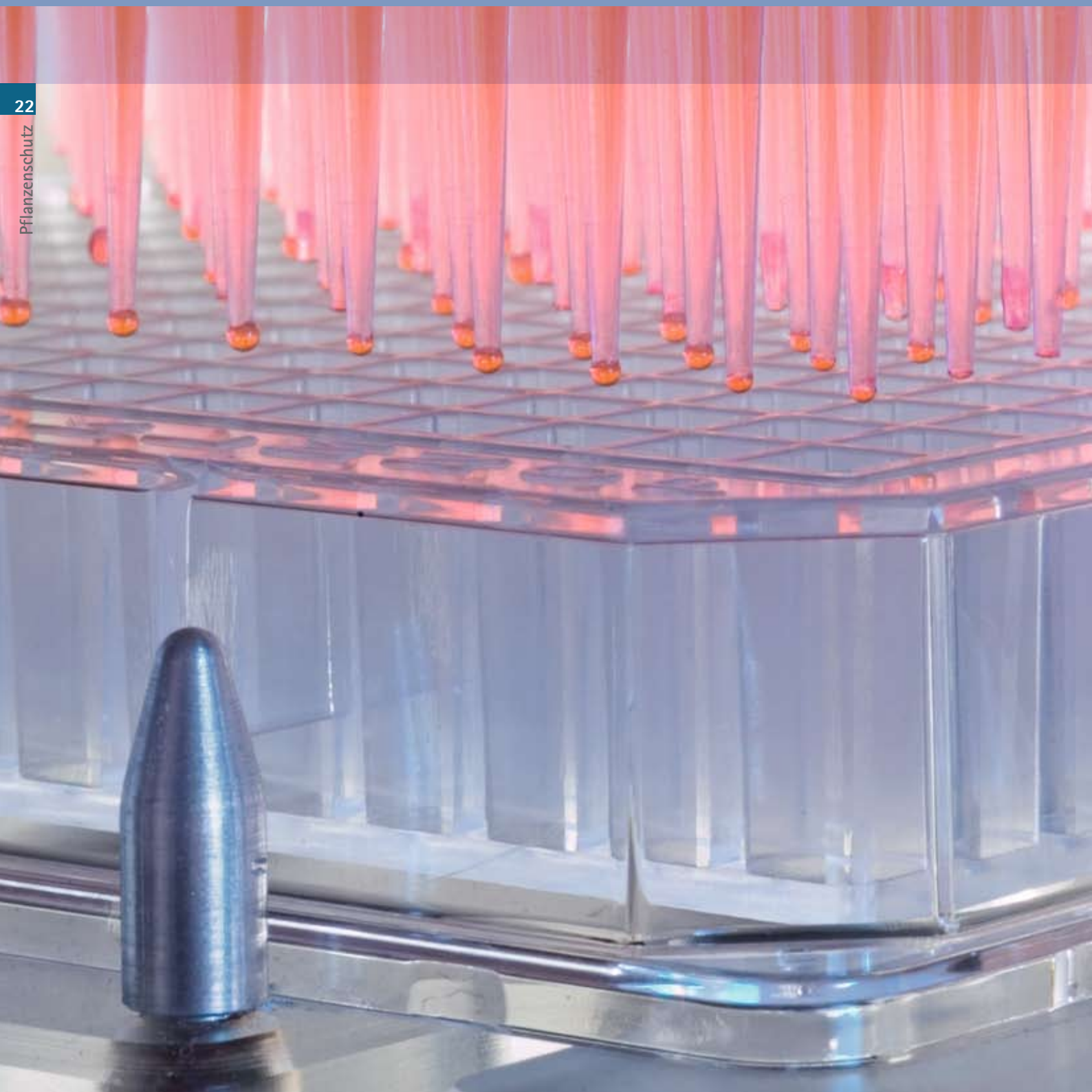


Neuer insektizider Wirkmechanismus entdeckt

Eine Klasse für sich

22

Pflanzenschutz





Pflanzenschutzforschung: In vielen Testreihen haben die Forscher (v. li.) Dr. Ulrich Ebbinghaus-Kintscher, Dr. Peter Lümmer, Dr. Rüdiger Fischer und Dr. Klaus Raming eine Substanz optimiert, die ganz gezielt gegen Schadinsekten wie die *Heliothis*-Raupe wirkt. Der Pipettierroboter für die automatische Probenpräparation (großes Foto) war dabei eine unverzichtbare Hilfe.



Schadinsekten verursachen weltweit immer noch dramatische Ernteaussfälle. Nur innovative Pflanzenschutzmittel können dem wirksam entgegenreten. Bayer CropScience hat eine Substanz entwickelt, die gefährliche Schadinsekten hoch selektiv bekämpft, umweltfreundlich ist und Nützlinge schont. Der neuartige biochemische Wirkmechanismus der Substanz bildet den Ausgangspunkt für eine eigenständige Insektizidklasse.

