



A NEONIKOTINOIDOK HATÁSMECHANIZMUSA ROVAROKRA

Sándor András¹, Sárospataki Miklós² és Farkas Sándor³

¹ Kaposvári Egyetem Takarmánytermesztési Kutató Intézet, 7095 Iregszemcse, Napraforgó u. 1.

² Szent István Egyetem, Állattani és Állatökológiai Tanszék, 2100 Gödöllő, Páter K. u. 1.

³ Kaposvári Egyetem, Természetvédelmi és Környezetgazdálkodási Tanszék, 7400 Kaposvár, Guba S. u. 40.

Az első neonikotinoid peszticidet, az imidaklopridot 1991 óta használják, azóta a különböző anyagok az egész világon elterjedtek. A neonikotinoid típusú inszekticidek sikerének kulcsa, hogy minden ismert rovarölő személ nagyobb az affinitásuk a rovarok idegi nikotiner acetilkolin receptoraihoz (nAChR), azokat szelektíven blokkolják, így meggátolják a Na⁺, K⁺ és Ca²⁺-ionok természetes egyensúlyának fenntartását, végül a kártevő rovarok pusztulását okozva. Ám hatásuk kiterjedhet a növényeket látogató pollinátorokra – méhek, lepkék, zengőlegyek stb. – is, mérgezési, egészségügyi és viselkedés-változásbeli tüneteket okozva. Méhekre kifejett valószínűsíthető hatásuk miatt három csávázószert (imidakloprid, klotianidin, tiametoxám) és egy állománykezelőt (fipronil) 2013. december 1-jével az Európai Unió 2 évre betiltotta.

Kulcsszavak: neonikotinoid, nAChR, méhpusztulás, rovarirtó

Az állandó versenyfutás a kártevők és a növényvédők közt egy hatékony megoldásra várt az inszekticidekkel szembeni egyre növekvő rezisztencia kiküszöbölésére. Ideális megoldásnak tűntek a neonikotinoid-típusú rovarölők és a fipronil, hiszen miközben nagyon hatásosak a rovarok, különösen a szívó- és rágó rovarok – a levéltetvek, liszteskék, tripszek, molyok, néhány egyéb Lepidoptera, növényevő darazsak és bogarak (Elbert és mtsai 1998, Nauen és mtsai 2003) – ellen, ártalmatlannak gondolták őket a halakra és általában a gerincesekre (Tomizawa és mtsai 2000, Mason és mtsai 2013).

A legtöbb, kereskedelmi forgalomban lévő inszekticid készítmény neurotoxikus tulajdonságú, vagyis a rovarok idegrendszerében az ionszatórnákra és az enzimekre hat (Bloomquist 1996; Narahashi 1996, Casida és Quistad 1998, Liu és mtsai 2008). A rovarok biokémiájára kifejett hatásuk megismerésére mind pollinátorokkal, mind pedig azok természetes

ellenségeivel végeztek vizsgálatokat (Desneux és mtsai 2007). A legtöbb vizsgálathoz, viszonylag jól ismert biokémiája miatt, a mézelő méhet (*Apis mellifera*) használták.

A méhek agyában lévő metabolikus aktivitás hisztokémiai vizsgálatához Desneux és munkatársai (2007) a citokróm-oxidázt (CO) használták, mivel ez a mitokondriális légzési lánc egyik befejező enzime, azaz mintegy endogén anyagcseremarkerként lehet használni az idegi aktivitás vizsgálatokor (Wong-Riley 1989).

A neonikotinoidok mind közvetlen kontaktus, mind pedig elfogyasztás esetén hatásosak a szűrő, szívó, rágó szájszervvel rendelkező kártevő rovarok ellen. Irreverzibilisen blokkolják az acetilkolin receptorokat a posztszinaptikus oldalon, leállítva ezzel az ingerületet, ezzel a rovar pusztulását okozva. (Tomizawa és Casida 2005, Maccagnani és mtsai 2008, Muccinelli 2008, Laurino és mtsai 2010). A direkt mérgezés tünetei: koordinálat-

lan- és kontrollálatlan mozgások (Alix és mtsai 2001, Brunner és mtsai 2001; Singh és mtsai 2004), remegés, reszketés, bukdácsolás, a has behajlítása, és/vagy a potroh forgatása és tisztítása, miközben a hátsó lábakat összedörzsölik (Suchail és mtsai 2001), a helyes testtartás megőrzésére való képtelenség, valamint forgás fekvő helyzetben (Laurino és mtsai 2010). Másodlagosan érzékelési zavar alakul ki (Kirschner és mtsai 1998, Salerno és mtsai 2002). Az említett vegyszerek rendelkeznek továbbá egy taszító (Rieth és Levin 1988; Kjaer és Jepson 1995; Longley és Jepson 1996) vagy irritatív hatással is (Wiles és Jepson, 1994). Képesek megzavarni a rovarok idegi és hormonális rendszere közti nagyon pontos koordinációt, ezáltal megbontva a peterakáshoz vezető magatartásbeli és fiziológia események sorát (Desneux és mtsai 2007). Laycock és munkatársai (2012) szerint azonban szubletális dózisban az imidakloprid nem okoz mérgezést, viszont viselkedésbeli változásokat indukálhat (Curé és mtsai 2001, Decourtye és mtsai 2001).

Laurino és munkatársai (2010) a piacon megtalálható neonikotinoid készítményeket két alcsoportra osztották: **kloronikotinilek** (acetamiprid, imidakloprid, tiakloprid) és **tianikotinilek** (klotianidin és tiametoxám).

Az első neonikotinoid-típusú rovarölő, az imidaklopridot, 1985-ben szabadalmaztatta a Bayer cég /'91-től van kereskedelmi forgalomban (Bayer Corporation, 1991). Egyéb neonikotinoidok szabadalmi ideje és szabadalmaztója: acetamiprid (1996, Nippon Soda), tiametoxám (1998, Syngenta), tiakloprid (2000, Bayer), klotianidin (2002, Takeda és Bayer) (Millar és Denholm, 2007; Liu és mtsai 2008).

Mason és munkatársai (2013) leírása szerint az imidakloprid vízstabil, biológiai úton nem könnyen lebontható, nagy rovarirtó hatással és alacsony emlős-mérgező jelleggel bír (Mullins, 1993; Zwart és mtsai 1992, 1994; Nauen, 1995). Ugyanakkor a talajban, ill. üledékben képes felhalmozódni, tartózkodási ideje néhány hónapos (felezési ideje 191 nap (Gervais és mtsai 2010)). A klotianidin perzisztensebb (felezési ideje több mint 500 nap) és mobilabb, hidrolízisre képes, ezáltal beszűrődhet a talajvízbe, vala-

mint a lefolyással a felszíni vizekbe (víztestekbe) is eljuthat (epa.gov, 2013). Az imidakloprid és a klotianidin különösen veszélyesek a vízi gerinctelenekre (Gervais és mtsai 2010, epa.gov, 2013). A tiametoxám veszélyességét növeli, hogy képes átalakulni klotianidinné.

A neonikotinoidok szabályozása az EU-n belül

A méhek fertőző betegségeinek tömeges előfordulása az elmúlt 2 évtizedben egybeesett a neonikotinoid rovarölők használatának kezdetével. 1994 októberében számoltak be francia méhészek arról, hogy a napraforgó virágzása után nagyszámú családjuk „omlott össze”, mert a dolgozók kirepültek, de nem jöttek vissza, sorsára hagyva társaikat, a királynőt és a fiasítást (Schacker 2008).

