

## Elma İçkurdu Zararlısının Kontrolünde Alternatif Yeni Aday Moleküllerin Kenetlenme Metodu ile Belirlenmesi

Nurcan ERSAN ŞEKER\*<sup>1</sup>, Vildan ENİSOĞLU ATALAY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Üsküdar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Bölümü, 34662, Üsküdar, İstanbul

<sup>2</sup>Üsüdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, 34662, Üsküdar, İstanbul

(Alınış / Received: 04.10.2023, Kabul / Accepted: 09.08.2024, Online Yayınlanma / Published Online: 23.08.2024)

### Anahtar Kelimeler

Elma içkurdu,  
İnseksit,  
Moleküler Kenetlenme,  
Voltaj Kapılı Sodyum  
Kanalları

**Özet:** Elma içkurdu (*cydia pomonella*) zararlısı, geleneksel insektisitlere karşı giderek direnç geliştirdiğinden, tarım sektöründe meyve üretiminde son yıllarda artan bir sorun haline gelmektedir. Geleneksel insektisitlerin aşırı kullanımı, sağlık ve çevre için ciddi riskler oluştururken, alternatif doğal moleküllerin keşfi çevresel riskleri azaltmak ve direnç sorunlarını çözmek açısından hayati önem taşımaktadır. Bu çalışmada elma içkurdu ile mücadelede in siliko yöntemiyle etkili ve doğal ilaç moleküllerin belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu çalışmada, 3RVZ kristal yapısı hedef protein olarak seçilip, inseksit özelliği olan 97 adet bitki aktif moleküllerinden en iyi sonuç veren 42 molekül ve 5 adet ticari inseksit kullanılarak bir araştırma yapılmıştır. Seçilen moleküllerin yapısal analizleri Spartan'14 programıyla gerçekleştirilmiştir. Moleküller kenetlenme ve görselleştirme çalışmalarında Autodock Tools 1.5.6, Autodock Vina ve BIOVIA Discovery Studio Visualizer programları kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar, bağlanma afiniteleri, lineer regresyon grafikleri ve aminoasit etkileşim haritaları kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda, iyi korelasyon sağlayan, biyopestisit 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.

## Identification of Alternative New Candidate Molecules for the Control of Apple Bract Pest by Docking Method

### Keywords

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

**Abstract:** The codling moth (*cydia pomonella*) has become an increasing problem in fruit production in the agricultural sector in recent years, as the pest has gradually developed resistance to conventional insecticides. While the overuse of conventional insecticides poses serious risks to health and the environment, the discovery of alternative natural molecules is vital to reduce environmental risks and solve resistance problems. In this study, a research was conducted by selecting the 3RVZ crystal structure as the target protein and using 42 molecules that gave the best results out of 97 plant active molecules with insecticidal properties and 5 commercial insecticides. Structural analyzes of the selected molecules were carried out with the Spartan'14 program. Autodock Tools 1.5.6, Autodock Vina and BIOVIA Discovery Studio Visualizer programs were used in molecular docking and visualization studies. The results obtained were evaluated using binding affinities, linear regression graphs and amino acid interaction maps. As a result of the study, candidate molecules L-7, L-9, L-13, L-14, L-16, L-18, L-19, which provide good correlation and have the potential to be biopesticides, stand out. It is recommended to examine these molecules experimentally in vivo.

## 1. Giriş

TÜİK verilerine göre ülkemiz 2021-22 sezonunda elma üretimi 4,7 ton, ihraç ettiği elma miktarı 2,2 ton olduğu, elma üretiminde dünya sıralamasında 3. iken ihracatta 7. sırada olduğu belirtilmiştir [1]. İhracattaki bu düşüklüğün sebebi kaliteli elma üretiminin yeterli olmayışı şeklinde düşünülmektedir. Tarımsal hastalık ve zararlılarla mücadele için gerekli önlemlerin alınması kaliteli elma üretimine katkı sağlayacaktır.

Elma içkurdu, farklı koşullara çabuk adaptasyon sağladığından, farklı coğrafyalarda bulunabilen, dünyaca bilinen 100 istilacıdan biridir. Elma içkurdu sadece elmada değil, armut, ayva gibi yumuşak çekirdekli meyvelerde, şeftali, erik, kayısı ve cevizin de zararlısıdır. Zararlı meyvelerin içine girerek yumurtalarını bırakır, larvalarını besler, meyve dokusuna zarar verir. Bu durum meyvenin pazar değerini düşürür, üreticinin ekonomik kaybına sebep olur. Zararlı ile mücadele yöntemleri sayesinde, zararlının meyveye verdiği zararın büyük ölçüde önüne geçilebilmektedir [1-5].

