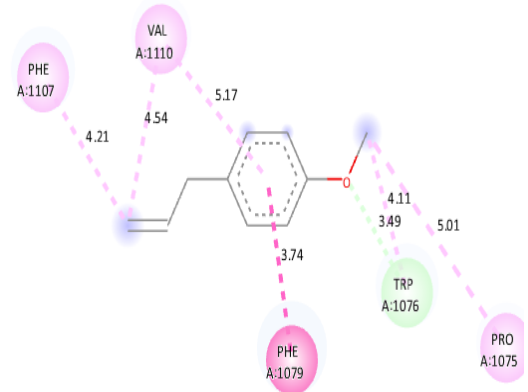
L-53 (Psoralen)



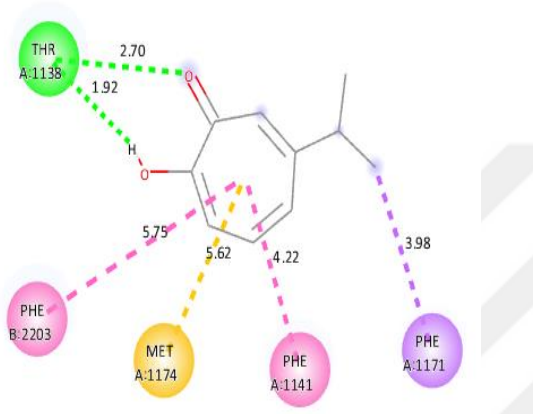
L-54 (Alpha-Terpinene)



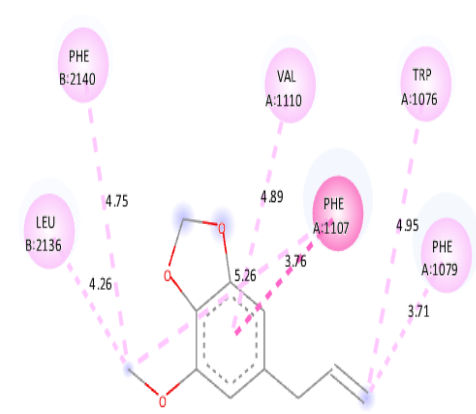
L-55 (Carvone)



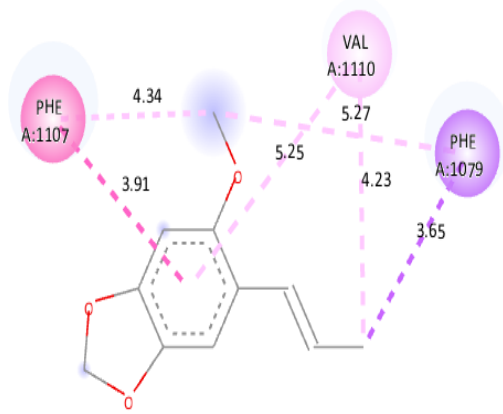
L-56 (Estragole)



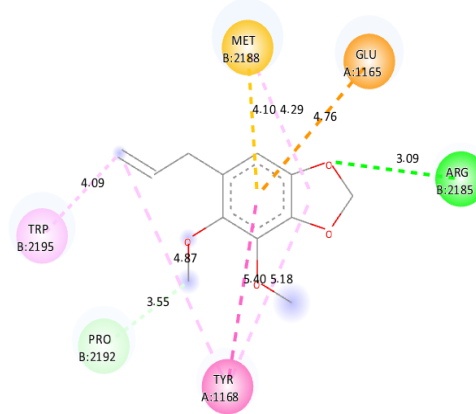
L-57 (Hinokitiol)



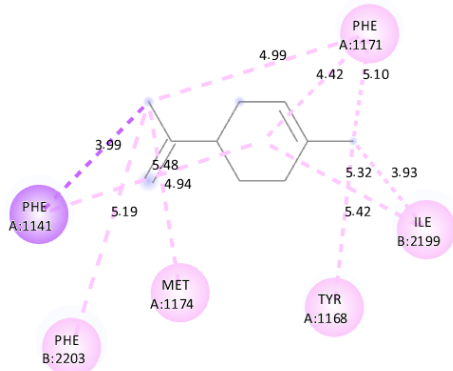
L-58 (Myristicin)



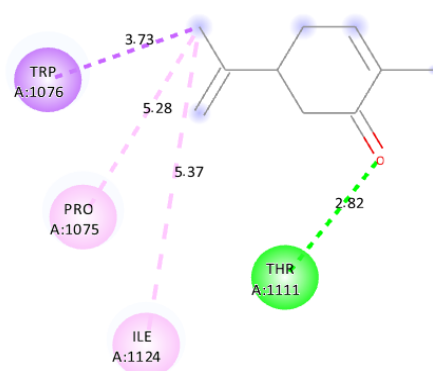
L-59 (Carpacin)



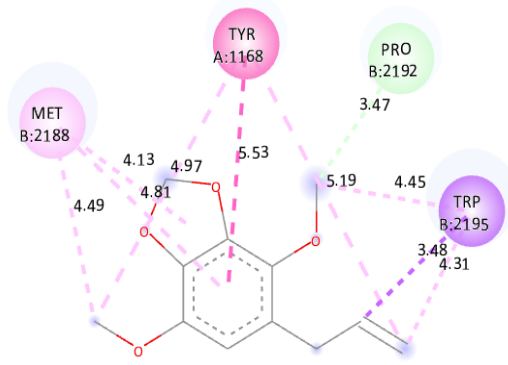
L-60 (Dillapiol)



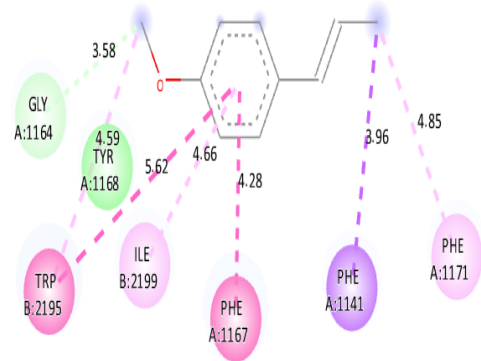
L-61 (D-Limonene)



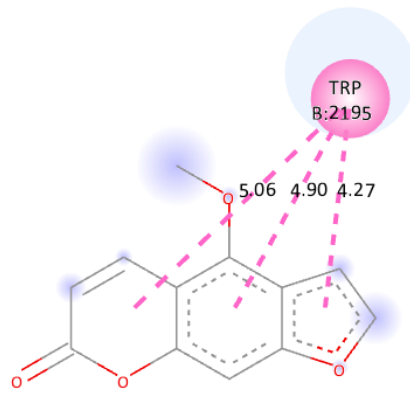
L-62 (L-Carvone)



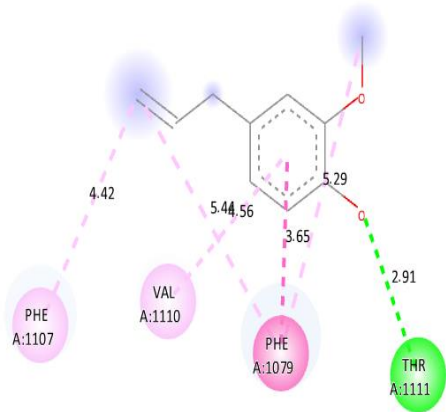
L-63 (Apiole)



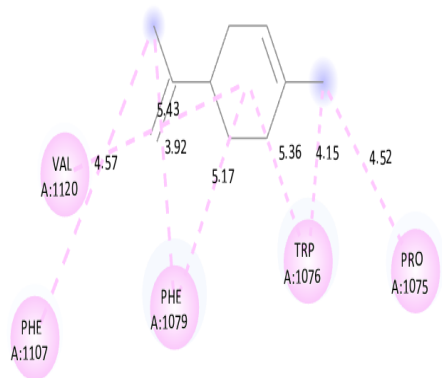
L-64 (Anethole)



