

İndoksakarb ve Abamektin İnsektisitlerinin *Apis mellifera* Üzerindeki Toksik Etkilerinin Moleküler Kenetlenme Yöntemi ile İncelenmesi

Serkan Sugeçti 

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Çaycuma Gıda ve Tarım Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Zonguldak, Türkiye

Öne Çıkanlar

- Bu çalışmada, indoksakarb ve abamektin, *Apis mellifera*'nın detoksifikasyon enzimi GST ve feromon bağlayıcı proteini ile güçlü bağlanma afiniteleri olduğu gösterildi.
- Abamektin, feromon bağlayıcı protein ile indoksakarb'a kıyasla daha yüksek bir bağlanma enerjisine (-12.7 kcal/mol) sahipti.
- İndoksakarb ve abamektin, *A. mellifera*'nın feromon sinyalizasyonu ve detoksifikasyon mekanizmalarını etkileyebilir.

Makale Bilgileri

Geliş: 02/12/2024
Kabul: 29/04/2025

Anahtar Kelimeler

Apis mellifera,
Ekolojik riskler,
Detoksifikasyon,
Feromon bağlayıcı
protein

Öz

İnsektisitler, hedef olmayan organizmalar üzerinde önemli etkilere yol açarak ekosistem dengesi ve biyolojik çeşitlilik açısından ciddi riskler oluşturmaktadır. Bu çalışmada, yaygın olarak kullanılan iki insektisit olan indoksakarb ve abamektinin, ekolojik ve tarımsal açıdan kritik bir tür olan Apis mellifera üzerindeki etkileri incelendi. Bu insektisitlerin A. mellifera'nın detoksifikasyon enzimi glutatyon-S-transferaz (GST) ve feromon bağlayıcı protein ile olan bağlanma afiniteleri değerlendirildi. Elde edilen bulgular, abamektinin feromon bağlayıcı protein ile daha yüksek bir bağlanma afinitesi (-12.7 kcal/mol) gösterdiğini, indoksakarbın ise nispeten düşük bir bağlanma enerjisine (-10.6 kcal/mol) sahip olduğunu ortaya koydu. GST ile bağlanma enerjileri indoksakarb için -9.3 kcal/mol, abamektin için ise -8.4 kcal/mol olarak belirlendi. Her iki insektisit, proteinlerle hidrofobik etkileşimler ve hidrojen bağları gibi spesifik bağlanmalar sergileyerek, feromon sinyalizasyonu ve detoksifikasyon mekanizmalarını potansiyel olarak bozabileceğini gösterdi. Bu çalışma, insektisitlerin biyotransformasyonunda GST'nin kritik rolünü ve feromon bağlayıcı proteinlerin insektisitlerden olumsuz etkilendiğini gösterdi. Bu çalışmada ayrıca, bu bileşiklerin bal arıları üzerindeki ekolojik riskleri belirlendi.

Investigation of Toxic Effects of Indoxacarb and Abamectin Insecticides on *Apis mellifera* by Molecular Docking Method

Highlights

- In this study, indoxacarb and abamectin were shown to have strong binding affinities with the detoxification enzyme GST and pheromone binding protein of *Apis mellifera*.
- Abamectin had a higher binding energy (-12.7 kcal/mol) with the pheromone binding protein than indoxacarb.
- Indoxacarb and abamectin may affect the pheromone signaling and detoxification mechanisms of *A. mellifera*.

Article Info

Received: 02/12/2024
Accepted: 29/04/2025

Keywords

Apis mellifera,
Ecological risks,
Detoxification,
Pheromone binding
protein

Abstract

Insecticides pose serious risks to ecosystem balance and biodiversity by causing significant effects on non-target organisms. In this study, the effects of two widely used insecticides, indoxacarb and abamectin, on *Apis mellifera*, a critical species in ecological and agricultural terms, were investigated. The binding affinities of these insecticides with the detoxification enzyme glutathione-S-transferase (GST) and pheromone binding protein of *A. mellifera* were evaluated. The findings revealed that abamectin showed a higher binding affinity (-12.7 kcal/mol) with the pheromone binding protein, while indoxacarb had a relatively lower binding energy (-10.6 kcal/mol). The binding energies with GST were determined as -9.3 kcal/mol for indoxacarb and -8.4 kcal/mol for abamectin. Both insecticides exhibited specific binding such as hydrophobic interactions and hydrogen bonds with proteins, indicating that they could potentially disrupt pheromone signaling and detoxification mechanisms. This study demonstrated the critical role of GST in the biotransformation of insecticides and the negative effects of pheromone-binding proteins on insecticides. This study also determined the ecological risks of these compounds on honeybees.

