

## 9

# KUNSTIGE INSEKT- HORMONER

## SOM FREMTIDENS SKADEDYRSKONTROL

**Af**  
**KENNETH A. HALBERG**  
LEKTOR, PH.D.  
BIOLOGISK INSTITUT,  
KØBENHAVNS UNIVERSITET

MODTAGET STØTTE  
TIL CARLSBERGFONDETS  
INTERNATIONALISERINGS-  
STIPENDIER: *CLOSING THE GAP:  
HOW BEETLES REGULATE SALT  
AND WATER BALANCE*

For at kunne brødføde den stigende verdensbefolkning er vi nødt til at øge vores fødevareproduktion markant. Effektiv skadedyrsbekæmpelse er afgørende for denne indsats, men på grund af tiltagende insekticidresistens blandt skadedyr, samt skærpede miljøkrav, er der i dag meget få tilgængelige muligheder. Forskning i nye miljøvenlige metoder for skadedyrsbekæmpelse er derfor essentiel, hvis vi skal være i stand til at producere mad nok til Jordens voksende befolkning.



Figur 1  
Jagten på mere landbrugsjord resulterer i omfattende ulovlig skovhugst i Brasiliens Amazonas.  
Foto: inhabit.com.

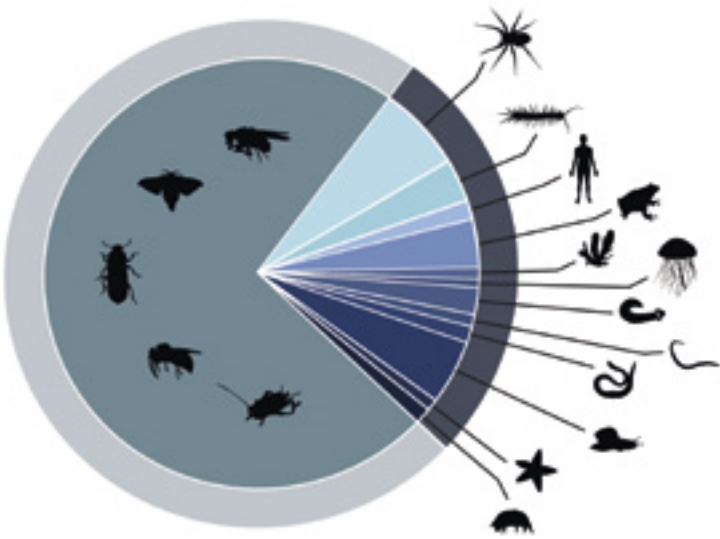
I år 2050 forventes det, at verdens befolkning vil være vokset til mere end ti milliarder mennesker – tre milliarder mere end i dag. For at være i stand til at understøtte denne befolkningstilvækst kræver det, at vi øger den globale fødevarereproduktion med op til to tredjedele af det nuværende niveau<sup>1</sup>. Dette må hovedsageligt realiseres via en effektivisering af den eksisterende landbrugsjord, idet udvidelsen af tilgængeligt landbrugsareal ikke er ønskeligt, da det typisk foregår ved inddragelse af skovområder, som spiller en fundamental rolle i begrænsningen af den atmosfæriske CO<sub>2</sub>-udledning samt i bevarelsen af biodiversitet. De miljømæssige omkostninger ved kultivering af ny jord er særlig udtalte i tropenerne, hvor inddragelsen af regnskov, som illustreret i Figur 1, foregår med en foruroligende hastighed og med store miljømæssige konsekvenser til følge.

Brugen af kemisk skadedyrsbekæmpelse har været en afgørende faktor for udviklingen af det industrielle landbrug og har siden midten af forrige århundrede muliggjort en mangedobling af vores fødevarereproduktion samt en effektivisering af de kultiverede landområder. Alligevel går op mod 15-25% af den nuværende fødevarereproduktion stadig tabt til insektangreb – enten direkte, som følge af skader på afgrøder, eller indirekte, som følge af overførsel af insektbårne sygdomme<sup>2</sup>. Disse tab på beregnes endvidere at forværres i takt med de forventede klimaforandringer, da antallet af invasive insektarter forventes at mangedobles i de kommen-

de år; eksempelvis udgør insekterne 67 ud af de 77 senest opdagede invasive arter i Finland<sup>3</sup>. Billerne – der udgør den absolut største insektgruppe – dominerer blandt de insektarter, der udgør de største trusler mod den globale fødevarereforsyning, og arter som kartoffelbillen, khaprabillen og melbillen forårsager årligt dramatiske tab på nogle af de vigtigste afgrøder verden over, såsom korn, ris og kartofler<sup>4</sup>. Dette har medført en global afhængighed af insekticider, hvis omsætning forventes at overstige DKK 450 milliarder årligt på verdensplan i 2017<sup>4</sup>.

