

Dette er den fjerde artikel ud af seks i en serie om DDT



Foto: Anne-Mette Vire.

Foto: Anne-Mette Vire.

Chlorfenapyr - et muligt alternativ i malariabekæmpelsen?

Insekticidet chlorfenapyr kan kontrollere malariamyggen ved en ny mekanisme og er interessant i kampen mod malaria, især i de områder hvor der er udviklet resistens mod andre midler (2,3).

Af Anne-Mette Vire¹, Maria Kjeldstrup Christensen², Julie Dam Larsen³ og Tina Mønster³

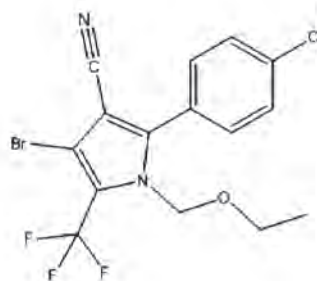
¹Lektor, Risskov Gymnasium, ²Institut for Kemi, Aarhus Universitet, ³Institut for Bioscience, Aarhus Universitet

Chlorfenapyr blev opdaget i 1985 som et giftstof fra bakterien *Streptomyces fumanus* [4]. I 1988 blev chlorfenapyr, der er en halogenpyrrol, syntetiseret [5]. I de lande, der tillader anvendelsen af chlorfenapyr, bruges det i bomuldsmarker mod insekter og mider eller i væksthuse. Stoffet er virkningsfuldt mod de insekter, mider mv. der er modstandsdygtige over for carbamater, organofosfater og pyrethroidforbindelser [6].

Virkningsmekanismen

Chlorfenapyrs virkningsmekanisme er ny ift. andre anvendte insekticider, man kalder det for et proinsekticid, idet stoffet først aktiveres gennem metabolisering. Pyrrolen i den aktive-

rede forbindelse forstyrrer den oxidative fosforylering i mitochondrier, således at cellernes vitale produktion af ATP afbrydes og organismen dør [5,7].

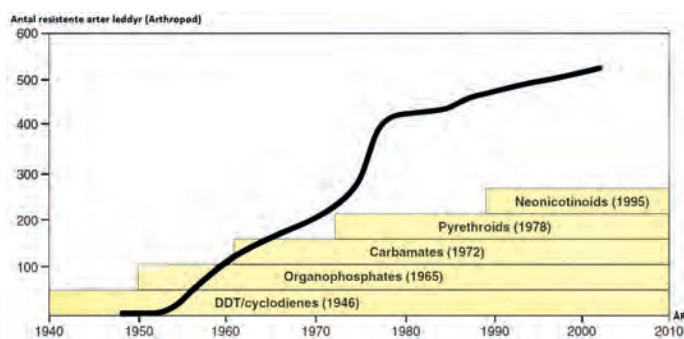


Figur 1. Chlorfenapyr (IUPAC navn: 4-bromo-2-(4-chlorophenyl)-1-ethoxymethyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrrol-3-carbonitril).

■ Malaria og insekticider

Malaria er et alvorligt problem i store dele af verden. Nye tal viser at der er registreret 216 mio. tilfælde af malaria og det anslås at 655.000 mennesker døde af malaria i 2010 [1].

Det er en kontinuerlig proces at finde gode alternativer til DDT, carbamater, organofosfater og ikke mindst pyrethroider i malariabekæmpelsen. Midlet skal have effekt på målorganismen uden at det skader andre organismer eller spredes og ophobes i miljøet. Dertil kommer, at hver gang et nyt middel introduceres, opstår der resistens mod midlet efter noget tid.



Figur 2. Resistensudvikling generelt.

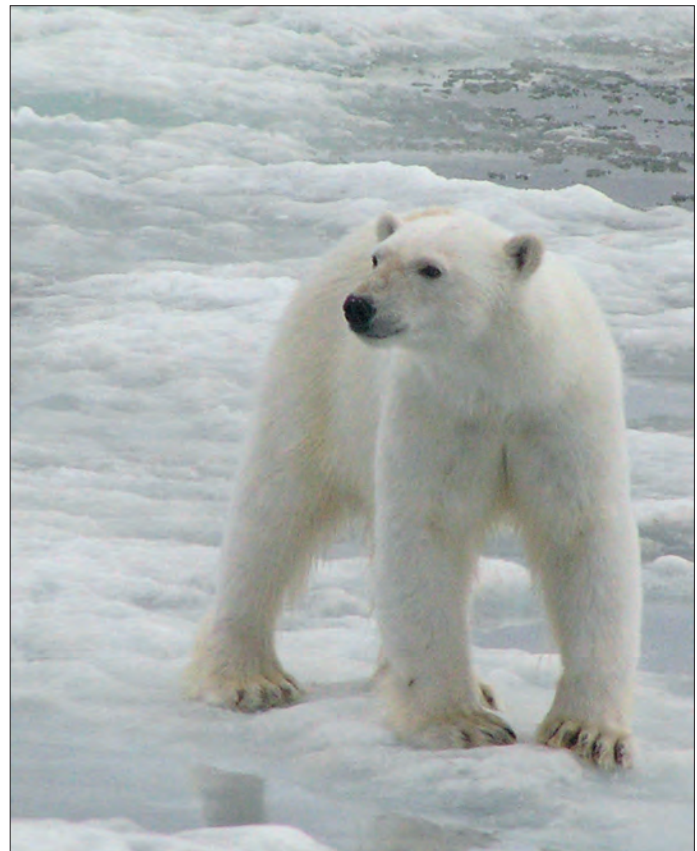
Vandret kasse: repræsenterer hvornår angivne bekæmpelsesmiddel har været anvendt i naturen. Årstal i parentes angiver første registrerede tilfælde af resistens mod midlet. Data fra [11].

