

# Chemische, biologische und bionische Prospektion: Neue Wege zum Schutz biologischer Vielfalt

Werner NADER

## Gliederung

1. **Biologische Vielfalt – ein Wirtschaftsfaktor**
2. **Zerstörung biologischer Vielfalt – Modellfall Costa Rica**
3. **Wirtschaftliche Bedeutung biologischer Vielfalt – Ein Rückblick**
4. **Das technologische Potential der belebten Natur: Strukturen, Naturstoffe und Gene**
  - 4.1 Biologische Vielfalt – Schlüssel zur Bewältigung gegenwärtiger und zukünftiger Probleme
    - 4.1.1 Das Minimum-Maximum Prinzip – Grundprinzip der belebten Natur
    - 4.1.2 Beispiel Phytase – Bewältigung eines Umweltproblems
  - 4.2 Strukturen und Mechanismen
    - 4.2.1 Anwendungen aus der Bionik in der Technik
    - 4.2.2 Das Potential tropischer Insekten in der Bionik
  - 4.3 Chemische Vielfalt durch chemische Kriegsführung
    - 4.3.1 Schlangengifte für die Medikamententwicklung
    - 4.3.2 Cholesterinsenkung mit Antibiotika
    - 4.3.3 Ein Gottesurteil als Inspiration für die Insektizidentwicklung
    - 4.3.4 Fungizidentwicklung: Pilze gegen Pilze
    - 4.3.5 Das Herbizid Basta – ein Naturstoff
  - 4.4 Gentechnik und biologische Vielfalt
    - 4.4.1 Herzinfarktmittel aus der Vampirfledermaus
    - 4.4.2 Pilzresistenzen aus der Froschhaut
    - 4.4.3 Koevolution und genetische Vielfalt bei *Bacillus thuringesis*
    - 4.4.4 Palmkernöl aus Raps von den Feldern des Mittleren Westens
    - 4.4.5 Die Bedeutung des Yellowstone Parks bei der Erfindung der PCR
5. **Bioprospektion – neue unkonventionelle Wege im Naturschutz**
  - 5.1 Chemische Prospektion – Eisners Vision
  - 5.2 Bioprospektion – eine Begriffsbestimmung
  - 5.3 Märkte für die Bioprospektion
  - 5.4 Bioprospektion und Naturschutz
  - 5.5 Royalties zur Finanzierung des Naturschutzes?
  - 5.6 Die Bedeutung der Bewusstseinsbildung
  - 5.7 Fallbeispiel INBio-Merck
  - 5.8 Fallbeispiel INBio-International Cooperative Biodiversity Groups
  - 5.9 Fallbeispiel Nematicidentwicklung
  - 5.10 Fallbeispiel Genprospektion
6. **Ausblick**
  - Literatur

## 1. Biologische Vielfalt – ein Wirtschaftsfaktor

Der Verlust biologischer Artenfülle, die Abholzung der tropischen Regenwälder, das Waldsterben auf der nördlichen Halbkugel und die Klimaveränderung sind miteinander verknüpfte Probleme, die sich heute in Form einer Exponentialfunktion entwickeln und globale Ausmaße annehmen. Sie bedrohen die Menschen in den Entwicklungsländern genauso wie in den Industriestaaten. Naturschutz und entwicklungspolitische Zusammenarbeit werden Bestandteil der Überlebensstrategie der Menschheit insgesamt. Das Problem lässt sich nicht mehr mit den Almosen abspeisen, welche die Politik derzeit für diese Aufgaben bereit hält. Neue Konzepte sind jetzt gefragt, die auf die Wirtschaftskraft und wissenschaftlich-technologische Leistungsfähigkeit der Industrienationen bauen. Dies ist aber nur möglich über eine Beteili-

gung der Privatwirtschaft weit über Spenden hinaus. Deren ureigene gewinnorientierte Interessen müssen zur Lösung des Problems genutzt werden.