Quer durch ein ganzes Büffet von Köstlichkeiten frisst sich die kleine Raupe Nimmersatt im gleichnamigen Kinderbuch. Sehr viel weniger amüsant als die literarische Figur sind ihre Vorbilder in der Natur, wie zum Beispiel die Baumwollwurm. Denn vor der Metamorphose der grünen Raupe zu einer cremefarbenen Motte stehen unter anderem Früchte und Gemüse, Tee- und Baumwollpflanzen auf ihrem Speiseplan. Nicht einmal Geranien sind vor *Heliothis virescens*, so ihr wissenschaftlicher Name, sicher. Ihr großer Appetit macht die Baumwollwurm zu einem der bedeutendsten Pflanzenschädlinge überhaupt: Allein in den USA vernichten Raupen dieser Art Jahr für Jahr Nutzpflanzen im Wert von etwa einer Viertelmilliarde Dollar.

Doch jetzt könnte ein neues Insektizid selbst den Baumwollwürmern das Fürchten lehren, die gegen bisherige Pflanzenschutzmittel resistent geworden sind. Denn Bayer CropScience hat einen neuen Wirkstoff mit ganz erstaunlichem Potenzial in der Markteinführung: Die Substanz Flubendiamide ist buchstäblich eine Klasse für sich. Sie bindet an ein Protein in Insektenzellen, das bisher

von keinem Pflanzenschutzmittel angegriffen wird. So stellt Flubendiamide eine wichtige Alternative zu bisherigen Wirkstoffen dar. Denn bislang wird der Insektizid-Markt nur von vier verschiedenen Wirkmechanismen beherrscht, die allesamt auf die Übertragung von Nervensignalen wirken. Die Einführung einer neuen Substanzklasse mit neuem Wirkmechanismus wird also den Spielraum der Anwender beträchtlich erweitern.

Selektive Wirkung gegen Insekten

„Die Substanz ist sehr effizient und wirkt selbst in geringsten Mengen gegen schädliche Insekten“, berichtet Dr. Klaus Raming, der den Bereich Physiologie und Biochemie in der Insektizid-Forschung bei Bayer CropScience leitet und auch für die Entschlüsselung von neuen Wirkmechanismen verantwortlich ist. Ebenso bedeutsam: Flubendiamide ist hoch selektiv für Insekten und hat bei Wirbeltieren – also auch beim Menschen – keinen Effekt.

Der bislang einzigartige Wirkmechanismus von Flubendiamide macht es

Wie der Ryanodin-Rezeptor zu seinem Namen kam

Ryania speciosa ist eine Pflanze, die sich wehren kann. Der südamerikanische Strauch enthält nämlich einen Stoff mit insektizider Wirkung. Dies wurde bereits Mitte des vergangenen Jahrhunderts entdeckt, und Ryanodin als Pflanzenschutzmittel mit Breitenwirkung auf den Markt gebracht. Wie die Forschung zeigen konnte, dockt der Wirkstoff an ein membrangebundenes Molekül in Muskelzellen an, das dann entsprechend Ryanodin-Rezeptor genannt wurde. Als eine Art Kanal reguliert der Rezeptor die Calcium-Konzentration im Zellinneren. Ryanodin stört diesen empfindlichen Prozess und bewirkt durch eine massive Ausschüttung des Mineralstoffs starke Muskelkontraktionen. Allerdings ist die Wirkung nicht nur auf Schadinsekten beschränkt: Ryanodin ist auch für Menschen, Vögel und Fische giftig und konnte sich als Pflanzenschutzmittel nie durchsetzen. Die gezielte Suche nach anderen Insektiziden mit identischem Wirkmechanismus bei höherer Selektivität blieb erfolglos. Doch die Wirkstoffklasse der Phthalsäurediamide zeigt jetzt, dass eine hohe Selektivität zusammen mit hoher Effizienz erreicht werden kann – wenn eine andere Bindestelle als die des Ryanodins am Rezeptor genutzt wird.

zum Ausgangspunkt für die Entwicklung weiterer Insektizide mit ähnlichem Effekt auf andere Insektenarten. „Entscheidend ist bei Pflanzenschutzmitteln immer die Breite der Einsatzmöglichkeiten“, meint Dr. Peter Lümmer, der den neuen Wirkstoff von Seiten der Biochemie her betreut. „Und bei den Phthalsäurediamiden, zu denen Flubendiamide gehört, können wir wirklich von einem großen Potenzial sprechen.“

„Flubendiamide ist das Produkt eines jahrelangen chemischen Optimierungsprozesses“, berichtet Dr. Rüdiger Fischer, der die Forschungskooperation mit der japanischen Firma Nihon Nohyaku leitet,

bei der Flubendiamide entdeckt wurde. Für die Entwicklung zu einem fertigen Produkt und die globale Vermarktung suchte sich das kleine Unternehmen einen größeren Partner mit Erfahrung – und fand ihn im Jahre 2001 in Bayer CropScience.