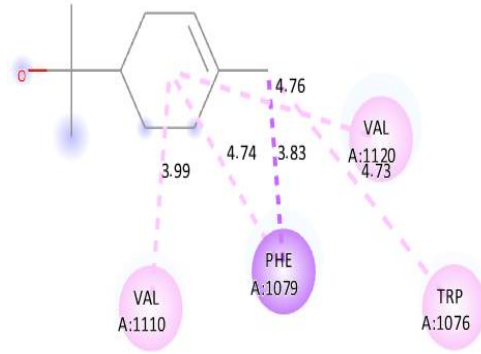
L-65 (Bergapten)



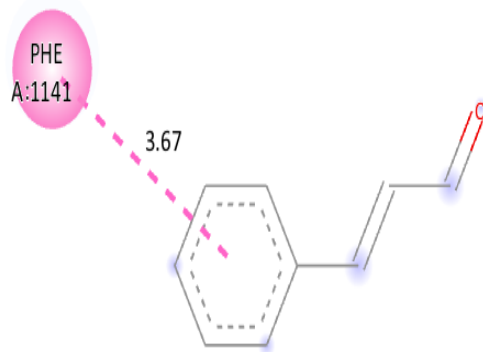
L-66 (Eugenol)



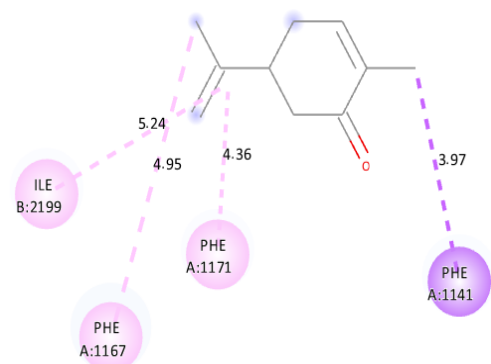
L-67 (Limonene)



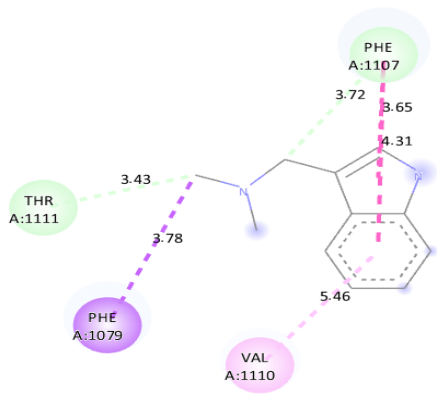
L-68 (Alpha-Terpineol)



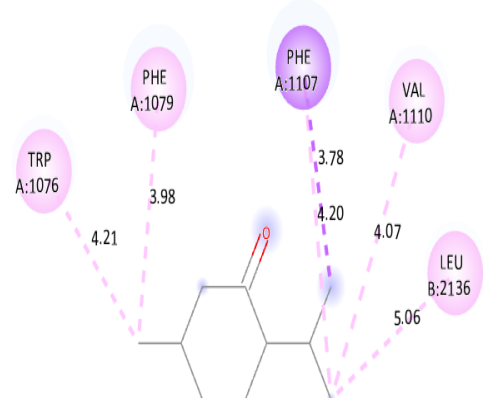
L-69 (Cinnamaldehyde)



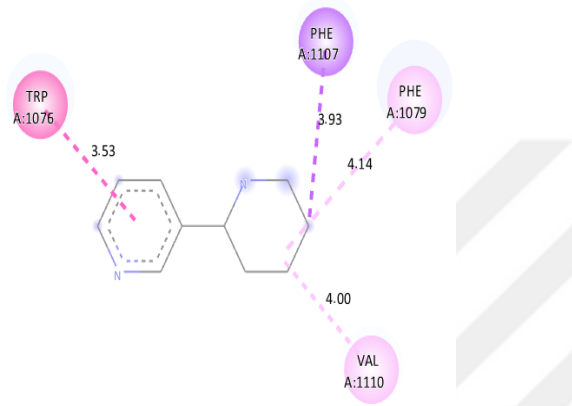
L-70 (D-Carvone)



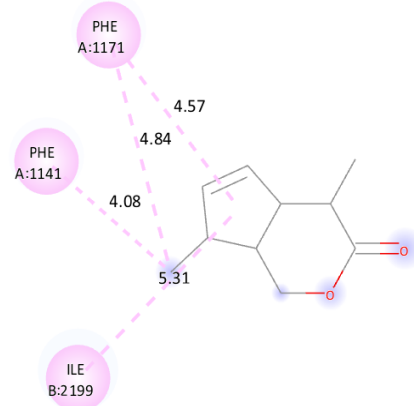
L-71 (Gramine)



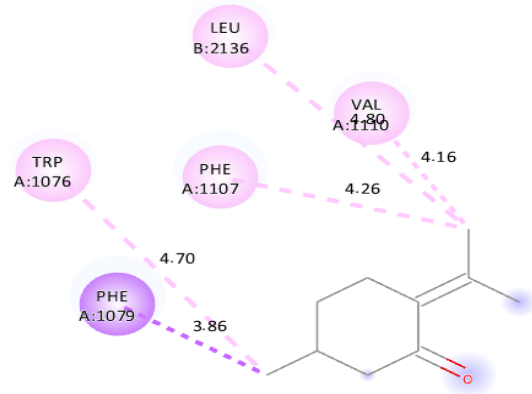
L-72 (Menthone)



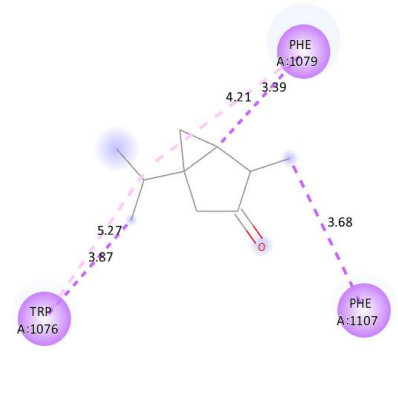
L-73 (Anabasine)



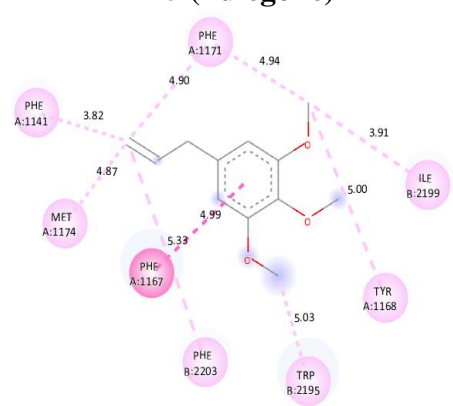
L-74 (Iridomyrmecin)



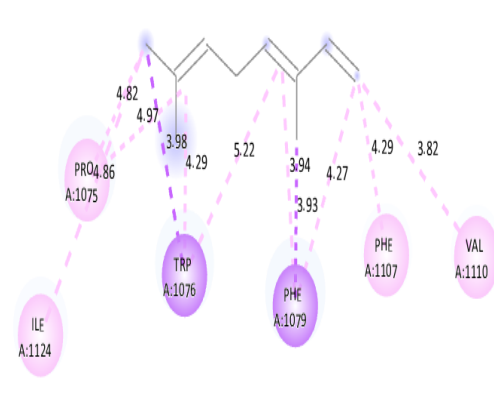
L-75 (Pulegone)