1. GİRİŞ

İnsektisitlerin hedef olmayan canlılar üzerindeki etkileri, ekosistem dengesi ve biyolojik çeşitlilik açısından önemli bir endişe kaynağıdır. Bu kimyasallar, yalnızca hedef zararlıları değil, aynı zamanda toprak mikroorganizmaları, faydalı böcekler (örneğin, tozlayıcılar ve doğal avcılar), sucul organizmalar ve diğer çevresel unsurları da olumsuz yönde etkileyebilir [1]. İnsektisitlerin hedef dışı türlerde akut toksisiteye, biyokimyasal stres yanıtlarına ve popülasyon azalmasına yol açabileceği gösterilmiştir [2, 3]. Özellikle geniş spektrumlu insektisitlerin kullanımı, doğal düşmanların yok edilmesine ve zararlı türlerin direnç geliştirmesine neden olarak entegre zararlı yönetimi stratejilerini zayıflatabilir [4]. Bu bağlamda, insektisit uygulamalarının hedef dışı etkilerini minimize etmek için seçici pestisitlerin geliştirilmesi, alternatif kimyasalların araştırılması, doğru doz ve uygulama zamanlaması gibi sürdürülebilir yönetim uygulamalarına öncelik verilmelidir [5–7].

İndoksakarb ve abamektin tarımsal alanlarda sıklıkla kullanılan önemli insektisitlerdir. İndoksakarb, bir oksadiazin türevi olarak geliştirilen ve özellikle böcek kontrolünde etkili bir insektisit türüdür. Bu bileşik, hedef organizmaların sinir sistemi üzerinde etkili olarak sodyum kanallarını bloke eder ve sinir impulslarının iletimini engelleyerek böceklerin ölümüne yol açar [8, 9]. Seçici toksisite özelliği sayesinde, hedef olmayan organizmalara karşı daha az zararlı olması tercih edilir. Tarımsal üretimde, özellikle lepidopteran türleri gibi zararlılarla mücadelede yaygın olarak kullanılmaktadır [10]. Abamektin, tarımda, özellikle akarlar ve lepidopteran zararlılar gibi çeşitli eklem bacaklı organizmalara karşı etkili bir pestisit olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır [11, 12]. Etki mekanizması, hedef organizmaların sinir sistemindeki glutamat kapılı klor kanallarını aktive ederek nöromüsküler iletimi bozması ve paraliziye neden olmasıdır [13].

Feromon bağlayıcı proteinler, böceklerin çevresel kimyasal sinyalleri algılamasında kritik bir rol oynayan özel proteinlerdir. Bu proteinler, genellikle böceklerin antenlerinde ve diğer kemoreseptif organlarında bulunur. Feromon bağlayıcı proteinler, feromon moleküllerini algılayıcı nöronlara ulaştırarak, bu sinyallerin reseptörlerle etkileşim kurmasına olanak tanır. Bu süreç, tür içi iletişimde, çiftleşme davranışlarında ve besin arayışında hayati bir öneme sahiptir. Ayrıca, feromon bağlayıcı proteinler spesifik feromonlara olan yüksek bağlanma afinitesi, zararlı böceklerin kontrolü ve biyoteknolojik uygulamalar için önemli bir hedef olarak değerlendirilir [14, 15].

Apis mellifera, Apidae familyasına ait olan sosyal bir böcek türüdür. Dünya genelinde geniş bir dağılıma sahip olan bu tür hem doğal ekosistemlerde hem de tarımsal alanlarda polinasyona yardımcı olarak biyolojik çeşitliliğin ve tarımsal üretimin sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. *A. mellifera*, özellikle nektar ve polen toplama davranışıyla ekonomik değeri yüksek bal, balmumu ve diğer arı ürünlerinin üretiminde önemli bir türdür. Ancak, pestisit maruziyeti, iklim değişikliği ve *Varroa destructor* gibi parazitler nedeniyle popülasyonlarında ciddi azalmalar gözlenmektedir. Bu durum, ekolojik ve ekonomik sürdürülebilirlik açısından türün korunmasını ve sağlık durumunun izlenmesini zorunlu kılmaktadır [16, 17].