Zirai mücadelenin önemli bir yöntemi olan pestisitlerin kullanımı, sağlık ve çevre üzerinde ciddi riskler oluşturmakla birlikte; kanserojen etkileri, doğum anormallikleri ve sinir sistemi zararları gibi potansiyel sağlık tehlikeleri bulunmaktadır. Özellikle aşırı buharlaşan pestisitler, hava kirliliğine ve havada kalıcı olumsuz etkilere neden olmaktadır. Aşırı kullanımı, zararlı organizmalarda ilaca karşı direnç gelişimini teşvik ederek pestisitlerin etkinliğini azaltmakta ve yeni salgınlar ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle, pestisitlerin bilinçli ve sürdürülebilir bir şekilde kullanılması, çevre ve insan sağlığı için kritik öneme sahiptir [6].

Elma içkurdu kontrolü için yapılan araştırmalar, elma içkurdunun birçok insektisite direnç geliştirdiği ve bu insektisitlerin kullanımının faydalı türlerin popülasyonlarını azalttığını göstermektedir. Bu nedenle kimyasal insektisit kullanımını azaltmak, kaliteli ve sağlıklı elma yetiştirmek için çevre dostu stratejiler geliştirilmektedir [7-8]. Organik elmanın korunmasında kullanılacak çok sayıda potansiyel bitki ve bitki metaboliti bulunmaktadır. Bu doğal bileşiklerin etkin formülasyonlarını geliştirmeye ve moleküler hedeflerini belirlemeye yönelik araştırmaların yapılması belirtilmektedir [9].

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 kullanılacak yeni bitkisel pestisitlerin 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 zararlısının kontrolünde in siliko yöntemle geleneksel tarım ilaçları yerine kullanılacak alternatif, doğal, yeni aday moleküllerin belirlenmesini amaçlanmaktadır. Böylece geleneksel kimyasal ilaçların oluşturduğu çevresel risklerin ve direnç sorunlarının üstesinden gelmek için, ilaç geliştirmede hızlı, az maliyetli ve etkin olan in siliko yöntem kullanılarak yeni potansiyel ilaç moleküller tanımlanacaktır.

## 2. Materyal ve Metot

Bu çalışma elma içkurdunun voltaj kapılı sodyum kanallarını hedefleyen, piyasada bu zararlıyla mücadele kullanılan ilaçlardan daha etkili ve doğal insektisit moleküllerin tespit edilmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçla PDB [10] veri tabanından NavAb voltaj kapılı sodyum kanalının 2.80 Å çözünürlüğe sahip 3rvz kristal yapısı ile Dr. Duke [11] veri tabanından insektisit olma özelliği olan bitki aktif molekül tespit edilmiştir. Seçilen bu bitki aktif molekülleri (Candidate Plant Bioinsecticides) ile kıyaslama yapabilmek için piyasada bulunan 5 adet ticari insektisit (Commercial Insecticides) molekülü de çalışmaya dahil edilmiştir. Bitki aktif molekülleri ve ticari insektisitlerin pdb dosyalarını kenetlenme çalışmalarında kullanıldığından, moleküllerin sdf dosyalarını indirmek için PubChem [12] veri tabanı kullanılmıştır. Seçilen moleküllerin konformer taramaları, geometri optimizasyonları ve kantitatif yapı-aktivite ilişkisi (QSAR) analizi için Spartan' 14 [13] programında Moleküler Mekanik /MMFF Arayüzü [14] ve yarı deneysel PM6[15] Arayüzü kullanılmıştır. Moleküler kenetlenme çalışmaları, Autodock Tools 1.5.6 [16] ve Autodock Vina [17] programlarıyla gerçekleştirilmiştir. Moleküler kenetlenmede ligandların 3rvz proteinine bağlanma bölgesi koordinatları  $x = -53.459$ ,  $y = -64.437$ ,  $z = -72.178$  ve grid box büyüklüğü  $40 \times 40 \times 40 \text{ Å}^3$  olarak seçilmiştir. Kenetlenme sonrasında seçilen ligandlar bu bölgeye bağlanarak oluşan kompleks yapının görselleştirmek için BIOVIA Discovery Studio Visualizer [18] programı kullanılmıştır. Bu görselleştirme programıyla ligand protein etkileşimleri detaylı analiz edilmiştir. Ligandların hedef bölgede etkileşime girdiği aminoasitlerle olan mesafesi, bağ türü tespit edilmiştir. Bitki aktif moleküllerin biyoaktiflik ve ADME (emilim, dağılım, metabolizma ve atılım) özelliklerini tahmin etmek için ilaç olma potansiyellerini değerlendirmek için SwissADME [19] veri tabanı kullanılmıştır.