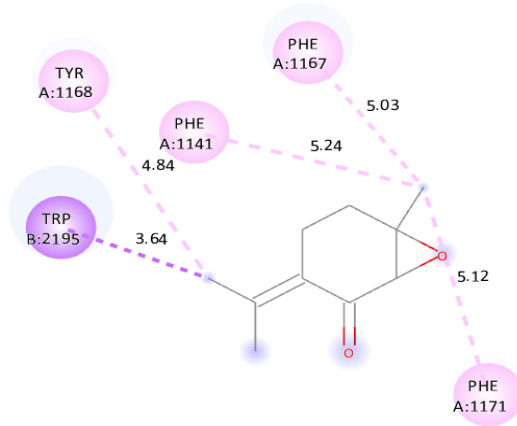
L-76 (Alpha-Thujone)



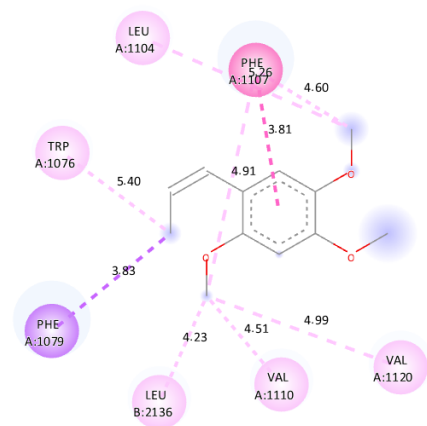
L-77 (Elemicin)



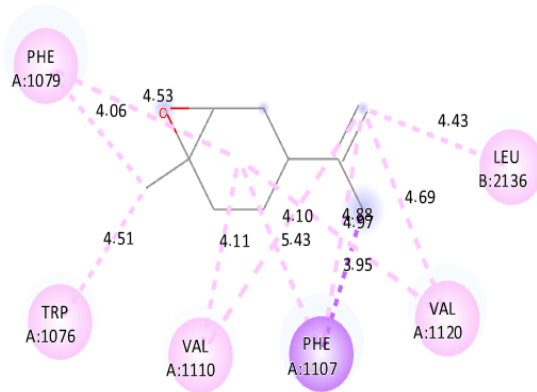
L-78 (Ocimene)



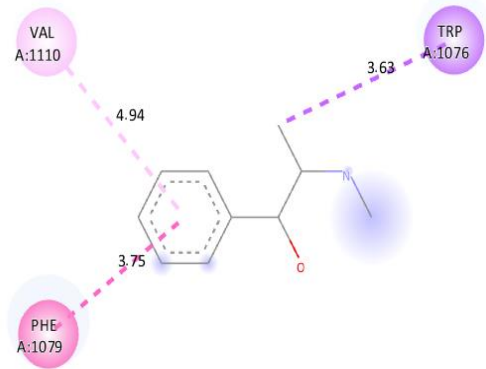
L-79 (Piperitenone-Oxide)



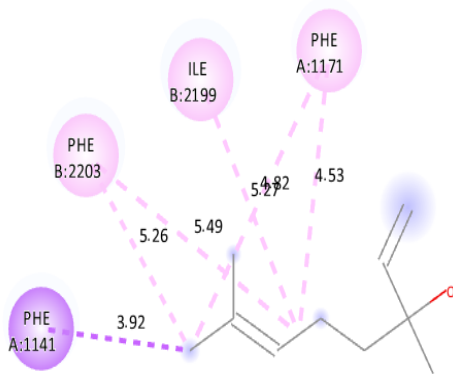
L-80 (Beta-Asarone)



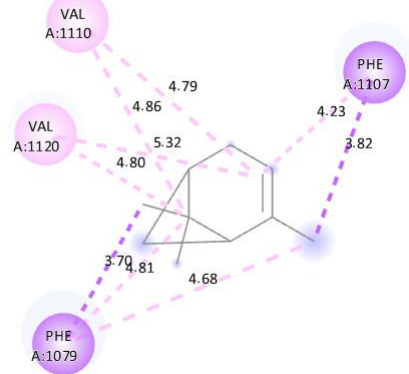
L-81 (Limonene-Oxide)



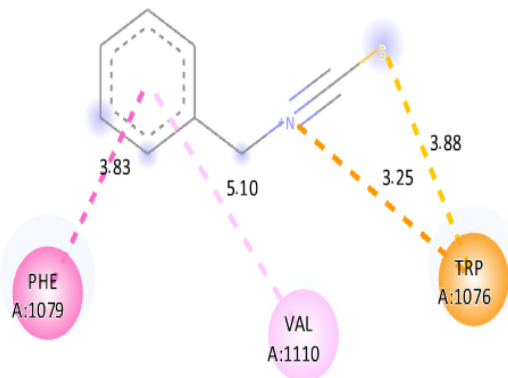
L-82 (Ephedrine)



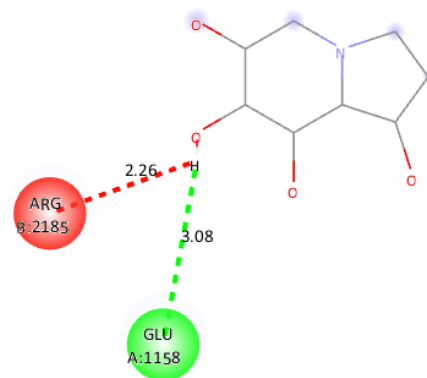
L-83 (Linalool)



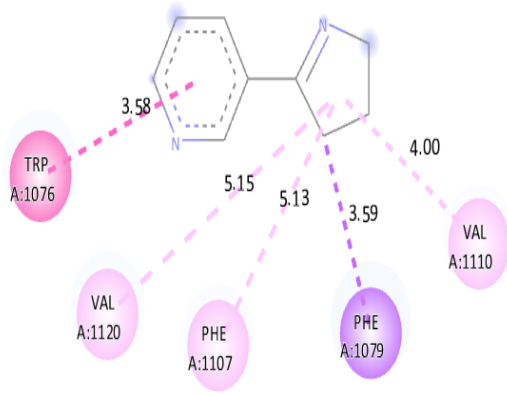
L-84 (Alpha-Pinene)



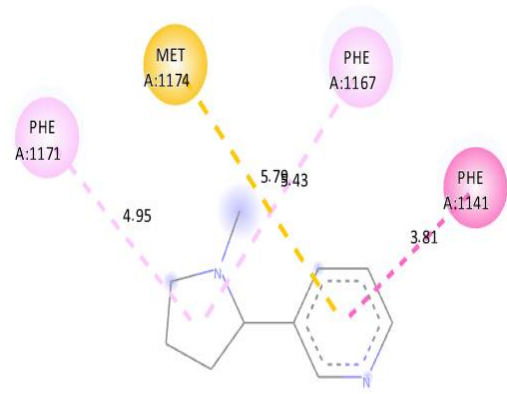
L-85 (Benzyl-Isothiocyanate)



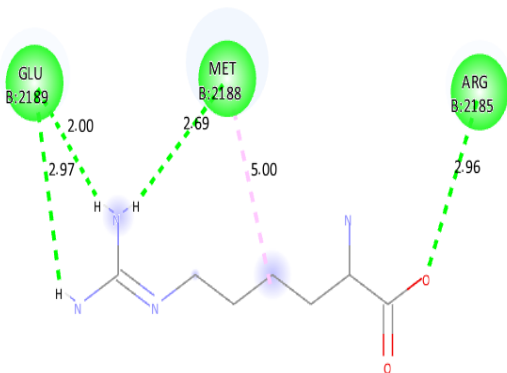
L-86 (Castanospermine)