Tarımsal alanlarda kullanılan böcek ilaçları hem önemli bir çevre sorunu haline gelişmiştir hem de ekolojik denge için önemli hedef olmayan böceklerin popülasyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle geleneksel olarak kullanılan tarım ilaçlarının, hedef olmayan böcekler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Bu çalışmada, tarımsal alanlarda yaygın olarak kullanılan indoksakarb ve abamektin insektisitlerinin ekolojik ve ekonomik önemi olan *A. mellifera*, detoksifikasyon mekanizması ve feromon bağlayıcı protein üzerindeki in silico etkileri araştırılmıştır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada, tarımsal alanlarda yaygın olarak kullanılan indoksakarb ve abamektin insektisitlerinin, hedef olamayan organizma *A. mellifera*'nın detoksifikasyon enzimi GST ve feromon bağlayıcı protein ile bağlanma afinitesini belirlemek amacıyla Autodock Vina yazılımı [18] kullanıldı. GST (PDB: 7RHP) [19] ve feromon bağlayıcı proteinin (PDB:3CYZ) [20] kimyasal yapıları RCSB Protein Veri Bankası'ndan temin edildi (<https://www.rcsb.org>). Indoksakarb ve abamektin kimyasal yapısı PubChem veri tabanından alındı. (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Detoksifikasyon enzimi GST ve Feromon bağlayıcı protein yapılarındaki tüm bileşikler uzaklaştırıldı. Su molekülleri yapılardan çıkarıldı, böylece sterik engel bağlanma puanlarını etkilemedi ve hacimli ligandları aktif bölgelere bağlanması sağlandı. Kristal yapılardaki eksik polar hidrojenler ve Kollman yükleri eklendi. Her ligand molekülünün dönebilme kabiliyeti otomatik olarak belirlendi. Ligandların burulma noktaları serbest bırakıldı. Moleküler yerleştirme hesaplamalarının güvenilirliğini artırmak için 10 kez aynı hesaplama yapıldı. Bileşiklerin üç boyutlu ve iki boyutlu yapıları BIOVA Discovery Studio Visualizer 2021 (BIOVA, 2021) yazılımı aracılığıyla görselleştirildi.

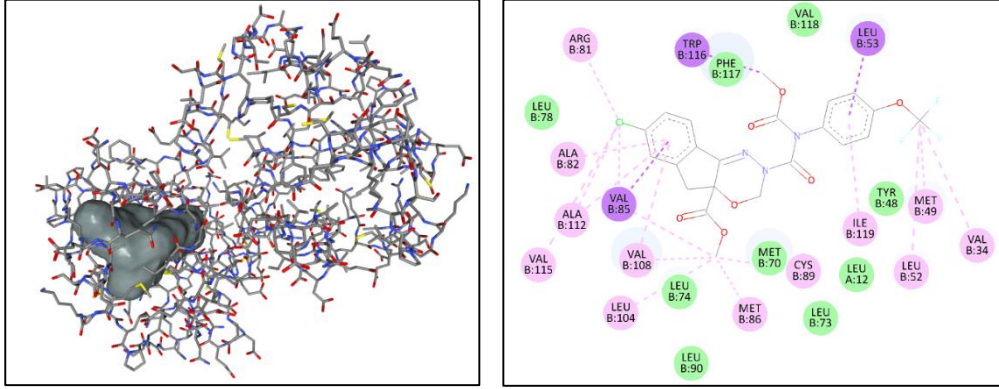
Çizelge 1. İndoksakarb ve abamektinin feromon bağlayıcı protein ve GST arasındaki etkileşimler ve bağlanma enerjisi (kcal/mol)

Protein	Bileşik	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Etkileşim Türü	Amino asit
İndoksakarb	Feromon bağlayıcı protein	-10.6	π -Sigma	VAL85; TRP116; LEU53
			π -Alkil	ALA82; ALA112; VAL108; ILE119;
			Alkil	ARG81; VAL115; LEU104; MET86; CYS89; LEU52; MET49; VAL34
	GST	-9.3	Karbon-Hidrojen	PRO35; PRO78; SER34; GLU89
			π -Alkil	PRO36; PHE229; PHE142; TYR138;
			Alkil	MET59; LEU58; PRO78; PRO36; MET134
			π - π	TYR138
			Halojen	ILE77
Abamektin	Feromon bağlayıcı protein	-12.7	π -Sigma	PHE10
			Karbon-Hidrojen	GLU15
	GST	-8.4	π -Sigma	TYR123
			Konvensiyonel Hidrojen	ARG91; ALA92
			π -Alkil	TYR130;
			Alkil	LYS131; MET136; LEU122; ARG91

3. BULGULAR

Bu çalışmada, indoksakarb ve abamektin insektisitlerinin feromon bağlayıcı protein ve GST ile etkileşimleri moleküler bağlanma enerjileri ve etkileşim türleri incelendi. Sonuçlar, abamektin'in feromon bağlayıcı protein ile -12.7 kcal/mol bağlanma enerjisi ile yüksek bir afiniteye sahip olduğunu gösterdi (Çizelge 1). Buna karşın, İndoksakarb'ın feromon bağlayıcı protein ile olan bağlanma enerjisi -10.6 kcal/mol olup, bu protein ile güçlü bir etkileşim gösterdi (Çizelge 1 ve Şekil 1). GST ile olan bağlanma enerjileri ise İndoksakarb için -9.3 kcal/mol (Şekil 2) ve Abamektin için -8.4 kcal/mol (Şekil 4) olarak belirlendi.