Det er derfor overraskende, at der, på trods af tiltagende resistens mod alle former for insekticider, samt veldokumenterede risici for både mennesker og miljø ved brug af nuværende insektgifte, ikke er blevet udviklet flere nye alternativer i det seneste årti. Hertil kommer, at nye EU-regulativer foreskriver, at brugen af insekticider ikke må have skadelige effekter på vigtige bestøvere såsom honningbienen, som estimeres at bidrage til den globale økonomi med over DKK 1,1 billioner årligt<sup>5</sup>. Dette er blandt andet eksemplificeret ved EU's igangværende reevaluering af den mest udbredte gruppe af insekticider, neonicotinoiderne, der anses som primær årsag til det verdensomspændende kollaps af honningbikolonier<sup>6</sup>. Der er således et kritisk behov for at få udviklet nye alternativer til den traditionelle skadedyrskontrol; alternativer, som både er specifikt rettede mod skadedyr, og som samtidigt udgør en meget lille risiko for "gavnlig" insekter samt mennesker og miljø.

“  
**Op mod 15-25%  
af den nuværende føde-  
vareproduktion går tabt  
til insektangreb.**  
”



Figur 2  
Verdens relative biodiversitet fordelt på de forskellige dyregrupper. Næsten to tredjedele af alle arter er insekter.

Figur 3  
Den genetiske modelorganisme *Tribolium castaneum* er også et globalt skadedyr af opbevarede kornprodukter.  
Foto: [www.agric.wa.gov.au](http://www.agric.wa.gov.au)



### Neuropeptid-baseret skadedyrskontrol

Neuropeptider er små, proteinbaserede hormoner, der fungerer som molekylære budbringere mellem hjernen og perifere væv, og som, ved binding til deres specifikke receptor, regulerer en lang række kritiske processer i insekternes fysiologi og udvikling<sup>7</sup>. Disse processer inkluderer blandt andet salt- og vandbalance, stresstolerance, reproduktion, stofskifte, vækst og adfærd. Forskning i, hvordan denne intercellulære kommunikation foregår, vil både øge vores grundlæggende indsigt i, hvordan insekterne regulerer disse centrale processer, samt muligvis bane vej for en helt ny form for skadedyrskontrol, der beror på udviklingen af kunstige insekthormoner, som både selektivt og fatalt kan forstyrre en eller flere af disse fysiologiske mekanismer.

Denne fremgangsmetode har adskillige fordele i forhold til traditionel skadedyrskontrol: For det første vil neuropeptidernes kemiske struktur gøre dem ufarlige for både mennesker og miljø. For det andet vil risikoen for, at insekterne udvikler krydsresistens – resistens mod et insekticid medfører resistens mod andre insektgifte – forsvinde, og for det tredje vil rationelle designprincipper muliggøre, at man kan "skræddersy" neuropeptiderne til et givent skadedyr. En sådan strategi kræver dog et indgående kendskab til, hvilke hormonfamilier der er involveret i reguleringen af hvilke processer. Hertil skal denne viden omfatte alle relevante insektgrupper, for at sikre, at man kan yde en målrettet indsats.

### Nye teknologier

At opnå en generel indsigt i de mange hormonfamiliers regulering af forskellige fysiologiske mekanismer er langt fra en enkel opgave. For de fleste hormonsystemers vedkommende, kendes deres funktion endnu ikke i tilstrækkelig detaljeret grad og en molekylærkarakterisering heraf er en både lang og krævende proces. Hertil kommer, at der, som angivet i Figur 2, findes flere insektarter på jorden end alle andre dyregrupper tilsammen, hvilket gør eksperimentel undersøgelse af blot en brøkdelen af disse arter uforholdsmæssigt omkostningsfuldt og tidskrævende. Vi er altså nødt til at anvende metoder, hvormed vi kan accelerere og målrette vores indsats, og der er nu flere videnskabelige og teknologiske redskaber tilgængelige, der kan gøre dette muligt.