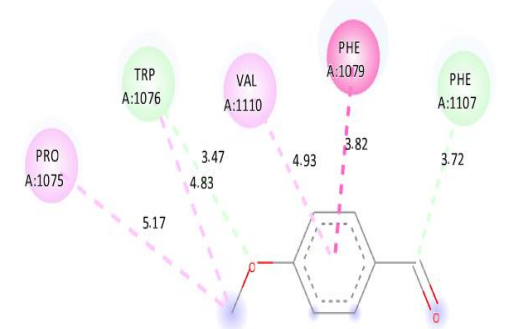
L-87 (Myosmine)



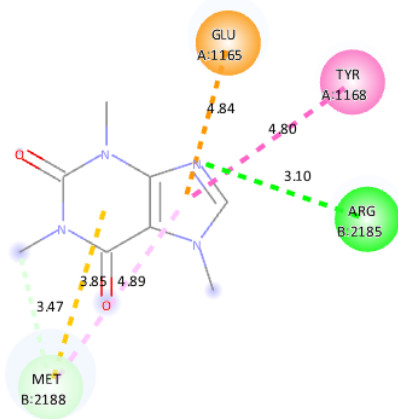
L-88 (Nicotine)



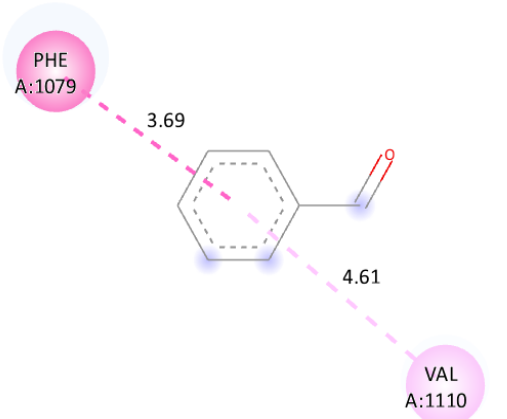
L-89 (L-Homoarginine)



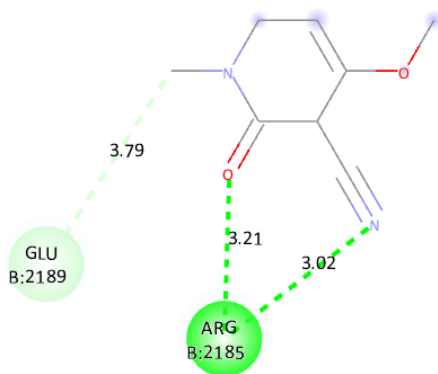
L-90 (P-Anisaldehyde)



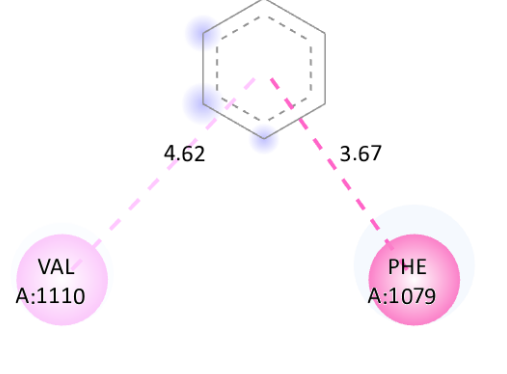
L-91 (Caffeine)



L-92 (Benzaldehyde)



L-93 (Ricinine)



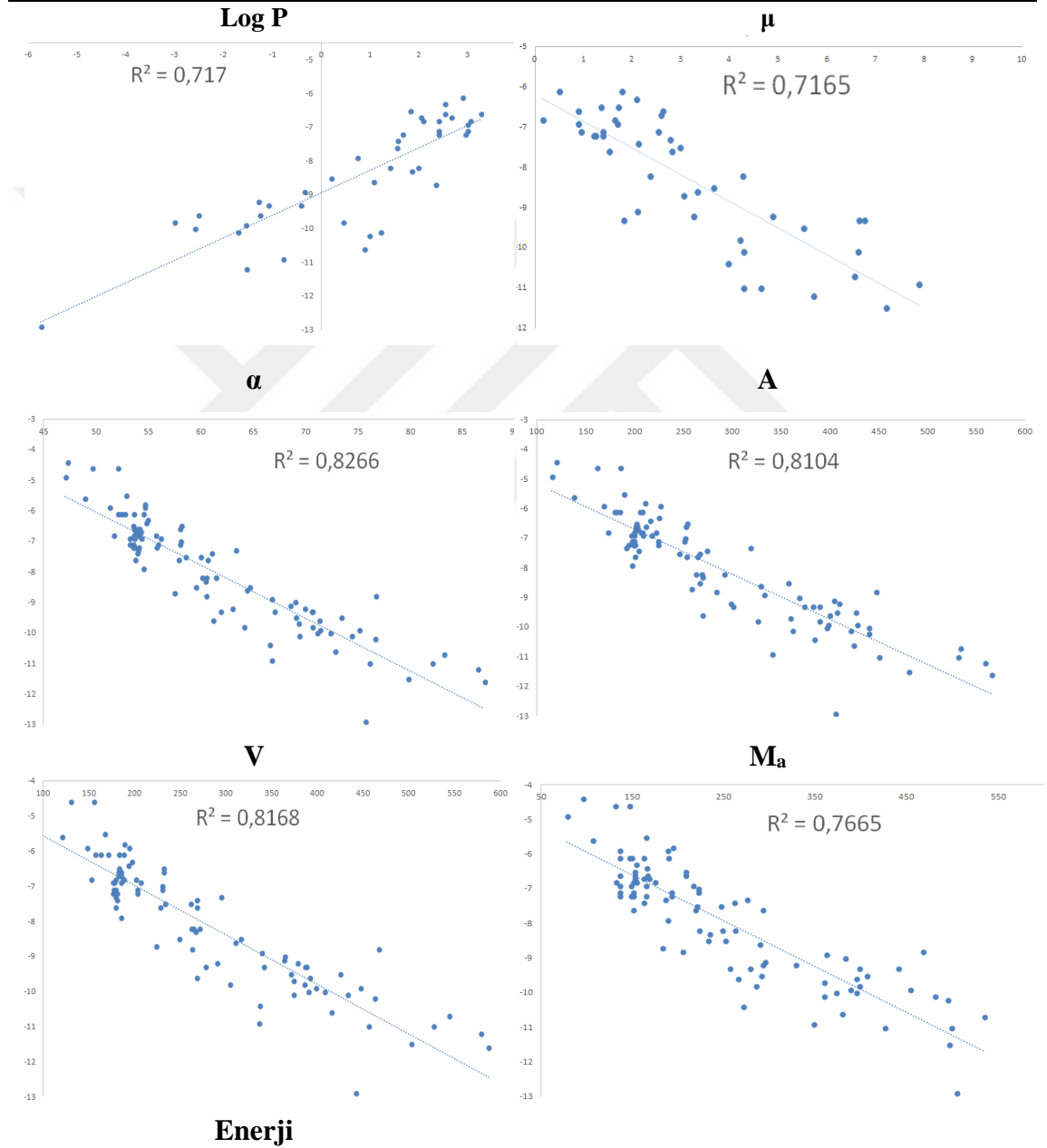
L-94 (Benzene)

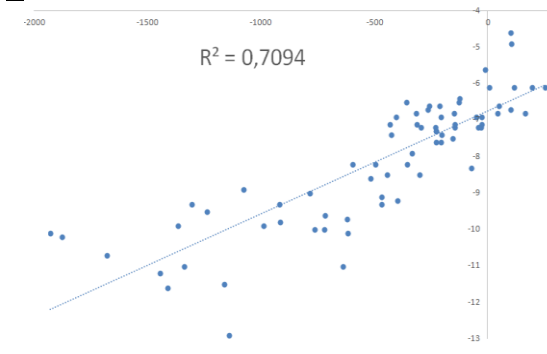
Y1168	4.4 1																		
F1171						5.4 6													4.8 2
L2136										4.4 5	4.59							4.4 9	
L2151			6.8 4																3.4 5
R2185																			2.8 4
M2188	5.2 1					4.4 2													4.2 2
Y2191																			4.6 5
P2192																			2.4 5
W2195	4.1																		5.9 2
V2196			5.3																3.2 4
I2199		4.4 9		5.2 5															4.4 1
P2200																			4.2 3
F2203		4.5 2		4.0 2															4.6 7
V2204		4.4 2		4.6 3															4.6 7
F2207																			4.8 7
																			4.59 7
																			5.5