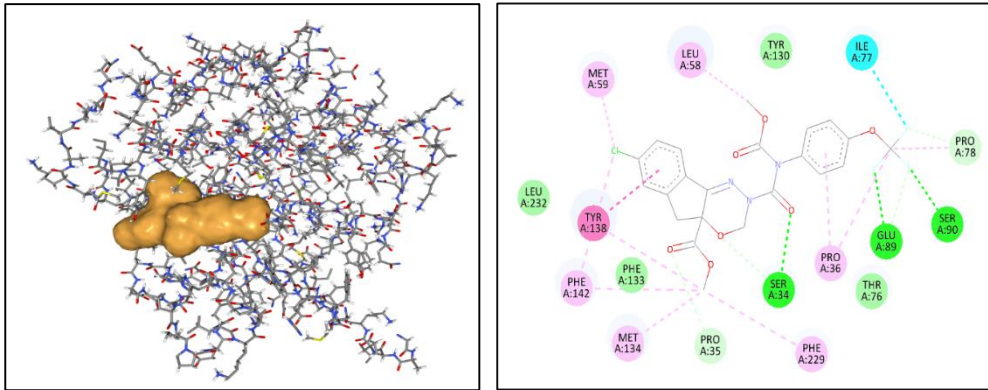
Moleküler düzeyde, indoksakarb ve abamektin'in her iki protein ile farklı bağlanma afinitelerine sahip olduğu belirlendi. Her iki bileşik, feromon bağlayıcı protein ve GST ile π -sigma, π -alkil ve alkil gibi hidrofobik etkileşimlerin yanı sıra, karbon-hidrojen ve konvansiyonel hidrojen bağları gibi spesifik etkileşimler sergilemiştir. İndoksakarb, feromon bağlayıcı protein özellikle VAL85, TRP116 ve LEU53 ile π -sigma etkileşimleri gösterirken (Şekil 1), Abamektin'in feromon bağlayıcı protein ile PHE10 üzerinden aynı etkileşim türünü oluşturduğu tespit edildi (Şekil 3). GST, indoksakarb ve abamektin sırasıyla TYR138 ve TYR123 ile π -sigma etkileşimleri kurmuştur (Çizelge 1).



Şekil 1. İndoksakarb ile feromon bağlayıcı protein arasındaki etkileşimlerin üç boyutlu (a) ve iki boyutlu (b) gösterimi

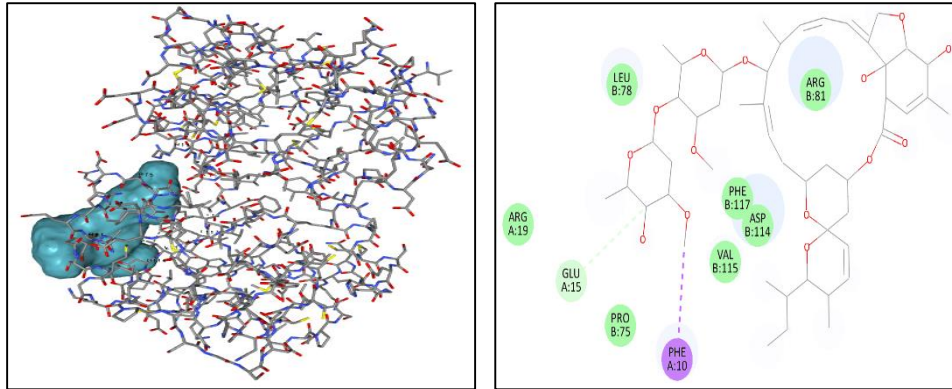
4. TARTIŞMA

Çevre kirliliğinin en önemli faktörlerinden biri tarım ilaçlarıdır. İnsektisitlerin zararlı böcekler üzerinde yaptığı toksik etkilerin yanı sıra hedef olmayan organizmalar üzerinde de olumsuz etkiler yaptığı bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada; abamektinin *Apis mellifera ligustica* ve *Apis cerana cerana* üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, abamektinin, arıların transkripsiyon, translasyon ve metabolizma ağlarını bozduğunu göstermiştir. Ayrıca abamektinin, *A. mellifera ligustica*'dan ziyade *A. cerana cerana* üzerinde daha güçlü etki yaptığı bildirilmiştir [21]. Yapılan başka bir çalışmada, abamektin and lambda-cyhalothrine maruz kalan bal arılarında bağışıklık ve detoksifikasyon enzim düzeylerini ve gen ifadelerini bozduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, Karışık pestisitlerin öldürücü olmayan dozlarının *A. mellifera*'nın bağırsak mikrobiyal dengesini bozduğu rapor edilmiştir [22]. Choi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, lambda-sihalotrin (LCY) ve spinetoram'ın (SPI) bal arısı larvaları üzerindeki toksik etkileri araştırılmıştır [23].