Gemeinsam entschieden sich die Forscher beider Unternehmen, den molekularen Funktionsmechanismus dieser vielversprechenden Substanz zu entschlüsseln. „Die Kenntnis des zugrunde liegenden Mechanismus hilft, einen Wirkstoff besser zu verstehen“, so Lümmer. Bei Flubendiamide stießen die Forscher zu ihrer großen Überraschung

auf einen alten Bekannten: den Ryanodin-Rezeptor, der in der Muskelkontraktion von Insekten eine Rolle spielt. Dieses Molekül hatten viele Pflanzenschutzforscher zwar schon lange als möglichen Ansatzpunkt im Visier, die Herstellung eines entsprechenden Insektizids war jedoch noch niemand gelungen.

Muskelzelle als Andockstelle

Der Grund dafür wurde jetzt klar: Flubendiamide lagert sich nicht an eine bereits bekannte Bindestelle, sondern an eine andere Region des Ryanodin-Rezeptors und beeinflusst dessen Aktivität. „Niemand wusste von der Existenz dieser weiteren Bindestelle“, so Dr. Ulrich Ebbinghaus-Kintscher, Spezialist für Physiologie und Elektrophysiologie im Flubendiamide-Entwicklungsteam. „Die Entdeckung, dass Ryanodin-Rezeptoren tatsächlich als Zielmoleküle genutzt werden können und dies über eine neue Angriffsstelle passiert, ist der eigentlich große Durchbruch.“

Die Ryanodin-Rezeptoren regulieren in Muskelzellen die Konzentration von Calcium. Der Mineralstoff ist in bestimmten zellulären Strukturen gespeichert, in deren Membranen die Ryanodin-Rezeptoren sitzen. Soll sich der Muskel kontrahieren, muss Calcium aus den Speicherstrukturen in das Zellinnere

Nimmersatt: Die kleine Heliiothis-Raupe (li.) richtet in Landwirtschaft und Gartenbau großen Schaden an. Abhilfe könnte die neue Substanz Flubendiamide schaffen, die in vielen Testreihen optimiert wurde. DNS-Analysen, wie Angelika Kress sie vornimmt (re.), konnten zusammen mit vielen anderen modernen Technologien den insektenspezifischen Wirkmechanismus aufklären und helfen, dem unersättlichen Raupenfraß Einhalt zu gebieten.



ausgeschüttet werden. Ryanodin-Rezeptoren agieren hierbei als Calcium-Kanäle.

Unter der Einwirkung von Flubendiamide aber bricht das System zusammen: Die Calcium-Kanäle bleiben dauerhaft offen, und das gesamte Calcium wird freigesetzt. Das hat enorme Folgen: Die betroffenen Insekten verlieren ihre Muskelkontrolle, erstarren und sterben.

Umso erstaunlicher ist, dass menschliche Zellen und die anderer Wirbeltiere überhaupt nicht auf die Substanz reagieren. Schließlich verfügen auch sie über Ryanodin-Rezeptoren mit entsprechender Funktion. Diese allerdings sind geringfügig anders aufgebaut als die Kanäle in den Insektenzellen. Offenbar genügen diese kleinen Unterschiede schon, um die Substanz hoch selektiv zu machen.

Diese Strukturvarianten der Ryanodin-Rezeptoren wollen sich die Bayer-

Forscher auch für die zukünftige Entwicklung weiterer Insektizide auf Phthalsäurediamid-Basis zunutze machen. Andere Phthalsäurediamide wären dann im günstigsten Fall so effizient und selektiv wie Flubendiamide – allerdings im Angriff gegen andere Schadinsekten, deren Ryanodin-Rezeptoren ebenfalls unterschiedlich aufgebaut sind.

Pflanzenschutz-Innovation mit großem Potenzial

„Der nächste Schritt wird deshalb sein, die chemische Struktur weiter zu optimieren“, so Fischer. „Ziel ist es, das Wirkspektrum nachfolgender Wirkstoffgenerationen zu erweitern und neben den Raupen auch andere Insekten wie zum Beispiel Blattläuse zu erfassen.“ „Ich könnte mir sogar vorstellen, dass wir spezielle Phthalsäurediamide einmal

in der Tiergesundheit einsetzen werden, beispielsweise gegen Läuse, Flöhe und andere Haustierparasiten“, so Raming.

Die weltweite Vermarktung von Flubendiamide hat begonnen. Aber weitere Mittel werden folgen, da ist sich Raming sicher: „Die Phthalsäurediamide, verbunden mit dem neuen Wirkmechanismus, sind eine wirklich tolle Innovation. Eine solche Entdeckung gibt es im Pflanzenschutz höchstens alle zehn Jahre.“

www.sinnesphysiologie.de/muskel/
Das Heidelberger Institut für Zoologie erklärt die Rolle des Ryanodin-Rezeptors bei der Muskelkontraktion.

Der Wirkmechanismus

Im Insektenmuskel bindet die neue Substanz Flubendiamide (gelb) an die Ryanodin-Rezeptoren in den Myofibrillen. In der Folge strömen große Mengen Calcium aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum (Calciumspeicher) in die Myofibrillen. Dort bewirkt Calcium, dass die Myosinfilamente (blau) an den Aktinfilamenten (grün) vorbeigleiten (Pfeile): Die Myofibrillen verkürzen sich, der Muskel kontrahiert dauerhaft. Dies führt dazu, dass das Insekt verendet.