2010-ben Angliában a művelhető terület egyharmadát (~3,3 millió hektár), míg az USA-ban 218 millió hektárnyi termőföldet kezeltek neonikotinoid rovarölővel (Mason és mtsai 2013). 2012. április 17-én rendelt el az EU-ombudsman vizsgálatot a méhhalálázások és a neonikotinoid rovarölők összefüggésére vonatkozóan (European Ombudsman 2012). Felkérték az EFSA-t egy szakmai vizsgálat lefolytatására, de ők nem vették figyelembe a talajban és a vizekben felhalmozódott szermaradékokat. 2012. június 1-jén a francia mezőgazdasági miniszter betiltotta a tiametoxámot. Európában a neonikotinoidokra vonatkozóan sokáig a Veszélyes anyagokról szóló irányelv és az EU Viz Kezretirányelv volt a meghatározó törvényi előírás. 2013. december 1-jétől azonban az EU elfogadott egy javaslatot három, neonikotinoid családba tartozó peszticid (klotianidin, imidakloprid és tiametoxám) időleges (2 év időtartam) felhasználási korlátozásáról (Chang és mtsai 2013, Commission Implementing Regulation 2013).

A neonikotinoidok hatásmechanizmusa

A neonikotinoidok az elmúlt három évtizedben megjelent egyetlen olyan jelentős, új rovarirtószer-osztály, aminek a világméretű éves forgalma a teljes rovarölő eladás mint-

egy 15%-a (Matsuda és mtsai 2001, Nauen és mtsai 2001, Kagabu 2003, Tomizawa és Casida 2003, 2005). Hatásmechanizmusuk azon alapul, hogy agonistaként működnek a rovarok nikotinergerg acetilkolin receptoraiban (továbbiakban nAChR), nagy affinitással kötődnek az acetilkolin ^3H -imidakloprid kötőhelyeire (I50 értékük: 1 nM) (Nauen és mtsai 2003).

2004-ben Colin és munkatársai kimutatták, hogy már 6 ppb imidakloprid elég a táplálkozó méhek összezavarásához. 2006-ban vezették be a méheltűnések, a tömeges méhhalálzások és kaptárpusztulások járványszerű elterjedése miatt a CCD (colony collapse disorder) megfogalmazást. /A tömeges méhhalálzások 1995-ben kezdődtek, *Varroa* atka fertőzéssel (Wenner és Bushing 1996.)/ 2008-ban Yang és munkatársai megerősítették a gyűjtögetésben fellépő zavarokról szóló korábbi tanulmányokat. Azt találták, hogy a szubletális dózisú imidakloprid késleltette a gyűjtésből való visszatérést, és ez a késleltetés dóziszfüggő volt. Tenekes 2010-ben publikálta, hogy a neonikotinoidok bármekkora koncentrációban hatásosak, ha elég hosszú az expozíciós idő.

Újabb kutatások arról számoltak be, hogy az imidakloprid hajlamosabbá teszi a méheket a *Nosema ceranae* fertőzésre (Mason és mtsai 2013). Ezt a *Nosema* fajt először, 1994-ben, az ázsiai méheknél (*Apis cerana*) detektálták Kínában (itt '91-től használták az imidaklopridot). 1995 és 2007 között az USÁban (Chen és mtsai 2008; Pettis és mtsai 2012), végül 2004-től Európában (Mason és mtsai 2013) jelent meg ez a mikroszporás parazita. Vidau és munkatársai (2011) is bebizonyították, hogy szubletális dózisban adott fipronil és tiakloprid nagymértékben megnöveli az előzetesen *Nosema ceranae*-vel kezelt méhek mortalitását. *Klee és munkatársai* (2007) genetikai vizsgálatok alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a *Nosema ceranae* az elmúlt évtizedben gazdaváltáson ment át.

Abbink (1991) a Bayer kutatója arról számolt be, hogy az imidakloprid az első olyan, igazán hatékony rovarölő, amely hatásmechanizmusa abban áll, hogy visszafordíthatatlanul gátolja a rovarok központi idegrendszerében a

posztzsinaptikus nikotinergerg acetilkolin receptorok működését. Az imidakloprid abban is különbözik a többi, kiszórható peszticidtől, hogy csávázásra és talajkezelésre egyaránt használható. Csávázás esetén a rovarirtó a szárba, a levélvégekre, majd később a virágba – a nektárba, ill. a pollenbe (Blacquiére és mtsai 2012) – is eljut. Azok a rovarok, amik fogyasztanak ebből a növényből, elpusztulnak; viszont a szennyezett nektárt és pollent gyűjtő méhek, poszméhek, zengőlegyek, pillangók is mérgeződhetnek (Mason és mtsai 2013).

A tiametoxám képes klotianidinné metabolizálni, ezáltal 10 000-szeresére nő az affinitása az acetilkolin megfelelő kötőhelyéhez (Nauen és mtsai 2003).

Az elektrofiziológiai tesztek azt is kimutatták, hogy a neonikotinoidok agonistaként viselkednek az nAChR-nál, ami ismét jól korrelál a rovarölő képességükkel (Tomizawa és Casida 2003). Az összes neonikotinoid nagy affinitással, nanomolekuláris szinten kötődik az nAChR-hoz (Wiesner és Kayser 2000). Közülük a klotianidiné és az imidaklopridé a legnagyobb, míg a ^3H -tiametoxám kb. 10-szer kisebb affinitású ezeknél (Nauen és mtsai 2003). Az N–dimetil-tiametoxám 1000–szer nagyobb affinitással kötődik az nAChR-hoz, mint a tiametoxám önmaga (Wiesner és Kayser 2000). A tiametoxámnak és a ^3H -imidaklopridnak igen alacsony affinitása van a nAChR-hoz (Wiesner és Kayser 2000; Nauen és mtsai 2003).

A neonikotinoidok hatása sokkal jelentősebb a gerincesekre, mint ahogyan azt a gyártók eredetileg feltételezték (Abou-Donia és mtsai 2008; Duzguner és Edogaan 2010; Kimura-Kuroda 2011). Tanulmányok kimutatták, hogy a klotianidinnak és az imidaklopridnak is van hatása az emberi $\alpha 4\beta 2$ nAChR-okra (Li és mtsai 2011). Továbbá több szerző azt állítja, hogy kedvezőtlen hatásuk van az emberi egészségre és a fejlődő magzatra. Azt találták, hogy patkányokban a nagy dózisú, de nem halálos mennyiség idegrendszeri tüneteket és patológiás elváltozásokat okozott az utódban (Abou-Donia és mtsai 2008). Nőstény patkányokban az acetamiprid elnyomta az immunrendszert (Mondal és mtsai 2009). Abban azon-

ban az összes tanulmány egyet ért, hogy ezen a téren is további vizsgálatokra van még szükség (Blacquièrre és mtsai 2012).

A nAChR működése

Az nAChR az egyik legintenzívebben vizsgált membrán-fehérje (Dupuis és mtsai 2012). Elektrofiziológiai tanulmányok kimutatták, hogy a rovarok központi idegrendszerében két altípusa fordul elő, de farmakológiailag is megkülönböztethető az az egy (nAChD), ami agonisták jelenlétében érzékeny alakul, az imidakloprid-receptoroknál megfigyeltekhez hasonlóan (Nauen és mtsai 1999, Salgado és Saar 2003). Az emlős-nAChR antagonistá vegyületeiről kimutatták, hogy sokkal kevésbé aktívak, mint a rovarirtó szerek (Nauen és mtsai 1999). A levélsodrókban, a levéltetvekben és a levéldarazsakban, korábbi tanulmányokban két imidakloprid-kötő helyet mutattak ki, ezzel szemben a többi rovarfajban csak egyet (Lind és mtsai 1998; Liu és mtsai 2005; Tomizawa és mtsai 2005). Ezekben a tanulmányokban azt is kimutatták, hogy míg minden rovarfaj rendelkezik egy viszonylag nagy affinitású kötőhellyel a ^3H -imidakloprid számára, csak a Hemipterák rendelkeznek nagyon nagy affinitásúval (Lind és mtsai 1998; Liu és mtsai 2005).