	L-34	L-35	L-36	L-37	L-38	L-39	L-40	L-41	L-42	L-43	L-44	L-45	L-46	L-47	L-48	L-49	L-50	L-51	L-52
W1076		5.4 6		4.8 9							4.7 1	3.4 7			3.5 1				
F1079		4.8 2		3.7		4.2 3	4.2 6				3.9 3	3.8 2	4.2 7		3.8 6				
F1107		3.6 9				4.4 5	4.3 8				5.1 2	3.5 7			4.2 4				
V1110		4.9				3.9 5	4 4				4.0 9	4.7 3			3.6 4				
T1111				2.8 2							2.1 5				1.9 3				
V1120		5.0 6				4.7 4	4.2 1				4.8 5								
L1123						5.0 7													
I1124						5.0 2	5.4 8												
M1137			4.8 1																
T1138			3.1 7																
P1141			3.8												3.8 8			3.6 9	
E1158																			2.5 1
G1164																			3.7 6
E1165																			4.4 3
F1167			5.4 5			4.8 6					2.7 7								
Y1168			5.1 2																
F1171			5.1 5																
M1209			5.4 5																

arasındaki korelasyon analizi yapmak için Excel programında lineer regresyon analizi yapılmış olup Tablo 7’ de gösterilmiştir.

Tablo 7: Çalışılan moleküllerin R² grafikleri





Parametre	R^2 değeri
Log P	0.7170
μ	0.7165
α	0.8266
A	0.8104
V	0.8168
M_a	0.7665
Enerji	0.7094



5.TARTIŞMA

Bu tezin amacı elma, armut gibi yumuşak çekirdekli meyvelerin üretiminde ciddi ekonomik kayıplara neden olan elma içkurdu zararlısının etkili bir şekilde kontrol altına alınması için yeni ve doğal insektisit geliştirilmesidir. Doğal ve etkili insektisitleri geliştirmek için insektisit özelliği bulunan bitki aktiflerinin moleküler kenetlenme metodu ve kantitatif yapı-aktivite ilişkileri modellenmeleri kullanılarak analizi yapılmıştır. Dr. Duke veri tabanındaki insektisit özellikli bitki aktifleri ile hedef olarak belirlenen 3rvz protein yapısıyla moleküler kenetlenme gerçekleştirilmiştir. İnsektisit özellikli bitki aktiflerinin iki boyutlu yapıları, SwissADME haritaları, kenetlenme ve QSAR hesaplamaları ile elde edilen bağlanma enerjileri, inhibisyon sabitleri ve diğer fizikokimyasal parametre değerleri Tablo 3 ve Tablo 4' de gösterilmiştir. Çalışılan moleküllerin günümüzde kullanılan insektisit molekülleri ile kıyaslama yapabilmek için elma içkurdu ile mücadelede kullanılan ilaçlar ile hedef proteinin etkileşimiyle bulunan veriler kullanılmıştır.

Yapılan regresyon analizleri sonucunda moleküllerin hesaplanan parametrelerinin $-5.74 \leq \log P \leq 2.9$, $0.15 \leq \mu \leq 7.89$, $47.08 \leq \alpha \leq 87.14$, $115.25 \leq A \leq 565.77$, $99,41 \leq V \leq 363.52$, $78.114 \leq M_a \leq 584.71$, $-1928.61 \leq \text{enerji} \leq 251.44$ aralığında değiştiği gözlemlenmiştir.

Elma içkurdu ile mücadelede yaygın olarak kullanılan ilaç molekülleri ile hedef protein arasındaki bağlanma afiniteleri, moleküler kenetlenme analiziyle hesaplanmıştır. Analiz sonucunda elde edilen afinite değerleri sırasıyla, deltamethrin $10,5 \text{ kkal.mol}^{-1}$, esfenvalerate $10,4 \text{ kkal.mol}^{-1}$, lambda-cyhalothrin $10,2 \text{ kkal.mol}^{-1}$, cypermethrin $-10 \text{ kkal.mol}^{-1}$, alpha-cypermethrin $-9,7 \text{ kkal.mol}^{-1}$ olarak bulunmuştur.

Tablo 6' da gösterilen lineer regresyonda en yüksek parametrenin polarize edilebilirlik parametresi olduğu görülmektedir. Polarize edilebilirlik moleküllerin elektriksel alana tepki olarak elektriksel dağılımını nasıl değiştirdiğini tanımlamaktadır. Kimyasal moleküllerin biyolojik aktivitelerini tahmin etmek için kullanıldığında kapsamlı bir kimyasal-biyolojik etkileşim analizi sağlamaktadır. Yapılan analiz sonucunda polarize edilebilirlik parametresi $R^2 = 0.8266$ değerinde bir korelasyon bulunmuştur. Hedef 3rvz protein yapısı için tavsiye edilen moleküllerin polarize edilebilirlik değerleri $64.17 \leq \alpha \leq 86.47$ olarak önerilmektedir.

Değerlendirilen diğer bir parametre olan hacim, molekülün 3 boyutlu yapısını yansıtan bir ölçüm olup kantitatif yapı-aktivite ilişkilerinde önemli rol oynamaktadır. Tablo 6' daki lineer regresyon hacim parametresi $R^2 = 0,8168$ olarak hesaplanmıştır. Hedef protein ile iyi afinite veren moleküller için tavsiye edilen hacim değerleri $304.23 \leq V \leq 578.92$ olarak önerilmektedir.

Alan parametresinin lineer regresyonda R^2 değeri 0.8104 olarak bulunmuş ve önerilen parametre değeri $115.25 \leq A \leq 565.77$ aralığında olduğu saptanmıştır.

Lineer regresyon analizinde hesaplanan Log P parametresi, molekülün hidrofobik yada hidrofobik özelliklerini değerlendirmek için kullanılan bir parametredir. İlaç tasarım süreci ve molekülün ilaç olma yeteneği hakkında önemli ipuçları verir. Tablo 6' daki lineer regresyon analizinde Log P parametresinin R^2 değeri 0,7170 olarak bulunmuştur. Seçilen hedef proteinin ilaç olma özelliği gösteren moleküllerin önerilen Log P parametre değerleri $-5.74 \leq \log P \leq 1.23$ olarak bulunmuştur.

Önemli bir diğer parametre ise dipol moment, moleküldeki negatif ve pozitif yük dağılımlarının ölçümünde kullanılmaktadır. Yapı-aktivite ilişkileri çalışmalarında moleküllerin biyolojik aktivitelerin tahmininde kullanılan bir parametredir. Lineer regresyon analizi sonuçlarının olduğu Tablo 6' da dipol momentin R^2 değeri 0,7165 olarak bulunmuştur. Çalışılan moleküllerden iyi bağlanma enerjisi gösteren moleküllerin dipol moment parametreleri $1.68 \leq \mu \leq 7.89$ olarak tespit edilmiştir.