**Biologische Vielfalt ist ein Wirtschaftsfaktor von enormer Bedeutung** – wesentlicher Grund für den Erfolg von Milliardenunternehmen wie Velcro Industries, Merck & Co., Bayer, BASF etc.. Neue Milliardenunternehmen entstehen zur Zeit aus der Biotechnologie. Wiederum wird biologische Vielfalt der wesentliche Erfolgsfaktor sein.

## 2. Zerstörung biologischer Vielfalt – Modellfall Costa Rica

Costa Rica ist eines der artenreichsten Länder dieser Welt. Trotz seiner Größe von nur 51.000 km<sup>2</sup> werden im Land 5 bis 7% der Arten dieser Welt vermutet.

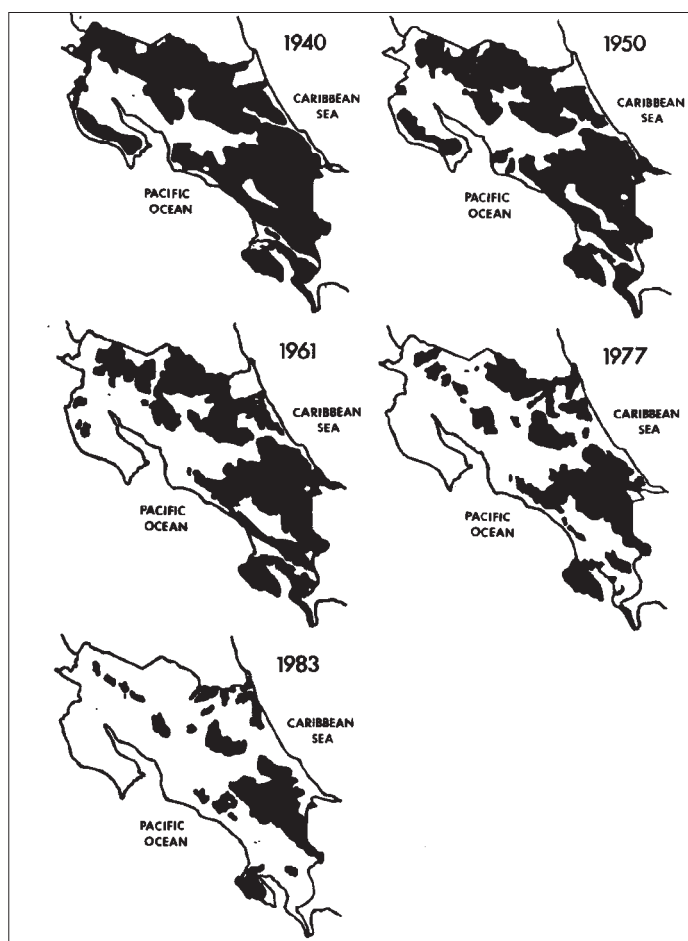
Noch in den vierziger Jahren war etwa 75% des Landes mit dichtem Tropenwald bedeckt (Abb. 1).

Diese Waldfläche wurde innerhalb von 44 Jahren von 38.250 km<sup>2</sup> auf 14.759 km<sup>2</sup> reduziert, ein Verlust also von 74% (ROPETTO 1992<sup>1)</sup>). Die heute übrig gebliebenen Forstflächen liegen in staatlichen und privaten Naturschutzgebieten, die die Regierung seit Anfang der siebziger Jahre eingerichtet hat. Nur 200.000 ha Wald befindet sich außerhalb dieser Gebiete. Die Hälfte dieser Waldflächen, also etwa 12.000 km<sup>2</sup>, sind der Hamburger Connection zum Opfer gefallen (Abb. 2). Costa Rica war unter den ersten Ländern, das den steigenden Bedarf der Hamburger Ketten in den USA an billigem Hackfleisch ausglich. Noch im Jahre 1950 machten Rinderweiden in Costa Rica nur ein Achtel der Landesfläche, also etwa 6.400 km<sup>2</sup> aus. 1960 war diese Fläche auf 9540 km<sup>2</sup> angestiegen und erreichte im Jahre 1980 18.650 km<sup>2</sup>, also nahezu ein Drittel des Staatsgebiets. Die Anzahl der Rinder war von 900.000 im Jahre 1960 auf 2,2 Millionen 1980 angeschwollen. Obwohl die Versorgung mit billigem Rindfleisch aus Zentralamerika nur etwa 1% des Gesamtverbrauchs der US-Amerikaner entsprach, sparte der US-Konsument doch etwa 10 Cent pro Hamburger ein (MYERS 1992<sup>2)</sup>).