Az AChR ligandfüggő ion-csatornákat alkot, amelyek Na^+ -ra, K^+ -ra és Ca^{2+} -ra áteresztők (Boyd 2013) a rovarok és a gerincesek idegrendszerében (Sattelle 1980, Matsuda és mtsai 2001, Raymond és Sattelle 2002; Liu és mtsai 2008). Az nAChR felépítése: extracelluláris kötő régió, transzmembrán régió (ami az ion-csatornákat alkotja), illetve citoplazmatikus régió (Chang és mtsai 2013). Úgy gondolják, hogy az ACh az elsődleges ingerületátvivő a rovarok agyában (Dupuis és mtsai 2012), mint ahogy azt a méheknél (Oleskevich 1999), a legyeknél (Lee és O'Dowd 1999, Olsen és mtsai 2007, Shang és mtsai 2007), a szöcskéknél (Heinrich és mtsai 1997) és a sáskáknál (Gauglitz és Pfluger 2001) már kimutatták. Vagyis a legtöbb rovarirtó a nAChR blokkolójaként, vagy az ACh bontóenzimének (acetilkolin-észteráz) inhibitoraként működik (Dupuis és mtsai 2012).

A nAChR-ok oligomer fehérjékből állnak, komplex transzmembrán topológiában (Millar, 1999). Az alegységeik kétféleképpen lehetnek: α ($\alpha 2 - \alpha 10$) és β ($\beta 2 - \beta 4$) (Boyd 2013), viszont az $\alpha 7 - \alpha 8$ és az $\alpha 9$ forma homomerek (Shimomura 2005). Mind az α mind a β alegységek befolyásolják a rovarok nAChR-ainak farmakológiai tulajdonságait (Tomizawa és mtsai 2005). Fontos modulátorai a gerinctelenek gyors szinaptikus transzmissziójának (Millar 2003), valamint egyéb neurotranszmitterek, mint pl. a dopamin felszabadulás-modulálásának (Boyd 2013). A neurális nAChR-ok számos folyamatban vesznek részt, mint pl. a fájdalom-érzékelés, a mozgás, a gondolkodás, a testhőmérséklet-szabályozás, a jutalmazás és a függőség (Boyd, 2013). Ezek alkotják a rovarölők fő célpontját (Tomizawa és Casida 2003, Tomizawa és mtsai 2005). A rovarok nAChR-ai érzékenyek a különböző nikotin-agonistákra, úgymint az acetilkolin, a nikotin és az epibatidin (Dupuis és mtsai 2012).

Minden egyes alegység rendelkezik egy hosszú, extracelluláris amino-terminális doménnel, amely tartalmazza a ligand kötő helyet, valamint a jellegzetes cys-hurok motívummal, amely két diszulfid-kötést képző cisztein, elszeparálva tizenhárom aminosavval (Dupuis és mtsai 2012). A cisz-hurok mind a nAChR összeszerelésében (Green és Wanamaker 1997), mind pedig a csatorna kialakításában szerepet játszik (Albuquerque és mtsai 2009). Az ACh két szomszédos kötőhelynél kapcsolódik a felszínéhez, amit hat különálló régió, az ún. A-F hurokrégió alkot (Corringer és mtsai 2000). Shimomura leírása szerint (2005) az agonista-kötő helyet az A, B, C hurok alkotja az α -alegységen, együtt a D, E, F hurokokkal a nem- α -alegységeken. A neonicotinoidok a kötőhelyet az acetilkolinnal osztják meg, mint agonisták. Az ACh az ammónium oldalon egy pozitív kapcsolatot képez, amivel az imidakloprid nem rendelkezik. Ezért az imidakloprid N-terminális interakcióba lép a C-terminálissal, két N az imidazolin gyűrűből pozitívvá válik, ezáltal mimikrizve az ACh négy vegyértékű ammónium-ionját. Ezért képzelhető el, hogy miért inkább a neonicotinoidok nitro-csoportjával kapcsolódik

a rovarok nAChR-a. Az F-hurok inkább az ACh-nal kötődik elektrosztatikusan. Az acetilkolin kötő fehérje (AChBP), ami az α -alegység közelében, a felületen (peremrégió) (Tomizawa és mtsai 2005), homológ formában van jelen az agonista-kötő $\alpha 7$ -es alegységben, homopentamereket alkot (Shimomura 2005). Először a *Nilaparvata lugens*-ben (Auchenorrhincha) találták meg a két neonicotinoid-kötő régiót (Liu és mtsai 2005), majd pedig egyéb rovarokban is (Lind és mtsai 1998). A *Drosophilában* 10 nAChR alegységet (Da1–Da7 és D β 1–D β 3) találtak, valamint más rovarokban is hasonló mennyiségűt (Jones és mtsai 2007, Millar és Denholm 2007). Li és munkatársai (2010) molekuláris klónozással a *Nilaparvata lugens*-ben 5 alegységet találtak N1 α 1–4 és N1 β 2. Alegység-szelektív eljárással kimutatták az N1 α 1, N1 α 2 és N1 β 1 alegységek alkotta receptor komplexet, valamint az N1 α 3, N1 α 8 és N1 β 1 alkotta másikat. Többek közt azt is kimutatták, hogy az N1 α 1, N1 α 2 és N1 β 1 alkotja az alacsonyabb affinitású kötőhelyet, míg a másik a magasabbat az imidaklopriddal szemben.

Chang és munkatársai (2013) mérései szerint normál esetben az nAChR az acetilkolin kötődésével aktiválódik, majd az acetylcholinészteráz inaktiválja, amikor az ACh-t acetilre és kolinra hasítja. A neonicotinoidok is hasonlóan aktiválják az nAChR-okat, viszont ezeket nem tudja lehasítani az enzim, ami a receptor túlstimulálásához, majd pedig pusztuláshoz vezet.

Navigációra és egyéb életfolyamatokra gyakorolt hatás

Az acetilkolin (ACh) a legnagyobb mennyiségben előforduló neurotranszmitter a rovarok agyában, különösen a szenzoros folyamatokban, pontosabban a szagló-rendszerben (Breer 1987). Immuncitokémiai és elektrofiziológiai kísérletek kimutatták, hogy a muslica és a méh agyának szaglólálózatok kolinerg típusú, továbbá, hogy a nAChR részt vesz a memória kialakulásában és a szerzett információk elraktározásában (Kreissl és Bicker 1989, Scheidler és mtsai 1990, Bicker és Kreissl 1994, Bicker 1999, Goldberg és mtsai 1999, Déglise és

mtsai 2002, Heisenberg 2003, Wüstenberg és Grünwald 2004, Thany és mtsai 2003, 2005, Barbara és mtsai 2005, 2008, Gu és O'Dowd 2006). A szagló rendszer kolinerg jellege az ACh és a nAChR központi jellegére utal a szaglási információk feldolgozásában és tárolásában (Dupuis és mtsai 2012).