Chlorfenapys effekter på miljøet

De første tegn på kroniske effekter af chlorfenapyr bliver observeret i fugles formering. Amerikanske myndigheder igangsætter en grundig undersøgelse af stoffets tilstedeværelse i miljøet og de økologiske effekter. Den akutte giftvirkning er høj, især for vandlevende organismer, og laboratorieforsøg på mus og rotter viser celleforandringer og anormaliteter i hjernen [8].

De amerikanske myndigheder (EPA, Environmental Protection Agency) forbyder anvendelsen af chlorfenapyr udendørs pga. disse undersøgelser og uafklarede følgevirkninger, da alle levende organismer med mitochondrier har tilsvarende metaboliske processer [9].

Chlorfenapyr nedbrydes langsomt i vand og det har tendens til biokoncentrering [9]. Det binder kraftigt til jordpartikler og dermed transporteres det tilsyneladende ikke med regnvand ned gennem jordprofilen til grundvandet, da det forbliver bundet



Figur 4. DDT transporteres til arktis i atmosfæren og stoffet kan spores i de arktiske pattedyr. Chlorfenapyr udviser ikke samme jump-effekt, da det binder sig kraftigere til jordpartikler og er mindre flygtigt.

Foto: Karin Frykman.

til jordpartiklerne. Med andre ord, det bliver i miljøet, hvor det bliver brugt. Det kan ses som en fordel, da stoffet forbliver aktivt over længere tid. Samme argument udgør også "akilleshælen", idet eksponeringen øges over for de organismer, der ikke er målet. Chlorfenapys nedbrydningsprodukter i jord er ikke fuldstændig kendt og der mangler undersøgelser [8]. Man ved derfor endnu ikke om nedbrydningsprodukterne forurener grundvandet.

Resistensudvikling

Australien godkendte i 1998 chlorfenapyr til anvendelse i bomuldsmarker og allerede i 2001 opdagede man det første tilfælde af resistens hos mider i Australien [10].

Studier af insekticider viser tydeligt, at når et insekticid anvendes over tid, stiger antallet af resistente arter. DDT var det første insekticid, der blev brugt globalt og resistens viser sig ►

	Akut toksisitet mennesker og dyreliv	Bioakkumulation i organismer	Biokoncentrerer i jord, partikler, og vand	Flygtighed (fordampning)	Resistens udvikling	Stoffet har frastødende effekt på insekter
DDT	Lav	Høj	Høj	Medium	+	+
Organofosfater	Medium-høj	Lav	Lav	Høj	+	-
Carbamater	Høj	Lav	Lav	Høj	+	-
Pyrethroider	Lav (undt. bier)	Lav	Høj	Lav	+	-
Chlorfenapyr	Medium	Høj	Medium	Lav	+	-

Figur 3. Sammenligning af insekticiders økologiske og toksikologiske effekter.

straks i 1946. I løbet af de følgende årtier stiger antallet af resistente arter (figur 2) [11].

Kemikalievirkomheden BASF har planer om at introducere to nye kemisk behandlede myggenet (ITN, Insecticide-treated mosquito net, LLIN, Long-lasting insecticidal net). De indeholder chlorfenapyr som aktiv ingrediens til brug indendørs, f.eks. til at sove under. Produkterne afventer i følge producentens hjemmeside test og godkendelse [4].

Når man kender historien om de øvrige insekticider [12] og ser på det, man allerede ved om chlorfenapyr, er der nok ikke grund til optimisme for anvendelsen af dette stof til malariabekæmpelse. Der vil være omkostninger på den ene eller anden måde, og det er tvivlsomt om chlorfenapyr er et godt alternativ til DDT.

En sammenligning af de økologiske og toksikologiske egenskaber (figur 3) viser, at der endnu ikke entydigt er beskrevet et godt middel uden alvorlige sideeffekter på miljø eller mennesker.

Vi vil gerne rette en stor tak til vores vejleder i dette projekt Michael Goodsite for positivt og inspirerende samarbejde og til Marianne Glasius og Henrik Skov for hjælp til denne artikelserie.