Die Auswirkungen der Waldvernichtung auf die Ökologie des Landes waren verheerend. Durch Erosion wurden zwischen 1970 und 1989 2,2 Milliarden Tonnen Erde abgeschlemmt, die ausreichen würden, um die Hauptstadt San Jose unter einer 12 m hohen Schlammschicht verschwinden zu lassen. Dies konnte akribisch genau nachgemessen werden, da der Schlamm sich in den Stauseen absetzte und dort ausgebagert werden musste. Holz wurde im Land während dieser Zeit weit unter dem Weltmarktpreis angeboten und bei den Rodungen zumeist verbrannt, da es sich nicht lohnte, es abzutransportieren. Nur im Jahre 1989 wurden so 3,2 Millionen Kubikmeter zum Weltmarktpreis von \$ 400 Millionen vernichtet. Die Erosionsschäden waren deshalb so verheerend, weil in dem gebirgigen Land die Weideflächen zumeist in Hanglagen angelegt wurden und die dünne Humusschicht des Tropenwaldes schnell durch die extremen Regenfälle abgewaschen wurde und das Land damit unbrauchbar wurde.

Die Waldvernichtung in Costa Rica ist heute wesentlich geringer als in den Nachbarstaaten. Dennoch hat die heutige Abholzung zur Schaffung neuer landwirtschaftlicher Nutzflächen und zur Holzgewinnung eine neue zerstörerische Qualität erreicht.

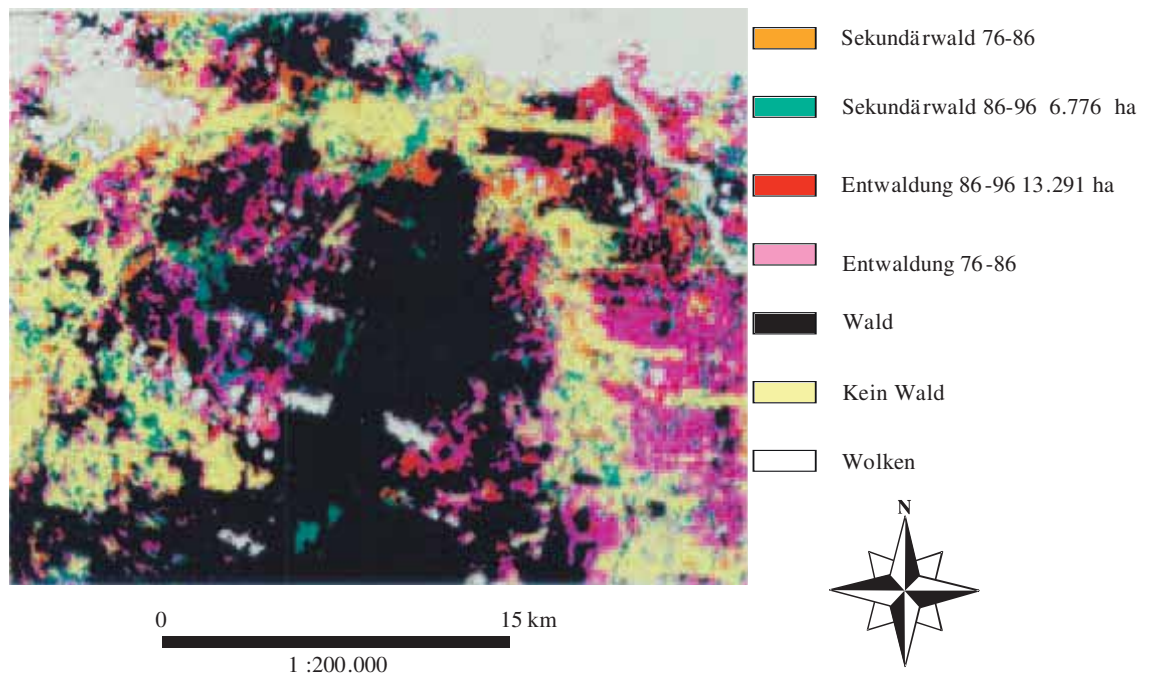
Abbildung 3 zeigt einen Vergleich von Satellitenaufnahmen zwischen 1976 und 1996 im Gebiet von Pu-