A gerincesek nAChR-ait aszerint szokták felosztani, hogy mennyire érzékenyek egyes kigyók (*Bungariius* genusz) mérgeiben található bungarotoxinra (Btg.) (Dupuis és mtsai 2012). Eszerint megkülönböztetünk Btg-érzékeny és nem érzékeny típusokat. Az érzékeny típust nevezik homomernek, a nem érzékenyt pedig heteromernek (Cordero-Erausquin és mtsai 2000). Dupuis és munkatársai korábbi vizsgálataiból kiderül, hogy a rovaroknál is, ahogy a gerinceseknél, mind a kétféle típus megtalálható, viszont még nem tudtak farmakológiai- és alegység-összetétel szempontjából bármit is megállapítani (Dupuis és mtsai 2012). Egyes tanulmányok viszont egyértelműen elkülönítik az α -Btg érzékeny és érzéketlen típusokat, mint a tanulás és a memória kialakítóinak egyes faktorait (hosszútávú memória ill. sejt szintű plaszticitás). Az ACh és az nAChR ugyanolyan szerepet tölt be a rovarokban, mint a glutamát és a GluR a gerincesekben: a tapasztalat-asszociált plaszticitás és a memória kialakítását (Dupuis és mtsai 2012).

Dupuis és munkatársai (2012) méheken végzett kísérletei kimutatták, hogy a bennük található nAChR-ok bungarotoxinra való érzékenysége és Ca⁺-ra való áteresztő képessége elengedhetetlen feltétele a hosszútávú memóriának. Kimutatták, hogy az emlősök glutamáthoz kötődő memóriarendszeréhez (memória kialakulás) hasonlóan a rovarokban is kifejlődött egy tanulási rendszer, ami az ACh- és bungarotoxin-érzékeny nAChR-okra épül.

Desneux és munkatársai (2007) kísérletében a peszticidek (organofoszfátok és piretroidok) beinjektálása után csökkent a Na⁺/K⁺ ATPáz és az acetilkolinérez (AChE) aktivitás a rovaroknál (Bendahou és mtsai 1999). Összefüggő glikémiás zavarok is kapcsolódnak az enzimgátláshoz (Desneux és mtsai 2007). Az ATPázok gátlása főleg a piretroidokhoz köthető. Kombi-

nált alkalmazásuk termoregulációs zavarokhoz vezet (Vandame és Belzunces 1998).

Rumpf és munkatársai (1997) kimutatták, hogy az AChE és a glutamát-S-transzferáz gátlásának mértéke és a kijuttatott peszticidnek tulajdonítható mortalitás között látható különbség faj- és toxinspecifikus. Az AChE gátlása minden rendszer általános zavarához vezethet, mert ez az egyik fő összetevője minden szinaptikus jeltovábbításnak (Kreissl és Bicker 1989), különösen akkor, ha a gátlás a kijuttatás után is még hosszú ideig fennmarad.

Armengaud és munkatársai (2000) kimutatták, hogy a citokróom-oxidáz (CO) alkalmas a kolinerger régiók hisztokémiai feltérképezésére a méh agyában, különösen az imidakloprid esetében. Az imidaklopridnak a méhek szaglászó memóriájára kifejtett viselkedési- és hisztokémiai hatásának vizsgálatakor Decourtye és munkatársai (2004) a gombatestek kelyheinek fokozott oxidatív anyagcseréjét tapasztalták, imidakloprid-kezelés után. Eredményeik szerint a kontaktussal párhuzamosan a szaglászó memória értékvesztése volt megfigyelhető. A CO struktúra-specifikus megnövekedése azt sugallta, hogy az imidakloprid élettanilag rontja a szaglászó memóriát a gombatestek szintjén (Fahrbach 2006).

A pollinátorok számára elengedhetetlen a térbeli tájékozódáshoz a tereptárgyak vizuális memorizálása. A méhek a tereptárgyakat egy táplálékforrás megtalálásához használják, valamint ahhoz, hogy információt tudjanak nyújtani a kolónia többi tagjának arról, milyen meszse és melyik irányban érhetik el azt (Von Frisk 1967). Egy peszticides területen való táplálkozás után pontatlanul határozhatják meg a táplálékforrás helyzetét (20 ppb már elég az összeszavaráshoz), esetleg integrálják a tájékozdási pontokat és eltévednek. A rovarirtók befolyásolhatják a kasba visszatérő méh táncába rejtett információk pontosságát is.

A peszticidek 3 általános módon zavarhatják a táplálkozási magatartást (Desneux és mtsai 2007):

1. víztaszító tulajdonságokkal;
2. specifikus, táplálkozás gátló tulajdonságokkal (Polonsky és mtsai 1989), ami a hasznos

rovarokat is elriasztja a kezelt területen való táplálkozástól ;

3. megzavarják a táplálékkeresést a kijuttatás után úgy, hogy nem érzik meg a táplálék illatát (Decourtye és Pham-Del'egue 2002).

A rovarölők megzavarják az IGR (insect growth regulator) működését is: a juvenilis- és ekdizon hormon nem működik megfelelően; a kitin kialakulása nem teljes körű (Dhadialla és mtsai 1998). A rovarirtó szerek kölcsönhatásba léphetnek a rovarok immunrendszerével, erősítve vagy gyengítve azt, típustól függően (Desneux és mtsai 2007). George és Ambrose (2004) bizonyították a méregtelenítésben fontos szerepet játszó (fagocitózis) granulociták számának csökkenését. A rovarirtó szerek kórosan felgyorsítják a rovarlárva beabozódását, ami így túl korán történik, ezáltal nem képesek teljesen kifejlődni (Desneux és mtsai 2007). Ugyanabban a kísérletben az imidakloprid motoros működésre kifejtett káros hatása dóziszfüggő volt: az 1,25 ng/méh megnövekedett motoros aktivitást eredményezett, míg a nagyobb adag (2,5–20 ng/méh) mozdulatlanságot. Desneux és munkatársai (2007) a szexuális kommunikáció és a párok kialakulásának zavaráról is beszámoltak. A peszticidek megváltoztatják a szexuális partnerek közti kémiai kommunikáció stimulusait akár az adóban, akár a vevőben.

Desneux és munkatársai (2004) azt hangsúlyozták, hogy ezek az állapotok átmenetiek lehetnek, és a rovarok, ha egy ideig nem éri őket behatás, ismét talpra tudnak állni (felépülnek).

Összefoglalás

Cikkünk célja a neonicotinoid típusú csávázó szerek rovarokra kifejtett hatásmechanizmusának megvilágítása, valamint a méhekhez, mint a cél rovarcsoporthoz (szívó-rágó kártevők) nem tartozó növénylátogatókhoz (pollinátorok) fűződő viszonyuk feltárása volt.

A neonicotinoidok 1991-es megjelenése a növényvédelmi piacon annak volt köszönhető, hogy tökéletes megoldást kínáltak többek között a levéltetvek, liszteskék, tripszek, molyok, növényevő darazsak, bogarak és néhány Lepidoptera ellen, mivel mind közvetlen kon-

taktus, mind pedig elfogyasztás esetén hatásosak a kártevő rovarokra, miközben a gerincesekre ártalmatlannak tűntek. Két alcsoportra oszthatók: **kloronikotinilek** (acetamiprid, imidakloprid tiakloprid) és **tianikotinilek** (klotianidin és tiametoxám).

Csávázás esetén a szárba, a levélvégekbe kerülnek, majd később a nektárba, ill. a pollenbe is eljuthatnak. Azok a rovarok, amik fogyasztanak ebből a növényből, elpusztulnak; viszont a szennyezett nektárt és pollent gyűjtő méhek, poszméhek, zengőlegyek, pillangók is mérgeződhetnek (Mason és mtsai 2013).