Şekil 2. İndoksakarb ile GST arasındaki etkileşimlerin üç boyutlu (a) ve iki boyutlu (b) gösterimi

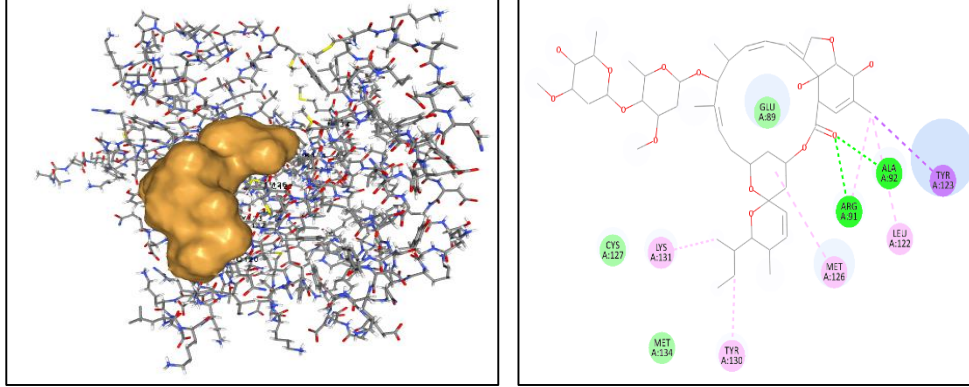
Bu çalışmada pestisitlere subletal ve kalıntı konsantrasyonlarda maruz kalan arılarda detoksifikasyon, antioksidasyon ve nörotransmisyonla ilgili enzimlerin aktivitelerinde önemli değişimler meydana geldiği bulunmuştur [23]. Benzer şekilde bu çalışmada, tarımsal alanlarda yoğun kullanılan iki insektisit indoksakarb ve abamektinin detoksifikasyon enzimi GST ve feromon bağlayıcı protein ile önemli etkileşime girdiği belirlendi. Bu çalışmada indoksakarb ve abamektin insektisitlerinin önemli detoksifikasyon enzimi GST ile güçlü bir bağ kurduğu gösterilmiştir. Böceklerde insektisitlerin biyotransformasyonunda GST enzimi önemli rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada, klinik bir ilaç olan gemifloksasinin *Drosophila melanogaster* GST enzimi, üzerinde olumsuz etkiler yaptığı belirlenmiştir [24]. Yapılan başka bir çalışmada, bakır oksit nanopartiküllerine maruz kalan *Galleria mellonella* larvalarında oksidatif stres ve buna bağlı antioksidan yanıtlar araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, böceğin orta bağırsağında ve yağ cisimciğinde GST ve CAT seviyelerinin, nanopartikülün oksidatif etkilerini azaltmak için arttığı bildirilmiştir [25]. Yapılan başka bir çalışmada, abamektine maruz kalan *Tetranychus urticae* böceklerinde detoksifikasyon enzimleri GST ve sitokrom P450 seviyelerinin arttığı belirlenmiştir [26]. Başka bir çalışmada farklı bitkiler ile beslenen tütün kurdu, *Spodoptera litura* larvalarında GST ve asetilkolin esterase enzim seviyeleri araştırılmıştır. Elde edilen veriler, larval diyetle nikotin eklenmesi, asetilkolin esterase aktivitesini azalttı, GST aktivitesini artırdığını göstermiştir. Bu çalışmada ayrıca, tütün, Çin lahanası ve börülce ile beslenen larvalardaki GST aktiviteleri sırasıyla tütünlle beslenen larvalardaki aktivitelerden 2,4, 1,7 ve 1,2 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir [27]. Yapılan başka moleküler kenetlenme çalışmasında, öjenol ve temefosun *Aedes aegypti*'nin metabolik detoksifikasyon enzimleriyle (GST, Sitokrom P450 ve asetilkolin esterase) iyi bir şekilde kenetlendiğini ortaya koymuştur [28]. Çalışmalardan elde edilen sonuçlar, farklı kimyasallara maruz kalan böceklerde detoksifikasyon mekanizmasının etkilendiğini göstermektedir ve bu çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir.