QSAR analizinde kullanılan M_a parametresinin Tablo 6' da gösterildiği gibi lineer regresyon analizi sonucu R^2 değeri 0,7665 olarak görünmektedir. Molekül ağırlık, bir molekülün emilim potansiyelini etkilemektedir. Büyük moleküllerin emilimi zor olduğundan molekülün M_a değerinin belirli bir eşik değerini aşmaması gerekmektedir. Bu sebeple ilaç emilimi ve biyoyararlanım gibi farmakokinetik özellikleri değerlendirirken de dikkate değerdir. İstenen korelasyonu sağlayan moleküllerin M_a değerleri $285.343 \leq M_a \leq 584.71$ şeklinde olmuştur.

Molekülün enerjisi, kimyasal reaksiyonların gerçekleşme eğilimini, molekülün biyolojik hedefe bağlanma gücünü ve etkileşim mekanizmalarını etkilemektedir. Regresyon analizi sonucunda tablo 6' da gösterildiği üzere enerji parametresi R^2 değeri 0,7094 olup 3rvz proteini için bağlanma afiniteleri yüksek olan moleküllerin enerji parametre aralığı $-1928.61 \leq \text{Enerji} \leq 224.05$ olarak tavsiye edilmektedir.

Çalışılan bitki aktif moleküllerin hesaplanan parametrelerin yanı sıra η , S, ω , χ değerleri de hesaplanmıştır. Sertlik, bir molekülün polarizasyon eğilimini ifade etmektedir. Yumuşaklık, moleküllerin elektronları alabilme eğilimini yansıtmaktadır.

Elektronegatiflik, bir atomun kimyasal bağ içindeki elektronları çekme yeteneğini ölçerken, elektrofilik, moleküle gelen elektron çiftini kabul etme eğilimini gösteren bir parametredir. Analiz edilen molekül grubunda η , S, ω , χ parametre aralıkları sırasıyla $3.07 \leq \eta \leq 5.19$, $0.10 \leq S \leq 0.16$, $1.20 \leq \omega \leq 4.82$, $3.89 \leq \chi \leq 5.47$ şeklindedir.

Referans alınan ilaçların, hedef proteinin istenilen bölgesinde gerçekleşen aminoasit etkileşimleri değerlendirilmiştir. Bu bağlamda, deltamethrin Phe1079, Phe1107, Val1110, Val1120 aminoasitleriyle pi alkil bağı oluşturduğu, ayrıca Leu2136 ve Val2204 aminoasitleriyle π -sigma bağı etkileşimi gözlemlenmiştir. Esfenvalerate molekülünün Phe1171, Trp2195 aminoasitleriyle π - π bağı, Ile2199 aminoasitiyle π alkil bağı, ve Phe1167 aminoasitiyle en yakın olan π -sigma bağı etkileşimleri belirlenmiştir. Lambda cyhalothrin molekülünün Phe1079, Ile1124, Val2204 aminoasitleriyle π alkil bağı etkileşimi tespit edilmiştir. Cypermethrin molekülünün Phe1079, Phe1107, Val1110, Val120, Ile1124, Leu2136, Val2204 aminoasitleri ile toplam 7 adet π alkil bağı etkileşimi saptanmıştır. Alpha cypermethrin molekülü ise hedef bölgede 6 etkileşime sahiptir: En yakın π -sigma bağı etkileşimi Val1110 aminoasitiyle gözlemlenmiştir, ayrıca Phe1079, Phe1107, Phe2140 aminoasitleriyle π - π bağı oluştururken Val1120 ve Ile1124 aminoasitleriyle π alkil bağı etkileşimi yapmıştır.

İstenen korelasyonu sağlayan bağlanma enerji değeri $-12,9 \text{ kkal.mol}^{-1}$ olan en yüksek afiniteye sahip hypericin molekülü, Gly1164 aminoasiti ile karbon hidrojen bağı, Phe1167, Trp2195 aminoasitleriyle π - π bağı, Ile2199 aminoasitiyle π alkil bağı yapmıştır. Referans molekül esfenvalerate ile ortak olan Phe1167, Trp2195, Ile2199 aminoasitleri ile benzer bağ yapmasının dışında Gly1164 aminoasidi ile en yakın karbon hidrojen bağı etkileşimi yapmıştır. Esfenvalerate molekülden daha yüksek bağlanma enerjisine sahip oluşunun sebebi karbon hidrojen bağının yakın etkileşim yapmış olması olarak yorumlanmaktadır.

Elde edilen sonuçlara göre, çalışmada incelenen moleküller arasında bağlanma enerjisi $-11.2 \text{ kkal.mol}^{-1}$ olarak hesaplanan en yüksek ikinci afiniteye sahip lappaconitine molekülü, referans moleküllerin etkileşimlerinden farklı olan aminoasitlerle etkileşimde bulunmuştur. Özellikle Thr1162 ve Glu2189 aminoasitleriyle sırasıyla 3.66, 3.22 Å olan en yakın mesafede karbon hidrojen bağı oluşturmuştur. Bu sonuç, lappaconitine molekülünün hedef proteine karşı özgün ve etkili etkileşimi düşündürmüştür.

Çalışma sonuçlarına dayanarak, bağlanma afinite değeri $-10,9 \text{ kkal.mol}^{-1}$ olan camptothecin molekülü, referans moleküllerle benzer aminoasitler ile bağ mesafesi daha yakın π alkil bağı etkileşimi görülmüştür. Bununla birlikte, Trp1076 aminoasiti ile 3,4

Å'luk daha da yakın karbon hidrojen bağ etkileşimi kurmuştur. Özellikle referans ilaçlara kıyasla daha yakın π alkil bağları oluşturan camptothecin molekülü, ayrıca Trp1076 aminoasiti ile oluşturduğu yakın karbon hidrojen bağı ile afinitenin artmasına katkı sağlamıştır.

Celabenzine molekülü $-10,6 \text{ kkal.mol}^{-1}$ bağlanma afinitesiyle referans moleküllerden daha yüksek değere sahiptir. Deltamethrin molekülü ile kıyaslandığında benzer aminoasitlerle etkileşim kurmuş, benzer bağ türleri sahipken, Phe1079 ve Val1110 aminoasitleriyle daha yakın bağ mesafesi, Val2204 aminoasitiyle daha uzun bağ mesafesi etkileşimi gözlemlenmiştir.

Sadece Trp2195 aminoasiti ile etkileşimde olan glaucarubinone molekülü, aynı aminoasitlerle etkileşim yapan referans etken maddelerine kıyasla en yakın mesafede olup π - π bağı yerine π sigma bağı etkileşimi kurmuştur. Referans ilaç olan lambda-cyhalothrin molekülü ile bağlanma enerjileri aynı olmalarına rağmen, farklı olarak 3 π alkil bağı değil 1 π sigma bağı etkileşimi yapmıştır. Glaucarubinone molekülünün Trp2195 aminoasidinin yakın mesafede etkileşim kurmuş olması afinite değerinin artışında belirleyici olmuştur.

Bruceine-B ve Napelline, $-10,1 \text{ kkal.mol}^{-1}$ bağlanma afinitesi değeri ile benzer bağlanma gücüne sahipken, napelline molekülünde π alkil ve π sigma bağ türlerine ait 2 etkileşim tespit edilmiştir. Bununla birlikte, bruceine-b molekülü π sigma bağ türü dışında Thr1138 aminoasidi ile 3 Å'luk geleneksel hidrojen bağı ve Gly1164 karbon hidrojen bağları oluşturduğu gözlemlenmiştir. Bruceine-b molekülü referans ilaçlarda olmayan geleneksel hidrojen bağı etkileşimi göstermiştir. Bu durum bruceine-b molekülünün referans ilaçlara kıyasla daha sağlam etkileşimler yapabilme yeteneğine sahip olduğunu ve potansiyel bir doğal ilaç molekülü olarak tercih edilebileceğini göstermektedir.