Az acetilkolin (ACh) a legnagyobb mennyiségben előforduló neurotranszmitter a rovarok agyában, különösen a szenzoros folyamatokban (Breer 1987). Immuncitokémiai és elektrofiziológiai kísérletek kimutatták, hogy nAChR részt vesz a memória kialakulásában és a szerzett információk elraktározásában is (Kreissl és Bicker 1989, Scheidler és mtsai 1990, Bicker és Kreissl 1994, Bicker 1999, Goldberg és mtsai 1999, Déglise és mtsai 2002, Heisenberg 2003, Wüstenberg és Grünwald 2004, Thany és mtsai 2003, 2005, Barbara és mtsai 2005, 2008, Gu és O'Dowd 2006). A nAChR-ok oligomer fehérjékből álló, ligandfüggő ion-csatornák, amelyek Na⁺-ra, K⁺-ra és Ca²⁺-ra áteresztők (Boyd 2013). Bennük mind az α mind a β alegységek befolyásolják a rovarok nAChR-ainak farmakológiai tulajdonságait (Tomizawa és mtsai 2005).

A legtöbb rovarirtó a nAChR blokkolójaként, vagy az ACh bontóenzimének (acetilkolinészteráz) inhibitoraként működik (Dupuis és mtsai 2012). Normál esetben az nAChR az acetilkolin kötődésével aktiválódik, majd az acetilkolin-észteráz inaktíválja, amikor az ACh-t acetilre és kolinra hasítja. A neonikotinoidok hasonlóan aktiválják az nAChR-okat, viszont ezeket nem tudja lehasítani az enzim, ami pusztuláshoz vezet.

Összességében elmondható, hogy ezek a peszticidek nem csak az asszociatív tanulást rontják, hanem a nem asszociatív is, mint például a megszokás (Guez és mtsai 2001, Lambin és mtsai 2001). Az imidaklopriddal történő kontaktsal párhuzamosan a szaglásos memória érték-

vesztése figyelhető meg. A neonikotinoid-típusú rovarirtók megváltoztatják a kártevő rovarok esetében a szexuális partnerek kémiai kommunikációjának stimulusait, valamint képesek megzavarni a peterakáshoz vezető magatartásbeli és fiziológia események sorát, ám befolyásolhatják a kasba visszatérő méh táncába rejtett információk pontosságát (Desneux és mtsai 2007), illetve hajlamosabbá teszik őket a *Nosema ceranae* fertőzésre is (Mason és mtsai 2013).

Desneux és munkatársai (2004) azt hangsúlyozták, hogy ezek az állapotok lehetnek átmenetiek is. Ha egy ideig nem éri a rovarokat behatás, ismét talpra tudtak állni (felépülnek).

Ugyanakkor a neonikotinoidok hatása sokkal jelentősebb a gerincesekre, mint ahogyan azt a gyártók eredetileg feltételezték, ugyanis a rovarok pusztulása közvetett módon az egész ökoszisztémára, többek között a halakra, kétélűtűekre, madarakra, denevérekre is hatással lehet (*Mason és mtsai* 2013). A fenti kísérleti leírásokból, illetve az EU által elfogadott korlátozási javaslat csupán 2 éves időtartamából az is kitűnhet, hogy a téma további – főleg viselkedéstani és ökológiai – vizsgálatokat igényel még.

IRODALOM

- Abbink, J.** (1991): The biochemistry of imidacloprid. *Pflanzenschutz-Nachrichten, Bayer*, 42(2). 183–95.
- Abou-Donia, M. B., Goldstein, L. B., Bullman, S., et al.** (2008): Imidacloprid induces neurobehavioral deficits and increases expression of glial fibrillary acidic protein in the motor cortex and hippocampus in offspring rats following in utero exposure. *J Toxicol Environ Health A.*, 71(2): 119–30.
- Albuquerque, E. X., Pereira, E. F. R., Alkondon, M. and Rogers, S. W.** (2009): Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. *Physiological Reviews*, 89: 73–120.
- Alix, A., Cortesero, A. M., N'anon, J. P. and Anger, J. P.** (2001): Selectivity assessment of chlorfenvinphos reevaluated by including physiological and behavioral effects on an important beneficial insect. *Environ. Toxicol. Chem.*, 20: 2530–36.
- Armengaud, C., Causse, N., Ait-Oubah, J., Ginolhac, A. and Gauthier, M.** (2000): Functional cytochrome oxidase histochemistry in the honeybee brain. *Brain Res.*, 859: 390–93.
- Barbara, G. S., Grünwald, B., Paute, S., Gauthier, M. and Raymond-Delpech, V.** (2008): Study of nicotinic acetylcholine receptors on cultured antennal lobe neurones from adult honeybee brains. *Invertebrate Neuroscience*, 8: 19–29.