## 3. Bulgular

Elma içkurdu kontrolünde Voltaj Kapılı Sodyum Kanallarını inhibisyon etkisi olan aday ilaçların fizikokimyasal parametreleri hesaplanmıştır. Hedef protein olarak seçilen 3rvz proteini ile 97 adet bitki aktif molekül ile kenetlenme gerçekleştirilmiştir. 97 adet bitki aktiflerinden korelasyon sağlayan 42 adet

molekül ve 5 insektisit molekülün fizikokimyasal parametreleri Tablo 1’ de gösterilmiştir.

Kenetlenme sonrasında ligand molekülünün hedef proteinde seçilen bölgede aminoasitlerle girdiği etkileşim türünü ve bağ mesafesini gösteren Tablo 2 ve Tablo 3 şekildedir.

Tablo 4’te çalışılan 97 adet molekülün excel programında bağlanma afinitelerine karşılık, hacim, alan, log P, elektrofilik indeks ve elektronegatiflik parametrelerinin korelasyon eğrileri ve hesaplanan R<sup>2</sup> değerleri verilmiştir.

**Tablo 1:** Ticari insektisitler (Commercial Insecticides) ve ilaç adayı bitki aktif molekülleri (Candidate Plant Bioinsecticides) nin fizikokimyasal parametreleri