Şekil 3. Abamektin ile feromon bağlayıcı protein arasındaki etkileşimlerin üç boyutlu (a) ve iki boyutlu (b) gösterimi

Feromon bağlayıcı proteinler, böceklerin iletişiminde, çiftleşme davranışlarında ve besin arayışında kilit rol oynamaktadır. Feromon bağlayıcı proteinler insektisitlerden ve ağır metallerden olumsuz etkilenmektedir. Bu çalışmada, indoksakarb ve abamektin insektisitlerinin *A. mellifera* feromon bağlayıcı proteinini ile güçlü bir bağ kurduğu belirlendi. Yapılan bir çalışmada, *Glyphodes pyloalis*'teki feromon bağlayıcı protein 1'in organofosforlu insektisitlere bağlanma özellikleri araştırılmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, *G. pyloalis* feromon bağlayıcı protein 1 ile organofosforlu insektisitlerden klorpirifos ve foksime ile önemli bağlanma afinitesi olduğunu göstermiştir [29]. Yapılan başka bir çalışmada, *Athetis lepigone*'daki iki genel koku bağlayıcı proteinin seks feromonları ile bitki uçucu yağlarının moleküler kenetlenme yöntemi ile etkileşimleri araştırılmıştır. Seks feromonlarına, iki mısır bitkisi uçucu maddesine ve iki insektisite yüksek oranda bağlandığı tespit edilmiştir [30]. Yapılan başka bir çalışmada, önemli bir orman zararlısı olan *Dioryctria abietella* koku bağlayıcı proteinler üzerinde bazı uçucu maddelerin ve insektisitlerin in silico etkileri araştırılmıştır. Elde edilen moleküler simülasyon sonuçlarına göre; insektisitler ile koku bağlayıcı proteinlerin güçlü bağlanma afinitesine sahip olduğu bildirilmiştir [31].

Çalışmalardan elde edilen sonuçlar, kimyasal ve bitkisel bileşiklerin böceklerin feromon ve koku bağlayıcı proteinlerin önemli etkileşimler gösterdiği belirlenmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre indoksakarb ve abamektin insektisitleri ile feromon bağlayıcı proteinlerin yüksek bağlanma afinitesine sahip olduğu belirlendi. Elde edilen veriler mevcut çalışmalar ile benzer sonuçlar gösterdi.



Şekil 4. Abamektin ile GST arasındaki etkileşimlerin üç boyutlu (a) ve iki boyutlu (b) gösterimi

Sonuç olarak bu çalışmada, tarımsal üretimde yaygın olarak kullanılan indoksakarb ve abamektin insektisitlerinin ekonomik öneme sahip *A. mellifera* üzerindeki potansiyel etkilerini moleküler düzeyde inceleyerek, bu bileşiklerin detoksifikasyon enzimi GST ve feromon bağlayıcı proteinleri ile güçlü bağlanma afiniteleri sergilediğini ortaya konuldu. Tarımsal alanlarda seçici pestisitlerin geliştirilmesi ve uygulama yöntemlerinin optimize edilmesi, *A. mellifera* gibi kritik öneme sahip hedef olamayan türlerin korunmasına katkı sağlayacaktır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI/ÇAKIŞMASI BİLDİRİMİ

Yazarlar arasında çıkar çatışması/çakışması bulunmamaktadır.

YAZARLARIN KATKI ORANI

Serkan Sugeçti: Metodoloji, Araştırma, Materyal temini, Kavramlaştırma, İçerik analizi, Makalenin yazımı- İnceleme ve Düzenleme.

KAYNAKLAR

- [1] Antwi, F. B., & Reddy, G. V. P. (2015). Toxicological effects of pyrethroids on non-target aquatic insects. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40(3), 915–923. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.09.023>
- [2] Phogat, A., Singh, J., Kumar, V., & Malik, V. (2022). Toxicity of the acetamiprid insecticide for mammals: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 20(2), 1453–1478. <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01353-1>
- [3] Brasseur, M. V., Leese, F., Schäfer, R. B., Schreiner, V. C., & Mayer, C. (2023). Transcriptomic sequencing data illuminate insecticide-induced physiological stress mechanisms in aquatic non-target invertebrates. *Environmental Pollution*, 335, 122306. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.122306>
- [4] Ju, D., Mota-Sanchez, D., Fuentes-Contreras, E., Zhang, Y.-L., Wang, X.-Q., & Yang, X.-Q. (2021). Insecticide resistance in the *Cydia pomonella* (L): Global status, mechanisms, and research directions. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 178, 104925. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2021.104925>
- [5] Sugeçti, S., Büyükgüzel, E., & Büyükgüzel, K. (2016). Laboratory assays of the effects of oxfendazole on Biological Parameters of *Galleria mellonella* (Lepidoptera: Pyralidae). *Journal of Entomological Science*, 51(2), 129–137. <https://doi.org/10.18474/JES15-36.1>
- [6] Sugeçti, S., Kepekçi, A. B., & Büyükgüzel, K. (2023). Effects of midazolam on antioxidant levels, biochemical and metabolic parameters in eurygaster integriceps puton (Hemiptera: Scutelleridae) eggs parasitized by trissolcus semistriatus nees (Hymenoptera: Scelionidae). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 110(1), 4. <https://doi.org/10.1007/s00128-022-03648-7>