- Barbara, G. S., Zube, C., Rybak, J., Gauthier, M. and Bernd, G. (2005): Acetylcholine, GABA, and glutamate induce ionic currents in cultured antennal lobe neurons of the honeybee, *Apis mellifera*. *Journal of Comparative Physiology A: Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, 191: 823–836.
- Bayer Corporation (1991): Overview of toxicology data of active ingredient NTN 33893. Bayer Corporation. Shawnee Mission, Kansas, USA.
- Bendahou, N., Bounias, M. and Fl'ech'e, C. (1999): Toxicity of cypermethrin and fenitrothion on the hemolymph carbohydrates, head acetylcholinesterase, and thoracic muscle Na⁺, K⁺-ATPase of emerging honeybees (*Apis mellifera mellifera* L.). *Ecotoxicol. Environ. Safety*, 44: 139–46
- Bicker, G. (1999): Histochemistry of classical neurotransmitters in antennal lobes and mushroom bodies of the honeybee. *Microscopy Research and Technique* 45: 174–183.
- Bicker, G., Kreissl, S. (1994). Calcium imaging reveals nicotinic acetylcholine receptors on cultured mushroom body neurons. *Journal of Neurophysiology* 71: 808–810.
- Blacquiere, T., Smaghe, G., van Gestel, C.A. M. and Mommaerts, V. (2012): Neonicotinoids in bees: a review on concentrations, side-effects and risk assessment. *Ecotoxicology*.
- Bloomquist, J. R. (1996): Ion channels as targets for insecticides. *Ann. Rev. Entomol.* 41: 163–190.
- Boyd, R. T. (2013): Therapeutic targeting of nicotinic acetylcholine receptors: From Alzheimer's to zebrafish. *International Conference and Exhibition on Biochemical & Molecular Engineering*, Hilton San Antonio Airport, TX, USA
- Breer, H. (1987): Neurochemical aspects of cholinergic synapses in the insect brain. In: Gupta, A.P. (Ed.), *Arthropod Brain. Its Evolution, Development, Structure and Functions*, Wiley, New York, 415–437.
- Brunner, J. F., Dunley, J. E., Doerr, M. D. and Beers, E. H. (2001). Effects of pesticides on *Colpoclypeus florus* (Hymenoptera: Eulophidae) and *Trichogramma platneri* (Hymenoptera: Trichogrammatidae), parasitoids of leafrollers in Washington. *J. Econ. Entomol.*, 94: 1075–1084.
- Buckingham, S. D., Lapied, B., Le Corrionc, H., Grolleau, F. and Sattelle, D. B. (1997): Imidacloprid actions on insect neuronal acetylcholine receptors. *The Journal of Experimental Biology*, 200: 2685–2692.
- Casida, J. E. and Quistad, G. B. (1998). Golden age of insecticide research: past, present and future. *Ann. Rev. Entomol.*, 43: 1–16.
- Chang, H.-Y., Daugherty, L. and Mitchell, A. (2013): Bee afraid, bee very afraid - neonicotinoids and the nAChRs family. *InterPro Protein Focus*
- Chen, Y., Evans, J. D., Smith, I. B., et al. (2008): *Nosema ceranae* is a long-present and wide-spread microsporidian infection of the European honey bee (*Apis mellifera*) in the United States. *J. Invert. Pathol.*, 97(2): 186–188.
- Colin, M. E., Bonmatin, J. M., Moineau, I., et al. (2004). A method to quantify and analyze the foraging activity of honey bees: relevance to the sub-lethal effects induced by systemic insecticides. *Arch Environ Contam Toxicol.* 47(3): 387–95.
- Commission implementing regulation (EU) No 485/2013. (24 May 2013). URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:139:0012:0026:EN:PDF>
- Cordero-Erasquin, M., Marubio, L.M., Klink, R. and Changeux, J. P. (2000): Nicotinic receptor function: new perspectives from knockout mice. *Trends in Pharmacological Sciences*, 21: 211–217.
- Corringer, P. J., Le Novere, N. and Changeux, J. P. (2000): Nicotinic receptors at the amino acid level. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 40: 431–458.
- Curé, G., Schmidt, H. W., Schmuck, R. (2001): Results of a comprehensive field research programme with the systemic insecticide imidacloprid (Gaucho®). In: Proceedings of the 7th International Symposium "Hazards of pesticides to bees", September 7–9, 1999, Avignon, France (eds: Belzunces L. P., Pélissier C. and Lewis G. B.). *Les Colloques de l'INRA*, 98: 49–59.
- Decourtye, A., Le Metayer, M., Pottiau, H., Tisseur, M., Odoux, J. F. and Pham-De'legue, M. H. (2001): Impairment of olfactory learning performances in the honey bee after long term ingestion of imidacloprid. In: Proceedings of the 7th International Symposium "Hazards of pesticides to bees". September 7–9, 1999, Avignon, France (eds: Belzunces L. P., Pélissier C. and Lewis G. B.). *Les Colloques de l'INRA*, 98: 113–117.
- Decourtye, A., Armengaud, C., Renou, M., Devillers, J., Cluzeau, S. et al. (2004): Imidacloprid impairs memory and brain metabolism in the honeybee (*Apis mellifera* L.). *Pestic. Biochem. Phys.*, 78: 83–92.
- Decourtye, A. and Pham-De'legue, M. H. (2002): The proboscis extension response: assessing the sublethal effects of pesticides on the honey bee. See Ref., 48a: 67–84.
- Dégliše, P., Grünewald, B. and Gauthier, M. (2002): The insecticide imidacloprid is a partial agonist of the nicotinic receptor of honeybee Kenyon cells. *Neuroscience Letters*, 321: 13–16.
- Desneux, N., Decourtye, A. and Delpuech, J. (2007): The Sublethal Effects of Pesticides on Beneficial Arthropods *Annu. Rev. Entomol.*, 52: 81–106.
- Desneux, N., Pham-De'legue, M. H. and Kaiser, L. (2004): Effects of sublethal and lethal doses of lambda-cyhalothrin on oviposition experience and host searching behaviour of a parasitic wasp. *Aphidius ervi*. *Pest Manag. Sci.*, 60: 381–389.
- Dhadialla, T. S., Carlson, G. R. and Le, D. P. (1998): New insecticides with ecodysteroidal and juvenile hormone activity. *Annu. Rev. Entomol.*, 43: 545–569.
- Dupuissa, J., Louisa, T., Gauthiera, M. and Raymond, V. (2012). Insights from honeybee (*Apis mellifera*) and fly (*Drosophila melanogaster*) nicotinic acetylcholine receptors: From genes to behavioral functions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36: 1553–1564.
- Duzguner, V. and Edogaan, S. (2010): Acute oxidant and inflammatory effects of imidacloprid on the mammalian central nervous system and liver in rats. *Pestic Biochem Physiol.*, 97(1): 13–8.

- Elbert, A., Nauen, R. and Leicht, W.** (1998): Imidacloprid, a novel chloronicotinyl insecticide, biological activity and agricultural importance. In: I. Shaaya, D. Deghele (Eds.), *Insecticides with Novel Modes of Action, Mechanism and Application*. Springer, Berlin, 50–73.
- European Ombudsman** (2012): Ombudsman investigates whether the Commission should do more to combat increased bee mortality. URL: <http://www.ombudsman.europa.eu/en/press/release.faces/en/11428/html.bookmark>
- Fahrbach, S. E.** (2006). Structure of the mushroom bodies of the insect brain. *Annu. Rev. Entomol.*, 51: 209–232
- Gauglitz, S. and Pflüger, H. J.** (2001): Cholinergic transmission via central synapses in the locust nervous system. *Journal of Comparative Physiology A: Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, 187: 825–836.
- George, P. J. E. and Ambrose, D. P.** (2004): Impact of insecticides on the haemogram of *Rhynocoris kumarii* Ambrose and Livingstone (Hem., Reduviidae). *J. Appl. Entomol.*, 128: 600–604.
- Gervais, J. A., Luukinen, B., Buhl, K. et al.** (2010). Imidacloprid Technical Fact Sheet; National Pesticide Information Center. <http://www.npic.orst.edu/factsheets/imidacloprid.pdf>
- Goldberg, F., Grünwald, B., Rosenboom, H. and Menzel, R.** (1999): Nicotinic acetylcholine currents of cultured Kenyon cells from the mushroom bodies of the honey bee *Apis mellifera*. *Journal of Physiology*, 514: 759–768.
- Green, W.N. and Wanamaker, C.P.** (1997): The role of the cystine loop in acetylcholine receptor assembly. *Journal of Biological Chemistry*, 272: 20945–20953.
- Gu, H., O'Dowd, D.K.** (2006): Cholinergic synaptic transmission in adult *Drosophila* Kenyon cells in situ. *Journal of Neuroscience*, 26: 265–272.
- Guez, D., Suchail, S., Gauthier, M., Maleszka, R. and Belzunces, L. P.** (2001): Contrasting effects of imidacloprid on habituation in 7- and 8-day-old honeybees (*Apis mellifera*). *Neurobiol. Learn. Mem.*, 76: 183–191.
- Heinrich, R., Hedwig, B. and Elsner, N.** (1997): Cholinergic activation of stridulatory behaviour in the grasshopper *Omocestus viridulus* (L.). *Journal of Experimental Biology*, 200: 1327–1337.
- Heisenberg, M.** (2003): Mushroom body memoir: from maps to models. *Nature Reviews Neuroscience*, 4: 266–275.
- Jones, A. K., Brown, A. M. and Sattelle, D. B.** (2007): Insect nicotinic acetylcholine receptor gene families: from genetic model organisms to vector, pest and beneficial species. *Invert. Neurosci.*, 7: 67–73.
- Kagabu, S.** (2003): Molecular design of neonicotinoids: past, present and future. In: Voss, G. and Ramos, G. (eds.), *Chemistry of Crop Protection, Progress and Prospects in Science and Regulation*. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 193–212.
- Kim, U.** (2006): Neonicotinoid Insecticides. *MMG 445 Basic Biotechnology eJournal*, 2: 46–52.
- Kimura-Kuroda, J., Hayashi, M. and Kawano, H.** (2011): Nicotine-like effects of neonicotinoids on rat cerebellar neurons. *Neurosci Res.*, 71(1): 399.
- Kirchner, W. H.** (1998): The effects of sublethal doses of imidacloprid on the foraging behaviour and orientation ability of honeybees. Unpublished study report, Konstanz
- Kjaer, C. and Jepson, P. C.** (1995): The toxic effects of direct pesticide exposure for a nontarget weed-dwelling chrysomelid beetle (*Gastrophysa polygoni*) in cereals. *Environ. Toxicol. Chem.*, 14: 993–999.
- Klee, J., Besana, A. M., Genersch, E. et al.** (2007): Wide-spread dispersal of the microsporidian *Nosema ceranae*, an emergent pathogen of the western honey bee, *Apis mellifera*. *J Invert Pathol.*, 96(1): 1–10.
- Kreissl, S. and Bicker, G.** (1989): Histochemistry of acetylcholinesterase and immunocytochemistry of an acetylcholine receptor-like antigen in the brain of the honeybee. *Journal of Comparative Neurology*, 286: 71–84.
- Lambin, M., Armengaud, C., Raymond, S. and Gauthier, M.** (2001): Imidacloprid induced facilitation of the proboscis extension reflex habituation in the honeybee. *Arch. Insect Biochem. Physiol.*, 48: 129–134.
- Laurino, D., Manino, A., Patetta, A., Ansaldi, M. and Porporato, M.** (2010): Acute oral toxicity of neonicotinoids on different honey bee strains. *RE-DIA XCIII*. 99–102
- Laycock, I., Lenthall, K. M., Barratt, A. T. and Cresswell, J. E.** (2012): Effects of imidacloprid administered in sub-lethal doses on honey bee behaviour. Laboratory tests. *Ecotoxicology*.
- Lee, D. and O'dowd, D. K.** (1999): Fast excitatory synaptic transmission mediated by nicotinic acetylcholine receptors in *Drosophila* neurons. *Journal of Neuroscience*, 19: 5311–5321.
- Li, J., Shao, Y., Ding, Z., Bao, H., Liu, Z., Han, Z. and Millar, N. S.** (2010): Native subunit composition of two insect nicotinic receptor subtypes with differing affinities for the insecticide imidacloprid. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 40: 17–22.
- Li, P., Ann, J. and Akk, G.** (2011): Activation and modulation of human $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors by the neonicotinoids clothianidin and imidacloprid. *J Neurosci Res.*, 89(8): 1295–1301.
- Lind, R. L., Clough, M. S., Reynolds, S. E. and Earley, F. G. P.** (1998): [3H]Imidacloprid labels high- and low-affinity nicotinic acetylcholine receptor-like binding sites in the Aphid *Myzus persicae* (Hemiptera: aphididae). *Pestic. Biochem. Physiol.*, 62: 3–14.
- Liu, Z., Williamson, M. S., Lansdell, S. J., Denholm, I., Han, Z. and Millar, N. S.** (2005): A nicotinic acetylcholine receptor mutation conferring target-site resistance to imidacloprid in *Nilaparvata lugens* (brown planthopper). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 102: 8420–8425.
- Liu, Z., Yao, X. and Zhang, Y.** (2008): Insect nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs): Important amino acid residues contributing to neonicotinoid insecticides selectivity and resistance. *African Journal of Biotechnology*, 7(25): 4935–4939.
- Longley, M. and Jepson, P. C.** (1996): The influence of insecticide residues on primary parasitoid and hy-