**Abbildung 1**

**Waldvernichtung in Costa Rica von 1940 bis 1983** (dunkle Flächen bedeuten Waldflächen, Quelle: C. QUESADA-MATEO).

**Abbildung 2**  
**Typisches Schadensbild einer Rinderweide im Bergland Costa Ricas.**



**Abbildung 3**  
**Habitatfragmentierung am Beispiel der Region „Puerto Viejo de Sarapiquí, Costa Rica** (Aufnahmen der Satelliten Landsat MSS (1976) und TM (1986, 1991 und 1996. Arturo Sanchez AZOFEIFA und C. QUESADA-MATEO, Centro de Investigaciones en Desarrollo Sostenible, Universität von Costa Rica).

erto Viejo de Sarapiquí mit der privaten Schutzzone La Selva der Organisation Tropischer Studien (OET) nördlich des Nationalparks Braulio Carrillo. Die geschützte Waldzone (schwarz dargestellt) ist deutlich abgesetzt. Obwohl in einigen Gebieten zwischen 1986 und 1996 6776 ha Sekundärwald (türkis) nachgewachsen ist, war die Entwaldung in dieser Zeit mit 13.291 ha deutlich größer. Schlimmer noch, die Waldzerstörung von 1976 und 1996 fraß sich wie ein Krebs in die Primärwaldbestände hinein und fragmentierte die Habitate, die so zu bewaldeten Inseln auf landwirtschaftlichen Flächen wurden, über die

kein Genaustausch mehr stattfindet (Arturo Sanchez-Azofeifa, persönliche Mitteilung).

Besonders auffällig im Satellitenbild ist die Aufspaltung von drei Waldflächen im oberen rechten Bildausschnitt. Durch Abholzung von Uferregionen des Flusses Rio Frio wurden diese Gebiete nicht nur voneinander getrennt, sondern auch vom Fluss isoliert. Die Rodung war in diesem Fall auf die Ausdehnung einer Bananenplantage (gelbe Fläche in der Form eines Beils) zurückzuführen.

Ein Beispiel für die Auswirkungen der Habitatfragmentierung ist der rote Ara (*Ara macao*). Dieser