Deguelin molekülü, $-10,4 \text{ kkal.mol}^{-1}$ afiniteye sahip insektisit molekülü olan esfenvalerate molekülü ile kıyaslandığında Phe1167, Phe1171 aminoasitleriyle etkileşime girdiği gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra deguelin molekülü, esfenvalerate molekülünden farklı olarak karbon hidrojen bağı oluşturmuş, bağlanma enerjisi değeri $-10 \text{ kkal.mol}^{-1}$ olarak belirlenmiştir.

Thr1138 aminoasidi ile 1.8 Å'luk en yakın geleneksel hidrojen bağı kuran delcosine, $-9,9 \text{ kkal.mol}^{-1}$ afinite ile iyi bir korelasyon sağlamıştır. Bu özellik, ilaç tasarımında istenen geleneksel hidrojen bağına sahip olduğunu ve aynı zamanda yüksek bir afinite göstermektedir. Bu nedenle delcosine molekülünün potansiyel ilaç molekülü adayı olarak değerlendirilmektedir.

Deoxypodophyllotoxin molekülü, aynı 2 aminoasit ile etkileşim kuran referans esfenvalerate molekülü ile karşılaştırıldığında bağlanma enerjisi $-9,8 \text{ kkal.mol}^{-1}$ değeriyle daha düşük afinite sergilemiştir. Ancak Deoxypodophyllotoxin molekülünün Thr1138 aminoasidi ile $2,8 \text{ \AA}$ 'lık yakın mesafede geleneksel hidrojen bağı etkileşimi oluşturmuştur. Bu durum deoxypodophyllotoxin molekülünün potansiyel ilaç olma özelliği taşımaktadır.

Piperine molekülü $-9,8 \text{ kkal.mol}^{-1}$ Phe1167, Met2188 aminoasitleriyle π alkil ve π - π bağları etkileşim kurmuştur. Piperine molekülü, referans esfenvalerate molekülü ile mukayese edildiğinde iki molekülünde Phe1167 aminoasidi ile etkileşimde olduğu ancak piperine molekülünün bağ mesafesinin daha uzun olduğu belirlenmiştir.

Geleneksel hidrojen bağ etkileşimi olmayan ticari insektisitlerle kıyaslandığında iyi bir afine gösterip geleneksel hidrojen bağlarına sahip anonaine, hallactone-b, nagilactone-c, ponticaepoxide, atropine, helenalin, plumbagin, picrotoxinin, thymol, physostigmine, carvone, hinokitiol, dillapiol, l-carvone moleküllerinin afinite değerlerinin $-9,6 \text{ kkal.mol}^{-1}$ ile $-7,1 \text{ kkal.mol}^{-1}$ arasında olduğu saptanmıştır. Bu aday moleküllerin geleneksel hidrojen bağ etkileşimi olduğundan ilaç adayı olma potansiyeli taşıdığı görülmektedir.

Ligandların ortak aminoasit tablosuna bakıldığında geleneksel hidrojen bağlarının Pro1075, Phe1107, Thr1111, Thr1138, Glu1158, Gly1164, Glu1165, Phe1167, Arg2185, Met2188, Glu2189, Pro2192, Tyr2193, Trp2195 aminoasitleriyle etkileşim oluşturdukları, oluşturulan etkileşimlerde bağ uzunlukların en az $1,82 \text{ \AA}$ ile en uzun $3,77 \text{ \AA}$ değer aldığı, diğer aminoasitlerin bu değer aralığında değişkenlik gösterdiği tespit edilmiştir.

Yapılan analizler sonucunda insektisit moleküllerinin çoğunlukla Phe1079, Phe1107, Val1110, Val1120, Ile1124, Val2204 aminoasitleri ile π alkil, π - π bağı ve π sigma bağı etkileşim yaptığı, π alkil bağlarının fazlaca görüldüğü insektisitlerin afinite değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Aday insektisit moleküllerinin piyasada satılan insektisitlere nazaran farklı aminoasitlerle farklı bağ türünde etkileşiminin olduğu, güçlü afinite gösterdiği saptanmıştır. İsektisit molekülleri ile karşılaştırma yapıldığında geleneksel hidrojen bağları ile etkileşimi olan bruceine-b, delcosine, deoxypodophyllotoxin moleküllerinin yanı sıra camptothecin, celabenzine, deguelin, glaucarubinone, hypericin, lappaconitine, napelline, piperine moleküllerinin insektisit moleküllerine benzer ve hatta daha iyi korelasyon sergilediği belirlenmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Meyve zararlısı elma içkurdu, küresel olarak önemli derece de ekonomik zararlara sebep olmaktadır. Elma içkurduyla mücadelede kullanılan kimyasal insektisitlerin yaygın kullanımı çevre ve insan sağlığı açısından risk oluşturduğu göz önüne alındığında, sürdürülebilir ve çevre dostu doğal insektisitler geliştirmek önemli bir adım olacaktır. Bu bağlamda, bu çalışmada elma içkurdunun kontrolünde kullanılacak potansiyel doğal insektisit moleküllerini in silico yöntemiyle belirlenmesi amaçlanmıştır.

Doğal insektisit olarak 97 adet bitki aktif molekülü, hedef protein olarak 3rvz kristal yapısı ve karşılaştırma yapmak üzere 5 adet referans molekül ile çalışılmıştır. Çalışma sonucunda çalışılan moleküllerin bağlanma enerjileri, lineer regresyon grafikleri ve aminoasit etkileşim haritaları yorumlanarak en iyi korelasyon sağlayan 11 adet (L-1, L-4, L-7, L-9, L-11, L-12, L-13, L-14, L-16, L-18, L-19) aday insektisit tespit edilmiştir. Belirlenen 11 aday ilaç molekülünden 7 adet molekülün ilaç olma potansiyeline sahip olduğu saptanmıştır.

En nihayetinde iyi korelasyon sağlayan, ilaç olma potansiyeline sahip L-7 (Camptothecin), L-9 (Celabenzine), L-13 (Napelline), L-14 (Deguelin), L-16 (Delcosine), L-18 (Deoxypodophyllotoxin), L-19 (Piperine) aday molekülleri öne çıkmaktadır. Bu moleküllerin in vivo deneysel olarak incelenmesi önerilmektedir.

Önerilen ilaç moleküllerinden camptothecin, ana kaynağı Çin' de *Camptotheca acuminata* bitkisi olup, bu molekül birçok bitki türünde de bulunmuştur. Celabenzine molekülü, Afrika' nın doğusunda yaygın olan *Gymnosporia mossambicensis* bitki türünün ve Çin' de yetişen *Tripterygium Wilfordii* bitkisinin etken maddesidir. Napelline molekülü, yaygın olarak Orta Asya' da *Aconitum* cinsi birçok bitki türlerinde mevcuttur. Deguelin molekülü, yaklaşık 28 bitki türünde bulunur ve Türkiye'nin güneybatı kıyılarındaki *Achillea cretica* bitkisi ve Trakya bölgesindeki *Amorpha fruticosa* bitkisinin aktif maddesi olarak tespit edilmiştir. Delcosine molekülü, 12 bitki türünde mevcut olup, Türkiye' nin birçok bölgesindeki *Consolida orientalis* ve *Consolida regalis* bitki türlerinde de saptanmıştır. Deoxypodophyllotoxin molekülü, dünya genelinde belirli coğrafik bölgelerde yaygın olan, birçok bitkide bulunmaktadır. Türkiye' de yaygın bulunan *Ammi majus*, *Anthriscus sylvestris*, *Avena fatua*, *Chaerophyllum aureum*, *Galega officinalis*, *Juniperus communis*, *Juniperus phoenicea*, *Juniperus sabina*, *Linum nodiflorum*, *Matteuccia struthiopteris*, *Ophioglossum vulgatum*, *Plumbago europaea*

bitki türlerinden de deoxypodophyllotoxin molekülü elde edilmektedir. Piperine molekülü, *Piper* bitki cinsi başta olmak üzere en az 61 çeşit bitki türünde tespit edilmiştir. Türkiye’de *Capsicum annuum*, *Punica granatum*, *Valeriana officinalis* bitki türlerinin de aktif maddesi olduğu belirlenmiştir (POWO, 2023; PubChem, 2023; TÜBİVES, 2023). Bu bitkilerin etken maddeleri, biyopestisit araştırmaları ve gelişmeleri için önemli kaynak potansiyeli taşımaktadır.