- perparasitoid foraging behaviour in the laboratory. *Entomol. Exp. Appl.*, 81: 259–269.
- Maccagnani, B., Ferrari, R., Zucchi L. and Bariselli M.** (2008): Difendersi dalle cavallette, ma tutelare le api. *L'informatore Agrario*, 64(25): 53–56.
- Mason, R., Tennekes, H., Sánchez-Bayo, F. and Jepsen, P. U.** (2013): Immune Suppression by Neonicotinoid Insecticides at the Root of Global Wildlife Declines. *Journal of Environmental Immunology and Toxicology* 1(1): 3–12.
- Matsuda, K., Buckingham, S. D., Kleier, D., Rauh, J. J., Grauso, M. and Sattelle, D. B.** (2001): Neonicotinoids: insecticides acting on insect nicotinic acetylcholine receptors. *Trends Pharmacol. Sci.*, 22: 573–580.
- Millar, N. S.** (1999): Heterologous expression of mammalian and insect neuronal nicotinic acetylcholine receptors in cultured cell lines. *Biochemical Society Transactions*. Volume 27, part 6.
- Millar, N. S.** (2003): Assembly and subunit diversity of nicotinic acetylcholine receptors. *Biochemical Society Transactions*. Volume 31, part 4.
- Millar, N. S. and Denholm, I.** (2007): Nicotinic acetylcholine receptors: targets for commercially important insecticides. *Invert. Neurosci.*, 7: 53–66.
- Mondal, S., Ghosh, R. C., Mate, M. S., et al.** (2009): Effects of acetamiprid on immune system in female *Wistar rats*. *Proc Zool Soc.*, 62(2): 109–117.
- Muccinelli, M.** (2008): *Prontuario degli agro farmaci*. Dodicesima edizione. Edagricole, XXI. 1017.
- Mullins, J. W.** (1993): Imidacloprid – a new nitroguanidine insecticide. *ACS Symp. Series*, 254: 183–198.
- Narahashi, T.** (1996): Neuronal ion channels as the target sites of insecticides. *Pharmacol. Toxicol.*, 78: 1–14.
- Nauen, R.** (1995): Behaviour modifying effects of low systemic concentrations of Imidacloprid on *Myzus persicae* with special reference to an antifeeding response. *Pestic. Sci.*, 44: 145–153.
- Nauen, R., Ebbinghaus, U. and Tietjen, K.** (1999): Ligands of the nicotinic acetylcholine receptor as insecticides. *Pestic. Sci.*, 55: 608.
- Nauen, R., Ebbinghaus-Kintscher, U., Elbert, A., Jeschke, P. and Tietjen, K.** (2001): Acetylcholine receptors as sites for developing neonicotinoid insecticides. In: Ishaaya, I. (Ed.), *Biochemical Sites of Insecticide Action and Resistance*. Springer, Berlin, 77–105.
- Nauen, R., Ebbinghaus-Kintscher, U., Salgado, V. L. and Kausmann, M.** (2003): Thiamethoxam is a neonicotinoid precursor converted to clothianidin in insects and plants. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 76: 55–69.
- Oleskevich, S.** (1999): Cholinergic synaptic transmission in insect mushroom bodies in vitro. *Journal of Neurophysiology*, 82: 1091–1096.
- Olsen, S. R., Bhandawat, V. and Wilson, R. I.** (2007): Excitatory interactions between olfactory processing channels in the *Drosophila* antennal lobe. *Neuron*, 54: 89–103.
- Pettis, J.S., vanEngelsdorp, D., Johnson, J., et al.** (2012): Pesticide exposure in honey bees results in increased levels of the gut pathogen *Nosema*. *Naturwissenschaften*, 99(2): 153–158.
- Polonsky, J., Bhatnagar, S. C., Griffiths, D. C., Pickett, J. A. and Woodcock, C. M.** (1989): Activity of quassinoids as antifeedants against aphids. *J. Chem. Ecol.*, 15: 993–998.
- Raymond, V. and Sattelle, D. B.** (2002): Novel animal-health drug targets from ligandgated chloride channels. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1: 427–436.
- Rieth, J. P. and Levin, M. D.** (1988): The repellent effect of two pyrethroid insecticides on the honey bee. *Physiol. Entomol.*, 13: 213–218.
- Rumpf, S., Hetzel, F. and Frampton, C.** (1997): Lacewings (Neuroptera: Hemeroibiidae and Chrysopidae) and integrated pest management: enzyme activity as biomarker of sublethal insecticide exposure. *J. Econ. Entomol.*, 90: 102–108.
- Salerno, G., Colazza, S. and Conti, E.** (2002): Sub-lethal effects of deltamethrin on walking behaviour and response to host kairomone of the egg parasitoid *Trissolcus basalis*. *Pest Manag. Sci.*, 58: 663–668.
- Salgado, V. and Saar, R.** (2003): Desensitizing and non-desensitizing nicotinic acetylcholine receptor subtypes in cockroach neurons, with opposite specificity for imidacloprid and spinosad. *J. Neurosci.* (submitted).
- Sattelle, D. B.** (1980). Acetylcholine receptors of insects. *Adv. Insect Physiol.*, 15: 215–315.
- Schacker, M.** (2008): A spring without bees. How colony collapse disorder has endangered our food supply. *The Lyons Press*
- Scheidler, A., Kaulen, P., Bruning, G. and Erber, J.** (1990): Quantitative autoradiographic localization of [¹²⁵I]alpha-bungarotoxin binding-sites in the honeybee brain. *Brain Research*, 534: 332–335.
- Shang, Y. H., Claridge-Chang, A., Sjulson, L., Pypaert, M. and Miesenbock, G.** (2007): Excitatory local circuits and their implications for olfactory processing in the fly antennal lobe. *Cell*, 128: 601–612.
- Shimomura, M.** (2005): Molecular Mechanism of Selective Toxicity of Neonicotinoids. *J. Pestic. Sci.*, 30(3): 230–231.
- Singh, S. R., Walters, K. F. A., Port, G. R. and Northing, P.** (2004): Consumption rate and predatory activity of adult and fourth instar larvae of the seven spot ladybird, *Coccinella septempunctata* (L.), following contact with dimethoate residue and contaminated prey in laboratory arenas. *Biol. Control*, 30: 127–133.
- Suchail, S., Guez, D. and Belzunces, L. P.** (2001): Discrepancy between acute and chronic toxicity induced by imidacloprid and its metabolites in *Apis mellifera*. *Environ. Toxicol. Chem.*, 20: 2482–2486.
- Tennekes, H. A.** (2010): The significance of the Druckrey-Küpfmüller equation for risk assessment – The toxicity of neonicotinoid insecticides to arthropods is reinforced by exposure time. *Toxicology*, 276(1): 1–4.
- Thany, S. H., Crozatier, M., Raymond-Delpech, V., Gauthier, M. and Lenaers, G.** (2005): Apisalpha2, Apisalpha7-1 and Apisalpha7-2: three new neuronal nicotinic acetylcholine receptor a-subunits in the honeybee brain. *Gene*, 344: 125–132.
- Thany, S. H., Lenaers, G., Crozatier, M., Armengaud, C. and Gauthier, M.** (2003): Identification and localization of the nicotinic acetylcholine receptor