- [7] Sertçelik, M., Sugeçti, S., Öztürkkan, F. E., & Hökelek, T. (2023). Synthesis, characterization and effects on biochemical parameters of model organism *Galleria mellonella* L. (Lepidoptera: Pyralidae) of Cu(II) 4-cyanobenzoate with 4-cyanopyridine complex. *Chemical Papers*, 77(9), 5331–5342. <https://doi.org/10.1007/s11696-023-02865-6>
- [8] Moustafa, M. A. M., Fouad, E. A., Abdel-Mobdy, Y., Hamow, K. Á., Mikó, Z., Molnár, B. P., & Fónagy, A. (2021). Toxicity and sublethal effects of chlorantraniliprole and indoxacarb on *Spodoptera littoralis* (Lepidoptera: Noctuidae). *Applied Entomology and Zoology*, 56(1), 115–124. <https://doi.org/10.1007/s13355-020-00721-7>
- [9] Lemes, A. A. F., Sipriano-Nascimento, T. P., Vieira, N. F., Cardoso, C. P., Vacari, A. M., & De Bortoli, S. A. (2021). Acute and chronic toxicity of indoxacarb in two populations of *Plutella xylostella* (Lepidoptera: Plutellidae). *Journal of Economic Entomology*, 114(1), 298–306. <https://doi.org/10.1093/jee/toaa260>
- [10] Vojoudi, S., Saber, M., Gharekhani, G., & Esfandiari, E. (2017). Toxicity and sublethal effects of hexaflumuron and indoxacarb on the biological and biochemical parameters of *Helicoverpa armigera* (Hübner) (Lepidoptera: Noctuidae) in Iran. *Crop Protection*, 91, 100–107. <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2016.09.020>
- [11] Subala, S. P., Zubero, E. E., Alatorre-Jimenez, M. A., & Shivakumar, M. S. (2017). Pre-treatment with melatonin decreases abamectin induced toxicity in a nocturnal insect *Spodoptera litura* (Lepidoptera: Noctuidae). *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 56, 76–85. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.08.025>
- [12] Lima, B. S. A., Rocha, F. A. D., Plata-Rueda, A., Zanoncio, J. C., Cossolin, J. F. S., Martínez, L. C., & Serrão, J. E. (2024). Abamectin induces mortality, inhibits food consumption, and causes histological changes in the midgut of the velvetbean caterpillar *Anticarsia gemmatilis* (Lepidoptera: Noctuidae). *Journal of Pest Science*, 97(1), 213–227. <https://doi.org/10.1007/s10340-023-01642-4>
- [13] Kolar, L., Kožuh Eržen, N., Hogerwerf, L., & Van Gestel, C. A. M. (2008). Toxicity of abamectin and doramectin to soil invertebrates. *Environmental Pollution*, 151(1), 182–189. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2007.02.011>
- [14] Chang, H., Liu, Y., Yang, T., Pelosi, P., Dong, S., & Wang, G. (2015). Pheromone binding proteins enhance the sensitivity of olfactory receptors to sex pheromones in *Chilo suppressalis*. *Scientific Reports*, 5(1), 13093. <https://doi.org/10.1038/srep13093>
- [15] Jing, D., Zhang, T., Prabu, S., Bai, S., He, K., & Wang, Z. (2020). Molecular characterization and volatile binding properties of pheromone binding proteins and general odorant binding proteins in *Conogethes pinicolalis* (Lepidoptera: Crambidae). *International Journal of Biological Macromolecules*, 146, 263–272. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.248>
- [16] Khalifa, S. A. M., Elshafiey, E. H., Shetaia, A. A., El-Wahed, A. A. A., Algethami, A. F., Musharraf, S. G., El-Seedi, H. R. (2021). Overview of bee pollination and its economic value for crop production. *Insects*, 12(8), 688. <https://doi.org/10.3390/insects12080688>
- [17] Papa, G., Maier, R., Durazzo, A., Lucarini, M., Karabagias, I. K., Plutino, M., Negri, I. (2022). The honey bee *apis mellifera*: an insect at the interface between human and ecosystem health. *Biology*, 11(2), 233. <https://doi.org/10.3390/biology11020233>
- [18] Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- [19] Moural, T. W., Koirala B K, S., Bhattarai, G., He, Z., Guo, H., Phan, N. T., Zhu, F. (2024). Architecture and potential roles of a delta-class glutathione S-transferase in protecting honey bee from agrochemicals. *Chemosphere*, 350, 141089. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.141089>
- [20] Pesenti, M. E., Spinelli, S., Bezirard, V., Briand, L., Pernollet, J.-C., Campanacci, V., Cambillau, C. (2009). Queen bee pheromone binding protein pH-Induced domain swapping favors pheromone release. *Journal of Molecular Biology*, 390(5), 981–990. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2009.05.067>
- [21] Li, G., Zhao, H., Guo, D., Liu, Z., Wang, H., Sun, Q., Guo, X. (2022). Distinct molecular impact patterns of abamectin on *Apis mellifera ligustica* and *Apis cerana cerana*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 232, 113242. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113242>
- [22] Chen, X., Wang, F., Guo, H., Liu, X., Wu, S., Lv, L., & Tang, T. (2024). Uncovering hidden dangers: The combined toxicity of abamectin and lambda-cyhalothrin on honey bees. *Science of The Total Environment*, 933, 173126. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.173126>
- [23] Choi, J.-Y., Chon, K., Kim, J., Vasamsetti, B. M. K., Kim, B.-S., Yoon, C.-Y., Lee, J.-H. (2024). Assessment of Llambda-cyhalothrin and spinetoram toxicity and their effects on the activities of antioxidant enzymes and acetylcholinesterase in honey bee (*Apis mellifera*) larvae. *Insects*, 15(8), 587. <https://doi.org/10.3390/insects15080587>
- [24] Aslan, N., Büyükgüzel, E., & Büyükgüzel, K. (2019). Oxidative effects of gemifloxacin on some biological traits of *drosophila melanogaster* (Diptera: Drosophilidae). *Environmental Entomology*, 48(3), 667–673. <https://doi.org/10.1093/ee/nvz039>
- [25] Sezer Tuncsoy, B., Tuncsoy, M., Gomes, T., Sousa, V., Teixeira, M. R., Bebianno, M. J., & Ozalp, P. (2019). Effects of copper oxide nanoparticles on tissue accumulation and antioxidant enzymes of *Galleria mellonella* L. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 102(3), 341–346. <https://doi.org/10.1007/s00128-018-2529-8>