	A	V	M <sub>a</sub>	LogP	χ	ω	E <sub>HOMO</sub>	E <sub>LUMO</sub>	μ	BE	K <sub>i</sub>
CI-1	427.84	412.67	505.206	3.81	5.05	3.03	-9.27	-0.84	6.05	-10.5	2.0 x 10 <sup>-8</sup>
CI-2	439.88	429.72	419.908	2.69	4.85	2.67	-9.25	-0.45	4.51	-10.4	2.3 x 10 <sup>-8</sup>
CI-3	435.95	421.55	449.856	3.13	5.00	2.89	-9.33	-0.67	3.02	-10.2	3.3 x 10 <sup>-8</sup>
CI-4	421.35	403.35	416.304	3.14	4.82	2.65	-9.2	-0.44	3.35	-10	4.6 x 10 <sup>-8</sup>
CI-5	408.74	402.1	416.304	3.14	4.89	2.74	-9.26	-0.53	4.95	-9.7	7.7 x 10 <sup>-8</sup>
L-1	405.76	442.05	504.45	-5.74	5.44	4.82	-8.51	-2.37	3.27	-12.9	3.4 x 10 <sup>-10</sup>
L-4	558.75	578.92	584.71	-1.52	4.59	2.66	-8.55	-0.63	5.71	-11.2	6.1 x 10 <sup>-9</sup>
L-7	341.05	336.27	348.358	-0.77	5.47	3.90	-9.31	-1.63	7.89	-10.9	1.0 x 10 <sup>-8</sup>
L-9	424.23	415.51	379.504	0.89	4.79	2.47	-9.44	-0.15	2.39	-10.6	1.6 x 10 <sup>-8</sup>
L-11	439.61	462.8	494.537	1	5.46	3.20	-10.12	-0.8	3.39	-10.2	3.3 x 10 <sup>-8</sup>
L-12	421.11	433.4	480.466	-1.7	4.84	2.67	-9.22	-0.46	6.63	-10.1	3.9 x 10 <sup>-8</sup>
L-13	361.82	373.97	359.51	1.23	3.89	1.59	-8.64	0.87	4.27	-10.1	3.9 x 10 <sup>-8</sup>
L-14	396.83	389.86	394.423	-2.58	4.32	2.41	-8.17	-0.46	1.68	-10	4.6 x 10 <sup>-8</sup>
L-16	427.79	446.91	453.576	-1.54	3.53	1.20	-8.71	1.66	1.97	-9.9	5.5 x 10 <sup>-8</sup>
L-18	389.15	386.01	398.411	-3	4.45	2.35	-8.65	-0.24	2.87	-9.8	6.5 x 10 <sup>-8</sup>
L-19	326.27	304.23	285.343	0.46	4.74	2.82	-8.72	-0.76	4.21	-9.8	6.5 x 10 <sup>-8</sup>
L-21	269.55	268.43	265.312	-1.24	4.54	2.55	-8.6	-0.49	1.11	-9.6	9.1 x 10 <sup>-8</sup>
L-22	400.07	391.36	394.423	-2.51	4.38	2.51	-8.19	-0.56	1.51	-9.6	9.1 x 10 <sup>-8</sup>
L-27	382.35	388.2	440.469	-1.07	5.98	3.75	-10.75	-1.21	6.76	-9.3	1.5 x 10 <sup>-7</sup>
L-28	301.05	278.06	256.301	-0.41	4.52	2.45	-8.7	-0.35	1.81	-9.3	1.5 x 10 <sup>-7</sup>
L-29	298.57	290.35	292.29	-1.28	4.99	3.13	-8.96	-1.01	3.25	-9.2	1.8 x 10 <sup>-7</sup>
L-33	333.15	339.36	362.378	-0.33	5.41	3.27	-9.88	-0.94	5.99	-8.9	2.9 x 10 <sup>-7</sup>
L-36	258.28	223.58	182.222	2.36	4.94	2.84	-9.23	-0.65	3.04	-8.7	4.1 x 10 <sup>-7</sup>
L-37	329.47	310.39	289.375	1.08	4.52	2.28	-9.02	-0.03	3.32	-8.6	4.9 x 10 <sup>-7</sup>
L-38	266.49	248.55	232.279	0.21	4.47	2.35	-8.73	-0.21	5.35	-8.5	5.8 x 10 <sup>-7</sup>
L-40	269.89	266.9	234.387	1.87	2.36	0.51	-7.78	3.07	1.62	-8.3	8.2 x 10 <sup>-7</sup>
L-41	291.69	270.89	248.322	1.42	4.24	2.29	-8.17	-0.31	5.42	-8.2	9.7 x 10 <sup>-7</sup>
L-42	269.2	264.67	262.305	2	5.45	3.07	-10.29	-0.61	4.26	-8.2	9.7 x 10 <sup>-7</sup>
L-44	197.32	184.89	188.182	0.75	5.78	4.34	-9.63	-1.93	1.46	-7.9	1.6 x 10 <sup>-6</sup>
L-47	200.62	179.29	150.221	1.56	4.19	1.92	-8.74	0.37	1.51	-7.6	2.6 x 10 <sup>-6</sup>
L-51	204.34	180.61	162.188	1.57	5.22	3.08	-9.65	-0.79	2.12	-7.4	3.7 x 10 <sup>-6</sup>
L-54	194.04	176.62	136.238	2.96	3.75	1.53	-8.32	0.83	1.2	-7.2	5.2 x 10 <sup>-6</sup>
L-55	199.36	179.17	150.221	2.41	4.99	2.53	-9.89	-0.08	3.87	-7.2	5.2 x 10 <sup>-6</sup>
L-57	198.67	180.97	164.204	1.67	5.03	3.09	-9.12	-0.94	4.58	-7.2	5.2 x 10 <sup>-6</sup>
L-61	197.15	176.7	136.238	3.01	3.83	1.40	-9.09	1.42	0.94	-7.1	6.2 x 10 <sup>-6</sup>
L-62	199.46	179.17	150.221	2.41	4.99	2.53	-9.89	-0.08	3.87	-7.1	6.2 x 10 <sup>-6</sup>
L-67	196.56	176.55	136.238	3.01	3.83	1.39	-9.11	1.44	0.88	-6.9	8.7 x 10 <sup>-6</sup>
L-68	207.85	188.12	154.253	2.1	3.79	1.34	-9.14	1.56	1.63	-6.8	1.0 x 10 <sup>-5</sup>
L-70	199.89	179.32	-116.09	2.41	4.97	2.53	-9.86	-0.08	3.61	-6.8	1.0 x 10 <sup>-5</sup>
L-72	206.7	187.43	154.253	3.07	4.45	1.87	-9.72	0.83	3.49	-6.8	1.0 x 10 <sup>-5</sup>
L-74	201.15	185.45	168.236	2.06	4.67	1.93	-10.32	0.98	5.17	-6.7	1.2 x 10 <sup>-5</sup>
L-75	201.01	182.41	152.237	2.68	4.54	2.07	-9.5	0.43	3.6	-6.7	1.2 x 10 <sup>-5</sup>
L-76	202.45	181.99	152.237	2.54	4.59	1.98	-9.92	0.73	3.17	-6.6	1.4 x 10 <sup>-5</sup>
L-78	211.34	184.83	136.238	3.28	4.18	1.86	-8.88	0.52	0.87	-6.6	1.4 x 10 <sup>-5</sup>
L-81	202.06	182.63	152.237	1.83	4.26	1.65	-9.77	1.25	1.7	-6.5	1.7 x 10 <sup>-5</sup>
L-83	225.2	196.96	154.253	2.55	4.05	1.63	-9.09	0.98	2.07	-6.3	2.4 x 10 <sup>-5</sup>
L-84	184.58	170.76	136.238	2.9	3.72	1.32	-8.96	1.53	0.49	-6.1	3.3 x 10 <sup>-5</sup>