E-mail-adresse

Anne-Mette Vire: amvire@gmail.com

Referencer:

1. WHO (2011). World Health Organization. *World malaria report: 2011*.
2. Guessan, R.N. et al. (2007). Chlorfenapyr. A pyrrole insecticide for the control of pyrethroid or DDT resistant *Anopheles gambiae* (Diptera. Culicidae) mosquitoes. *Acta Tropica* 102 (2007) 69–78.
3. Raghavendra et al. (2011). Chlorfenapyr: a new insecticide with novel mode of action can control pyrethroid resistant malaria Vectors. *Malaria Journal*, 10. 16
4. BASF (2012). *Chlorfenapyr. Taking the energy out of insects*. [http://www.agro.basf.com/agr/AP-Internet/en/content/solutions/solution_highlights/chlorfenapyr/index. Tilgængelig 16.02.2012]
5. Treacy, M., et al., 1994. Uncoupling activity and pesticidal properties of pyrroles. *Biochem. Soc. Trans.* 22, 244–247.
6. Read, B. L. & Farlow, R. A. (1998). Chlorfenapyr: a new insecticide for urban pest management. *Proceedings from 1998 National Conference on Urban Entomology*, San Diego CA. p 104
7. Rand, G. M. (2004). Fate and effects of the insecticide-miticide chlorfenapyr in outdoor aquatic microcosms. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 58 (2004) p.50–60
8. EPA (1997). Chlorfenapyr Insecticide-Miticide. Environmental Fate and Ecological Effects Assessments and Characterization for a Section 3 for Use on Cotton. *Ecological Risk Assessment Briefing Packet for Chlorfenapyr*, May 1, 1997; Section 3 EFED Assessment (DP Barcode. 210808)
9. EPA (2000). Office of prevention, pesticides and toxic substances. United States. *Decision Memorandum* Environmental Protection Agency. Washington, D.C.
10. Herron G.A. & Rophail J. (2003). First detection of chlorfenapyr (Secure (R)) resistance in twospotted spider mite (Acari. Tetranychidae) from nectarines in an Australian orchard following a single application of product to nectarines. *Exp. Appl. Acarol.* 31. 131–134.
11. Denholm & Williamson. 2002. Insecticide Resistance on the Move. *Science*. Vol. 297; 2222–2223.
12. Larsen, J. D. et al. (2012). Hvis ikke DDT- hvad så? *Dansk Kemi* nr. 5, 38–39.

Strychnin og

Et af de mest kendte giftstoffer er strychnin, der er brugt i mange krimiplots gennem tiden. Men hvad er stoffets historie, og hvor og hvornår lykkedes det at finde frem til dets udfordrende struktur?

Af Carl Th. Pedersen, Institut for Fysik, Kemi og Farmaci, Syddansk Universitet, Odense

I middelalderen troede man, at en plante virkede mod sygdomme i et organ, som lignede plantens blade. Det kaldtes signaturlæren. Efterhånden kom signaturlæren i modvind, og man begyndte at tro, at planternes medicinske virkning afhang af de stoffer, de indeholdt. Linné mente derfor, at planter af samme familie måtte have analoge medicinske virkninger.

For at vise dette besluttede Pelletier og Caventou [1] sig i 1818 for at isolere det aktive stof i rævekage *Strychnos nux-vomica* og ignatiusbønner fra *Strychnos ignatia* (se faktaboksen). De isolerede farveløse krystallinske forbindelser fra begge, og de to stoffer viste sig at være identiske. De kaldte først stoffet vauquelin efter en kendt fransk kemiker fra sidste halvdel af 1700-tallet Nicolas Louis Vauquelin, der bl.a. fandt beryllium og chrom. Det franske akademis sekretær fandt imidlertid, at det ikke var passende at opkalde et så giftigt stof efter en berømt kemiker, så navnet blev ændret til strychnin efter strychnosfamilien. Der fandtes også en anden meget bitter og giftig droge Falsk Angustorabark. Pelletier og Caventou regnede med, at den også indeholdt strychnin; men da de forsøgte at isolere det bitre stof, fik de et hvidt, bittert og krystallinsk stof; men det var ikke strychnin. De kaldte det brucin, da de troede, at Falsk Angustorabark var barken af et afrikansk træ *Brucea*. Det viste sig senere, at det er barken af *Strychnos nux-vomica*, som indeholder væsentligt mere brucin end frøene.

Strychnin i kriminallitteraturen

Strychnin optræder naturligt nok ofte i kriminallitteraturen som middel ved giftmord. Et af de klassiske eksempler - godt nok med brucin - skyldes Alexandre Dumas, der i Greven af Monte Christo fra 1844 (figur 4, side 22) lader greven iscenesætte et raffineret giftmord, som imidlertid ikke rammer rigtigt. At mordet ikke rammer den rigtige, bygger på Dumas fejlagtige tro på, at man kunne tilvænne sig strychnin på samme måde som arsenik, så man kunne tåle større og større doser uden at blive forgiftet.

Et senere eksempel fra kriminallitteraturen findes i Agathe Christies første roman fra 1920. *The Mysterious Affair of Styles* (figur 5) på dansk *De låsede døre*. Her introducerer Christie også allerede sin yndlingsdetektiv Hercule Poirot. I sine ro-