Den eksplosive udvikling i moderne sekventeringsmetoder har muliggjort kortlægningen af en arts arvemateriale (genom) langt hurtigere og billigere end hidtil. Der er således kortlagt mere end 70 forskellige insektgenomer til dato, og det er planlagt at sekventere ikke færre end 5000 nye insektgenomer over de næste 5 år. Bevæbnet med denne overvældende mængde information kan vi benytte såkaldte genomiske filtreringsmetoder til at målrette vores indsats; eksempelvis ved at identificere de hormonsystemer, der mangler i honningbien, men som er tilstede i de skadedyr, vi ønsker at kontrollere. En sådan fremgang er afgørende for at identificere og prioritere mellem de kandidater, der potentielt kan lede til nye, selektive bekæmpelsesmetoder.

Som nævnt kan det være svært at karakterisere, præcist gennem hvilke mekanismer et insekthormon regulerer en given proces. De videnskabelige bestræbelser herpå kan dog indskrænkes ved at anvende en såkaldt genetisk modelorganisme, e.g. *Tribolium castaneum* (melbillen), som vist i Figur 3. Brugen af avancerede genetiske redigeringsværktøjer (så som CRISPR/cas9-metoden) og mole-

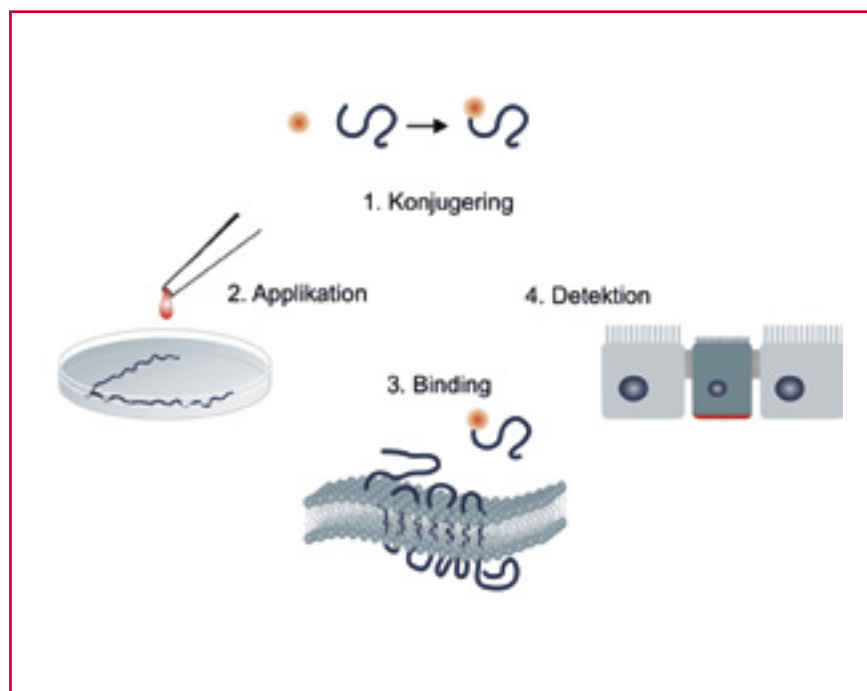


kylære metoder er allerede veletablerede *Tribolium*, hvilket skaber et optimalt grundlag for at udføre detaljerede undersøgelser af hormonsystemers funktion. For eksempel kan man fjerne eller ændre på billens evne til at udtrykke et enkelt hormon og hermed undersøge den relative betydning af dette signalmolekyle på en given fysiologisk mekanisme. Med udgangspunkt i en detaljeret forståelse af en proces i én art kan vi dernæst teste, om vi kan ekstrapolere vores fund til andre strategisk udvalgte insektgrupper – er vores forståelse generel eller begrænset til bestemte arter? Et vigtigt fremskridt i denne forbindelse har været vores udvikling af en ny, hurtig og effektiv metode til at kortlægge forskellige hormonreceptorers ekspressionsmønstre.