**Tablo 2:** Ticari insektisitler (Commercial Insecticides) ve ilaç adayı bitki aktif molekülleri (Candidate Plant Bioinsecticides) nin etkileşime girdiği aminoasitlerin ortak tablosu

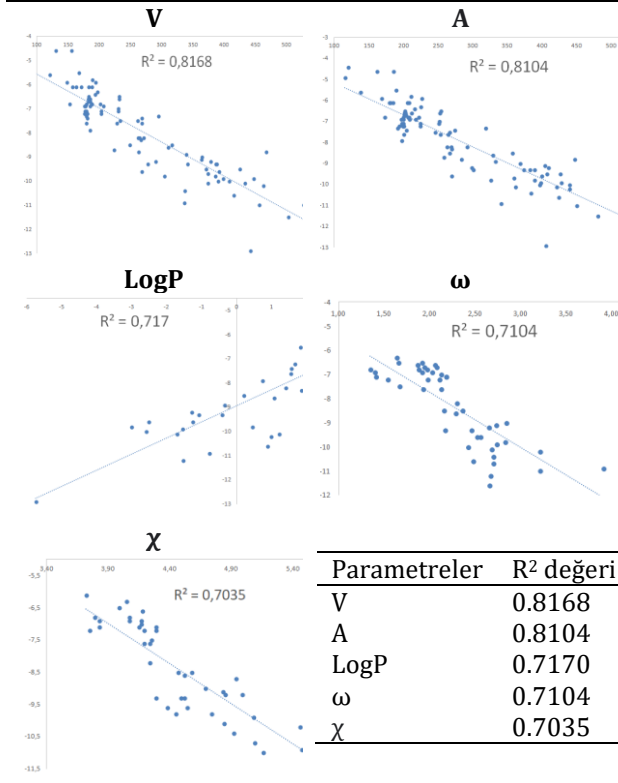
Arg (R), Glu (E), Gly (G), Ile (I), Leu (L), Met (M), Phe(F), Pro (P), Thr (T), Trp (W), Tyr (Y), Val (V)

	Geleneksel Hidrojen Bağı		Pi-Sigma		Karbon Hidrojen Bağı		Pi-Pi Bağı		Pi-Alkil Bağı		Pi-Sülfür		Pi-Anyon			
	P1075	W1076	F1079	F1107	V1110	T1111	V1120	I1124	I1127	M1137	T1138	P1141	T1162	G1164	E1165	F1167
CI-1			4.3	3.92	5.44		4.77									
CI-2																3.96
CI-3			4.52					5.5								



L-37		5.04						4.6
L-38					4.65	4.51		
L-40								
L-41					4.24	4.92	4.07	4.38
L-42								
L-44								
L-47								
L-51								
L-54								
L-55								
L-57		3.98	5.62					5.75
L-61	5.42	4.99	4.94			3.93		5.19
L-62								
L-67				5	2.97			
L-68								
L-70	4.36					5.24		
L-72			5.06					
L-74	4.57					5.31		
L-75			4.8					
L-76								
L-78								
L-81			4.43					
L-83	4.53					5.27		5.29
L-84								