KAYNAKLAR

Aydın Ç, Mammadov R. (2017) İnsektisit Aktivite Gösteren Bitkisel Sekonder Metabolitler ve Etki Mekanizması, *Marmara Pharmaceutical Journal*. 21: 30-37.

BIOVIA, Dassault Systèmes, [Discovery Studio Client], [Software], San Diego: Dassault Systèmes, [2021].

Dar AM, Mir S. (2017). Molecular Docking: Approaches, Types, Applications and Basic Challenges. *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques*. 8:356

Daina A, Michielin O. & Zoete V. (2017). SwissADME; a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports* 7: 42717.

Dong K. (2007) Insect sodium channels and insecticide resistance. *Invert Neurosci.*, 7(1): 17-30.

Dong K, Du Y, Rinkevich F, Nomura Y, Xu P, Wang L, Silver K, Zhorov BS. (2014) Molecular biology of insect sodium channels and pyrethroid resistance. *Insect Biochem Mol Biol.*, 50: 1-17.

Dr.Duke <https://phytochem.nal.usda.gov/> Erişim Tarihi: 07.03.2023

Ertürk, S., Alkan, M., Çakır, E., Elibüyük, E.A., Koca, E. (2018). Etki Mekanizmalarına Göre Pestisitlerin Sınıflandırılması. Teoriden Pratiğe Kimyasal Mücadele (99-118. ss.). Ankara: Matsa Basımevi.

FAOSTAT <https://www.fao.org/faostat/en/#data/QCL/visualize> Erişim tarihi:29.06.2023

Google Patents <https://patents.google.com/patent/EP2263460A1> (Erişim Tarihi, 21.02.2023)

Hektaş https://hektas.com.tr/?s=elma+i%C3%A7+kurdu&post_type=product. (Erişim Tarihi, 06.03.2023)

İşçi, M. (2014) Isparta ilinde elma bahçelerinde zararlı olan elma içkurdu [*Cydia pomonella* (L.) Lep.: Tortricidae]' nun yaygın olarak kullanılan bazı insektisitlere karşı duyarlılık düzeylerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Süleyman Demirel Üniversitesi.

Jentsch P. (2017) The resurgence of Codling Moth in the Hudson Valley. *Fruit Quarterly*, 25: 3.

Jiang D, Chen S, Hao M, Fu J, Ding F. (2018) Mapping the Potential Global Codling Moth (*Cydia pomonella* L.) Distribution Based on a Machine Learning Method. *Scientific Reports*, 8: 13093.

Balaško MK, Bažok R, Mikac KM, Lemic D, Živković IP. (2020) Pest Management Challenges and Control Practices in Codling Moth: A Review. *Insects*, 11(1): 38.

Karataş M. (2018) Önemli Bazı Bitkisel İnkisitler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 11(2): 32-37.

Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 46 (1-3): 3-26.

Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, & Olson AJ. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785–2791.

Payandeh J, Scheuer T, Zheng N, Catterall WA. (2011) The crystal structure of a voltage-gated sodium channel. *Nature*, 10; 475(7356): 353-8.

Plants of the World Online (POWO) <https://powo.science.kew.org/> Erişim Tarihi: 07.10.2023

Protein Data Bank <https://www.rcsb.org/> Erişim Tarihi: 24.03.2023

PubChem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> Erişim Tarihi: 07.03.2023

Shao Y, Molnar LF, Jung Y, Kussmann J, Ochsenfeld C, Brown ST, Gilbert ATB, Slipchenko LV, Levchenko SV, O'Neill DP, DiStasio Jr. RA, Lochan RC, Wang T, Beran GJO, Besley NA, Herbert JM, Lin CY, Van Voorhis T, Chien SH, Sodt A, Steele RP, Rassolov VA, Maslen PE, Korambath PP, Adamson RD, Austin B, Baker J, Byrd EFC, Dachsel H, Doerksen RJ, Dreuw A, Dunietz BD, Dutoi AD, Furlani TR, Gwaltney SR, Heyden A, Hirata S, Hsu, C-P, Kedziora G, Khalliulin RZ, Klunzinger P, Lee AM, Lee MS, Liang WZ, Lotan I, Nair N, Peters B, Proynov EI, Pieniazek PA, Rhee YM, Ritchie J, Rosta E, Sherrill CD, Simmonett AC, Subotnik JE, Woodcock III HL, Zhang W, Bell AT, Chakraborty AK, Chipman DM, Keil FJ, Warshel A, Hehre WJ, Schaefer HF, Kong J, Krylov AI, Gill PMW and Head-Gordo M. (2006). Advances in methods and algorithms in a modern quantum chemistry program package. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 8(27): 3172–3191.

Silver K, Dong K, Zhorov BS. (2017) Molecular Mechanism of Action and Selectivity of Sodium Channel Blocker Insecticides. *Curr Med Chem.*, 24(27): 2912-2924.

Stewart, JJP. (2007). Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *Journal of Molecular Modeling*, 13(12): 1173-1213.

Stewart JJP. (2008). Application of the PM6 method to modeling the solid state. *Journal of Molecular Modeling*, 14(6): 499-535.

SwissADME <http://www.swissadme.ch/> Erişim Tarihi: 07.03.2023

Thaler R, Brandstatter A, Meraner A, Chabicovski M, Parson W, Zelger R, Dalla J, Via R. (2008) Dallinger, Molecular phylogeny and population structure of the codling moth (*Cydia pomonella*) in Central Europe: II. AFLP analysis reflects human-aided local adaptation of a global pest species, *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 48(3): 838-849.

Tarım ve Orman Bakanlığı (TOB) 1. Tarım rnleri Piyasaları. [<https://arastirma.tarimorman.gov.tr/tepge/Belgeler/PDF%20Tar%C4%B1m%20%C3%9Cr%C3%BCnleri%20Piyasalar%C4%B1/2023-Temmuz%20Tar%C4%B1m%20%C3%9Cr%C3%BCnleri%20Raporu/ELMA%20T%C3%9CP%20HAZ%C4%B0RAN%202023-TEPGE.pdf>] Erişim Tarihi: 28.07.2023

Tarım ve Orman Bakanlığı (TOB) 2. BİTKİ ZARARLILARI ZİRİ MÜCADELE TEKNİK TALİMATLARI. [<https://www.tarimorman.gov.tr/TAGEM/Belgeler/yayin/B%C4%B0TK%C4%B0%20ZARARLILARI%20Z%C4%B0RA%C4%B0%20M%C3%9CCADELE%20TEKN%C4%B0K%20TAL%C4%B0MATLARI.pdf>] Erişim Tarihi: 28.07.2023

Trott O, Olson AJ. (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.

TBİVES <http://www.tubives.com/> Erişim Tarihi: 07.10.2023

Yeşilirmak MM, Ay R. (2023) *Cydia pomonella* (L)'da İnektisit Direnci ve Mekanizmaları: Kresel Durum, *Türk Bilim ve Mhendislik Dergisi*, 5(1): 54-61.

Young, D.C. (2001). A practical guide for applying techniques to real-world problems. *Computational Chemistry* (330. ss), New York, 9, 390.