Metoden beror på design og syntese af kunstige neuropeptider, hvortil man kobler en fluorescerende probe, som, i kombination med avancerede mikroskopimetoder, tillader en visualisering af hormonets binding til sin receptor i levende væv<sup>8</sup>. Princippet bag metoden kan ses i Figur 4. Brugen af denne metode har eksempelvis muliggjort en systematisk kortlægning af den hormonelle kontrol af insekternes nyrefunktion på tværs af næsten 500 millioner års evolution. Denne viden er vigtig for vores evne til at udvikle kunstige insekthormoner, der effektivt og selektivt kan forstyrre insekternes salt- og vandbalance. Den hormonelle kontrol af insekternes nyrefunktion udgør et særligt attraktivt mål, idet mange af de skadedyr, vi ønsker at kontrollere, lever i ekstremt tørre miljøer (e.g. kornlagre). Kombineret med insekternes store overfladerumfangsforhold er de dermed i konstant fare for at udtørre. Man kan derfor nemt forestille sig, at manipulering af insekternes evne til at opretholde salt- og vandbalancen drastisk kan påvirke deres overlevelsessevne.

### Fremtidens skadedyrskontrol

Vores biologiske viden og teknologiske formåen er stadigt voksende, men der er endnu en del uløste, fundamentale problemer, som skal undersøges, hvis vi skal realisere den næste generation i skadedyrskontrol. Omend endogene neuropeptider er effektive til at regulere forskellige mekanismer under fysiologiske forhold, så er molekyleterne grundlæggende set uegnede som insektgifte. Dette skyldes, at de under naturlige forhold undergår hurtig enzymatisk nedbrydning i blodet og/eller i tarmen på insektet – en proces, der har til formål at "slukke" for hormonet igen. Derudover vil mange hormontyper have svært ved at nå frem til deres biologisk mål, da de først skal trænge gennem insekternes ydre skelet, kutikulaen. For at overkomme disse problemer, må hormonerne altså modificeres således, at deres



stabilitet og biologiske tilgængelighed forbedres, hvilket i sig selv er en udfordring.

Dele af denne udfordring ligger i at generere en detaljeret viden om det endogene neuropeptids struktur og funktion, samt distributionen af den pågældende receptor. Andre dele omfatter indførslen af kemiske modificeringer i peptidet, der både tillader penetrering af kutikulaen, og modstandsdygtighed mod enzymatisk nedbrydning, uden at man samtidigt ændrer på hormonets biologiske funktion. Der er altså nok at tage fat på; men på trods af politisk anerkendelse af vigtigheden af ny og miljøvenlig skadedyrskontrol – på såvel nationalt som internationalt niveau – mangler der stadig den økonomiske prioritering, der er nødvendig, for at vi kan realisere det enorme potentiale, der eksisterer i neuropeptid-baseret skadedyrskontrol.

### Referencer

1 Food and Agriculture Organization of the United Nations [www.fao.org](http://www.fao.org). 2 European crop protection [www.ecpa.eu](http://www.ecpa.eu). 3 Vanninen, I. *et al.* Recorded and potential alien invertebrate pests in Finnish agriculture and horticulture. *Agricultural and Food Science* 20, 96-114 (2011). 4 BCC research [www.bccresearch.com](http://www.bccresearch.com). 5 Pywell, R. & Edwards, M. Planet Earth 2013. *NERC publications* Spr13, 12-13 (2013). 6 European Food Safety Authority [www.efsa.eu](http://www.efsa.eu). 7 Van Hiel *et al.* Neuropeptide receptors as possible targets for development of insect pest control agents. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 692, 211-26 (2010). 8 Halberg *et al.* Tracing the evolutionary origins of insect renal function. *Nature Communications* 6, 6800 (2015).

Figur 4  
Illustration af det generelle princip bag brugen af fluorescensmærkede neuropeptider til at kortlægge ekspressionen af deres tilsvarende receptor.<sup>8</sup>

“  
Den hormonelle kontrol af insekternes nyrefunktion udgør et særligt attraktivt mål.  
”