**Tablo 4:** Çalışılan moleküllerin hacim (V), alan (A), lipofilite(LogP), elektrofilite( $\omega$ ), elektronegatiflik ( $\chi$ ) R<sup>2</sup> grafikleri



#### 4. Tartışma ve Sonuç

Elma içkurdunu kontrol altına almak, doğal ve etkili insektisitleri geliştirmek için insektisit özelliği bulunan bitki aktiflerinin moleküler kenetlenme metodu ve kantitatif yapı-aktivite ilişkileri modellemeleri kullanılarak analizi yapıldı. Analizde kullanılan fizikokimyasal parametreler, aminoasit etkileşim tablosu ve lineer regresyon grafikleri Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3, Tablo 4 te verilmiştir. 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 bitki aktif moleküllerin hesaplanan parametrelerinin  $-5.74 \leq \log P \leq 2.9$ ,  $0.15 \leq \mu \leq 7.89$ ,  $47.08 \leq \alpha \leq 87.14$ ,  $115.25 \leq A \leq 565.77$ ,  $99.41 \leq V \leq 363.52$ ,  $78.114 \leq M_a \leq 584.71$ ,  $-1928.61 \leq \text{enerji} \leq 251.44$ ,  $3.07 \leq \eta \leq 5.19$ ,  $0,10 \leq S \leq 0.16$ ,  $1.20 \leq \omega \leq 4.82$ ,  $3.89 \leq \chi \leq 5.47$  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, CI-1 10,5 kkal.mol<sup>-1</sup>, CI-2 10,4 kkal.mol<sup>-1</sup>, CI-3 10,2 kkal.mol<sup>-1</sup>, CI-4 -10 kkal.mol<sup>-1</sup>, CI-5 -9,7 kkal.mol<sup>-1</sup> olarak bulunmuştur.

Referans alınan ilaçların (CI-1, CI-2, CI-3, CI-4, CI-5), hedef proteinin istenilen bölgesinde gerçekleşen aminoasit etkileşimleri değerlendirilmiştir. Bu bağlamda, CI-1 molekülünün Phe1079, Phe1107, Val1110, Val1120 aminoasitleriyle pi alkil bağı oluşturduğu, ayrıca Leu2136 ve Val2204 aminoasitleriyle pi-sigma bağı etkileşimi gözlemlenmiştir. CI-2 molekülünün Phe1171, Trp2195 aminoasitleriyle pi-pi bağı, Ile2199 aminoasitiyle pi alkil bağı, ve Phe1167 aminoasitiyle en yakın olan pi-sigma bağı etkileşimleri belirlenmiştir. CI-3 molekülünün Phe1079, Ile1124, Val2204 aminoasitleriyle pi alkil bağı etkileşimi tespit edilmiştir. CI-4 molekülünün Phe1079, Phe1107, Val1110, Val120, Ile1124, Leu2136, Val2204 aminoasitleri ile toplam 7 adet pi alkil bağı etkileşimi saptanmıştır. CI-5 molekülü ise hedef bölgede 6 etkileşime sahiptir: En yakın pi-sigma bağı etkileşimi Val1110 aminoasitiyle gözlemlenmiştir, ayrıca Phe1079, Phe1107, Phe2140 aminoasitleriyle pi-pi

bağı oluştururken Val1120 ve Ile1124 aminoasitleriyle  $\pi$  alkil bağı etkileşimi yapmıştır.

Çalışma sonuçlarına dayanarak, bağlanma afinite değeri  $-10,9 \text{ kkal.mol}^{-1}$  olan L-7 molekülü, referans moleküllerle ortak olan Val1110, Val1120, Val2204 aminoasitler ile bağ mesafesi daha yakın  $\pi$  alkil bağ etkileşimi görülmüştür. Bununla birlikte, Trp1076 aminoasiti ile  $3,4 \text{ \AA}$ ' luk daha da yakın karbon hidrojen bağ etkileşimi kurmuştur. Özellikle referans ilaçlara kıyasla daha yakın  $\pi$  alkil bağları oluşturan camptothecin molekülü, ayrıca Trp1076 aminoasiti ile oluşturduğu yakın karbon hidrojen bağı ile afinitenin artmasına katkı sağlamıştır.