- alpha3 mRNA in the brain of the honeybee, *Apis mellifera*. *Insect Molecular Biology*, 12: 255–262.
- Tomizawa, M. and Casida, J. E.** (2003): Selective toxicity of neonicotinoids attributable to specificity of insect and mammalian nicotinic receptors. *Annu. Rev. Entomol.*, 48: 339–364.
- Tomizawa, M. and Casida, J. E.** (2005): Neonicotinoid Insecticide Toxicology: Mechanisms of Selective Action. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45: 247–268.
- Tomizawa, M., Lee, D.L. and Casida, J.E.** (2000): Neonicotinoid insecticides: molecular features conferring selectivity for insect versus mammalian nicotinic receptors. *J Agric Food Chem.*, 48(12): 6016–6024.
- Tomizawa, M., Millar, N. S. and Casida, J. E.** (2005): Pharmacological profiles of recombinant and native insect nicotinic acetylcholine receptors. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 35: 1347–1355.
- US Environmental Protection Agency (epa.gov).** (2013): URL: <http://www.epa.gov/oppr001/factsheets/clothianidin.pdf>
- Vandame, R. and Belzunces, L. P.** (1998): Joint actions of deltamethrin and azole fungicides on honey bee thermoregulation. *Neurosci. Lett.*, 251: 57–60
- Vidau, C., Diogon, M., Aufauvre, J. et al.** (2011): Exposure to sub-lethal doses of fipronil and thiacloprid highly increases mortality of honeybees previously infected by *Nosema ceranae*. *PLoS One*, 6(6): 21550.
- Von Frisch, K.** (1967). *The Dance Language and Orientation of Bees*. Cambridge, MA: Harvard Univ. Press, 566
- Wenner, A. M. and Bushing, W. W.** (1996). *Varroa* mite spread in the United States. *Bee Culture*, 124: 341–343.
- Wiesner, P. and Kayser, H.** (2000): Characterization of nicotinic acetylcholine receptors from the insects *Aphis craccivora*, *Myzus persicae*, and *Locusta migratoria* by radioligand binding assays: relation to thiamethoxam action. *J.Biochem. Molec. Toxicol.*, 14: 221.
- Wiles, J. A. and Jepson, P. C.** (1994): Sub-lethal effects of deltamethrin residues on the withincrop behaviour and distribution of *Coccinella septempunctata*. *Entomol. Exp. Appl.*, 72: 33–45.
- Wong-Riley, M. T. T.** (1989): Cytochrome oxidase: an endogenous metabolic marker of neuronal activity. *Trends Neurosci.*, 12: 94–101.
- Wüstenberg, D. and Grünewald, B.** (2004): Pharmacology of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor of cultured Kenyon cells of the honeybee, *Apis mellifera*. *Journal of Comparative Physiology A: Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, 190: 807–821.
- Yang, E. C., Chuang, Y. C., Chen, Y. L. et al.** (2008): Abnormal foraging behavior induced by sub-lethal dosage of imidacloprid in the honey bee (*Hymenoptera:Apidae*). *J Econ Entomol.*, 101(6): 1743–1748.
- Zwart, R., Oortgiesen, M. and Vijverberg, H. P. M.** (1992): The nitromethylene heterocycle 1-(pyridin-3-yl-methyl)-2-nitromethylene-imidazolidine distinguishes mammalian from insect nicotinic receptor subtypes. *Eur. J. Pharmac. env. Toxic. Pharmac.*, 228: 165–169.
- Zwart, R., Oortgiesen, M. and Vijverberg, H. P. M.** (1994): Nitromethylene heterocycles: selective agonists of nicotinic receptors on locust neurons compared to mouse NE-115 and BC3H1 cells. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 48: 202–213.

THE MODE OF ACTION OF NEONICOTINOIDS ON INSECTS

A. Sándor¹, M. Sárospataki² and S. Farkas³

¹Feed Crops Research Institute, Kaposvár University, H-7095 Iregszemcse, Napraforgó u. 1., Hungary

²Szent István University, Department of Zoology and Animal Ecology, H-2100, Gödöllő, Páter K. u. 1., Hungary

³Department of Nature Protection, Faculty of Agricultural and Environmental Sciences, Kaposvár University H-7400 Kaposvár, Guba S. u. 40., Hungary

The first neonicotinoid pesticide, imidacloprid was first used in 1991, and since then a variety of materials has spread worldwide. The key of the success of the neonicotinoid-type insecticides is that they have the greatest affinity to the nicotinic acetylcholine receptors (nAChR) of the insect central nervous system. They block them selectively, hindering the naturally maintaining balance of Na⁺, K⁺ and Ca²⁺. Eventually, they cause the destruction of pests insects. However, their effect also can be extended to plant visitor pollinators – bees, butterflies, hoverflies, etc. –, causing poisoning-, health- and behavior-changing symptoms. Three seed dressings (imidacloprid, clothianidin, thiametoxam) and fipronil were banned by the European Union on 1 December 2013 for two years, because of their probable effect on bees .

Keywords: neonicotinoid, nAChR, bee destruction, insecticide

Érkezett: 2014. november 25.