- [26] Yorulmaz, S., & Ay, R. (2009). Multiple resistance, detoxifying enzyme activity, and inheritance of abamectin resistance in *Tetranychus urticae* Koch (Acarina: Tetranychidae). *Turkish Journal of Agriculture and Forestry*. <https://doi.org/10.3906/tar-0809-15>
- [27] Xue, M., Pang, Y.-H., Li, Q.-L., & Liu, T.-X. (2010). Effects of four host plants on susceptibility of *Spodoptera litura* (Lepidoptera: Noctuidae) larvae to five insecticides and activities of detoxification esterases: Effect of host plant on susceptibility of *S. litura* to insecticides. *Pest Management Science*, 66(12), 1273–1279. <https://doi.org/10.1002/ps.2005>
- [28] Adhikari, K., Sarma, R., & Khanikar, B. (2022). In-silico interactions of eugenol and temephos with metabolic detoxifying enzymes of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *International Journal of Tropical Insect Science*, 42(2), 1987–1996. <https://doi.org/10.1007/s42690-021-00727-w>
- [29] Li, Y.-J., Gu, F.-M., Chen, H.-C., Liu, Z.-X., Song, W.-M., Wu, F.-A., Wang, J. (2024). Binding characteristics of pheromone-binding protein 1 in *Glyphodes pyralis* to organophosphorus insecticides: Insights from computational and experimental approaches. *International Journal of Biological Macromolecules*, 260, 129339. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.129339>
- [30] Zhang, X.-Q., Yan, Q., Li, L.-L., Xu, J.-W., Mang, D., Wang, X.-L., Zhang, L.-W. (2020). Different binding properties of two general-odorant binding proteins in *Athetis lepigone* with sex pheromones, host plant volatiles and insecticides. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 164, 173–182. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2020.01.012>
- [31] Wu, C., Yin, N., Guo, Y., Wang, Z., & Liu, N. (2022). Two antenna-enriched odorant binding proteins in *dioryctria abietella* tuned to general odorants and insecticides. *Insects*, 13(12), 1145. <https://doi.org/10.3390/insects13121145>