L-9 molekülü  $-10,6 \text{ kkal.mol}^{-1}$  bağlanma afinitesiyle referans moleküllerden daha yüksek değere sahiptir. Deltamethrin molekülü ile kıyaslandığında Phe1079, Val1110, Val1120 aminoasitleri etkileşiminin ortak olduğu, benzer bağ türleri sahip olduğu, Phe1079 ve Val1110 aminoasitleriyle daha yakın bağ mesafesi, Val2204 aminoasitiyle daha uzun bağ mesafesi gözlemlenmiştir.

Yapılan analizler sonucunda insektisit moleküllerinin çoğunlukla Phe1079, Phe1107, Val1110, Val1120, Ile1124, Val2204 aminoasitleri ile  $\pi$  alkil,  $\pi$ - $\pi$  bağı ve  $\pi$  sigma bağı etkileşim yaptığı,  $\pi$  alkil bağlarının fazlaca görüldüğü, insektisitlerin afinite değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Aday insektisit moleküllerinin piyasada satılan insektisitlere nazaran farklı aminoasitlerle farklı bağ türünde etkileşiminin

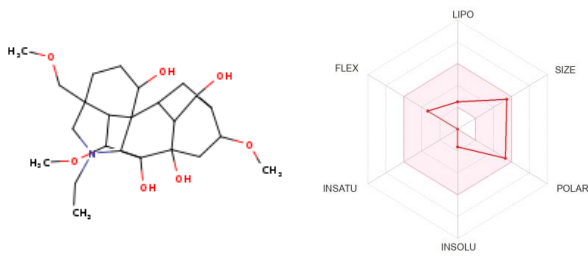
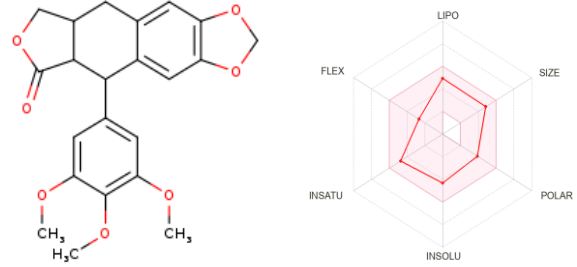
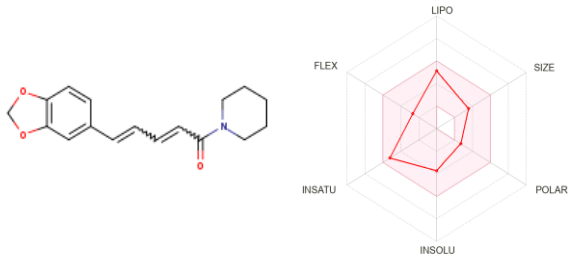
olduğu, güçlü afinite gösterdiği saptanmıştır. İnsektisit molekülleri ile karşılaştırma yapıldığında geleneksel hidrojen bağları ile etkileşimi olan L-12, L-16, L-18 moleküllerinin yanı sıra L-1, L-4, L-7, L-9, L-11, L-13, L-14, L-19 moleküllerinin insektisit moleküllerine benzer ve hatta daha iyi korelasyon sergilediği belirlenmiştir.

Yapılan çalışmada lineer regresyon grafiğinden elde edilen sonuçlar da analizde kullanılmıştır. Lineer regresyon sonuçlarının olduğu Tablo 4 incelendiğinde en yüksek korelasyonu sağlayan hacim ve alan parametrelerinin  $R^2$  değerleri sırasıyla  $0.8168, 0.8104$  olarak bulunmuş, istenen korelasyon  $304.23 \leq V \leq 578.92, 236.27 \leq A \leq 565.77$  aralığında olduğu tespit edilmiştir. Lipofilité parametresinin  $R^2$  değerlerinin  $0.7170$  olduğu belirlenmiş, lipofilik özelliğe sahip ligandların  $\log p$  değerleri  $-5.74 \leq \log P \leq 1.23$  aralığında değişiklik göstermiştir. Elektronegatiflik ve elektrofilik indeks önemli bir diğer parametrelerdir. Önerilen korelasyon değerleri  $2.41 \leq \omega \leq 4.82, 4.45 \leq \chi \leq 5.44$  aralığında olan elektronegatiflik ve elektrofilik indeksin  $R^2$  değerleri sırasıyla  $0,7104$  ve  $0,7035$  olarak saptanmıştır.

Çalışma sonucunda, Tablo 5' te 2D yapıları ve SwissADME haritaları gösterilen, 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.

**Tablo 5:** L-7, L-9, L-13, L-14, L-16, L-18, L-19 moleküllerinin 2D yapıları ve SwissADME haritaları

2D Yapıları	Swissadme Haritaları	2D Yapıları	Swissadme Haritaları
<b>L-7 (Camptothecin)</b>		<b>L-9 (Celabenzine)</b>	
<b>L-13 (Napelline)</b>		<b>L-14 (Deguelin)</b>	

**L-16 (Delcosine)****L-18 (Deoxypodophyllotoxin)****L-19 (Piperine)****Etik Beyanı**

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

**Kaynakça**

- [1] Tarım ve Orman Bakanlığı. [https://arastirma.tarimorman.gov.tr/tepge/Belgeler/PDF/Tarım Ürünleri Piyasaları/ELMATÜPHAZİRAN2023-TEPGE.pdf](https://arastirma.tarimorman.gov.tr/tepge/Belgeler/PDF/Tarim_Urunleri_Piyasaları/ELMATÜPHAZİRAN2023-TEPGE.pdf) (Erişim Tarihi: 28.07.2023)
- [2] Tarım ve Orman Bakanlığı. Bitki Zararlıları Zirai Mücadele Teknik Talimatları. <https://www.tarimorman.gov.tr/TAGEM/Belgeler/yayin/Bitkizararlılarıziraimücadeletalimatları.pdf> (Erişim Tarihi: 28.07.2023)
- [3] Jentsch, P. (2017). The resurgence of Codling Moth in the Hudson Valley. *Fruit Quarterly*, 25, 3.
- [4] Thaler, R., Brandstätter, A., Meraner, A., Chabicoński, M., Parson, W., Zelger, R., Dalla, J., Via, R. (2008). Dällinger, 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.
- [5] Yeşilirmak, M.M., Ay, R. (2023) *Cydia pomonella* (L)'da İnekisit Direnci ve Mekanizmaları: Küresel Durum, *Türk Bilim ve Mühendislik Dergisi*, 5(1), 54-61.
- [6] Tarım ve Orman Bakanlığı. <https://arastirma.tarimorman.gov.tr/zmmae/Belgeler/Sol%20Menu/Yay%4%B1nlar/%C3%9Ckımızde%20Zirai%20M%C3%BCcadel e%20Girdilerinin%20De%4%9Ferlendirilm esi.pdf> (Erişim Tarihi:17.07.2024)
- [7] Joshi N.K., Hull L.A., Krawczyk G. (2020). Insecticide Baseline Sensitivity in Codling Moth (*Lepidoptera: Tortricidae*) Populations From Orchards Under Different Management Practices. *Journal of Entomological Science*, 55(1), 105-116.
- [8] Kadoić Balaško, M., Bažok, R., Mikac, K.M., Lemic, D., Pajač Živković, I. (2020). Pest Management Challenges and Control Practices in Codling Moth: A Review. *Insects*, 11, 38.
- [9] Pszczolkowski, M.A. (2023). Prospects of Codling Moth Management on Apples with Botanical Antifeedants and Repellents. *Agriculture*, 13, 311.
- [10] Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., Shindyalov, I. N., Bourne, P. E. 2000. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res*, 28 235–242.
- [11] U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 1992-2016. Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases.
- [12] Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B. A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., Bolton, E. E. 2019. PubChem 2019 update: Improved access to chemical data. *Nucleic Acids Res*, 47(D1), 1102-1109.
- [13] Spartan 14v1.1.4 (2014) Wavefunction, Inc., Irvine, CA. (<https://www.wavefun.com/>)

- [14] Stewart, J. J. P. 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.
- [15] Stewart, J. J. P. 2008. Application of the PM6 method to modeling the solid state. *Journal of Molecular Modeling*, 14(6), 499–535.
- [16] Morris, G.M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M.F., Belew R.K., Goodsell D.S., Olson A.J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785-2791.
- [17] Trott, O., Olson, A. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455–461.
- [18] BIOVIA, Dassult Systèmes, [Discovery Studio Client], [Software], San Diego: Dassault Systèmes, [2021].
- [19] Daina, A., Michelin, O. & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep* 7, 42717.