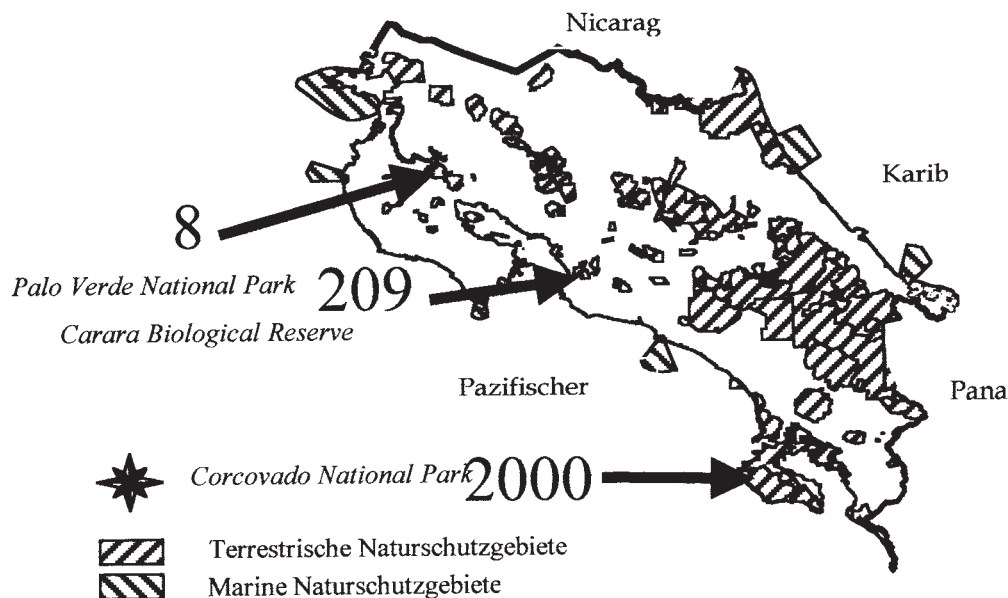


Abbildung 4

Heutige Restbestände des roten Aras (*Ara macao*) in Costa Rica (nach NADER et al. 1998<sup>12)</sup>).

prächtige rot, blau und gelb gefiederte Papagei ist von Mexiko bis nach Bolivien verbreitet und trat einst in ganz Costa Rica bis zu einer Höhe von 1.200 m auf.

Noch Ende der achtziger Jahre wurden Tiere in den meisten Naturschutzgebieten beobachtet, die zwischen diesen bewandelten Inseln pendelten. Davon sind heute nur noch eine nicht überlebensfähige Gruppe von 3 bis vier Paaren im Nationalpark Palo Verde (nördliche Pazifikzone), ein Bestand von 200 Tieren in dem biologischen Reservat Carara (mittlere Pazifikzone) und eine größere Population von 2000 Tieren im Nationalpark Corcovado (südliche Pazifikzone) übrig (NADER et al. 1999<sup>3)</sup>), Abb. 4). Es ist nur noch eine Frage der Zeit, wann die überalterte Carara-Population durch Überalterung und Inzucht zusammenbricht, da nach wie vor Nester gewildert werden und die Jungtiere trotz CITES in den illegalen Tierhandel wandern.

Aber auch globale Veränderungen wie höhere UV-Einstrahlungen durch die Verringerung der Ozonschicht und die globalen Klimaänderungen dürften zusätzlich zur Waldvernichtung zum Artenrückgang beitragen. Amphibien und hier vor allem die Eier sind besonders anfällig gegen die mutagene UV-Strahlung, die durch das Ozon-Problem zugenommen hat. Es häufen sich die Hinweise, dass der vielerorts beobachtete Rückgang von Lurchen, Fröschen und Kröten darauf zurückzuführen ist (BLAUSTEIN et al. 1994<sup>4)</sup>). In Costa Rica wurden vor sieben Jahren die letzten Exemplare der bis dahin vor allem im Nebelwaldgebiet Monteverde auftretenden Goldkröten (*Bufo periglenes*) beobachtet. In diesem Fall werden globale Klimaänderungen für das Verschwinden dieser Art verantwortlich gemacht, die tropische Ne-

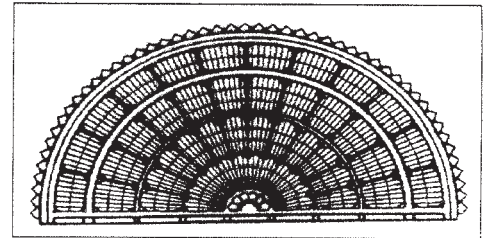
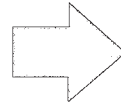
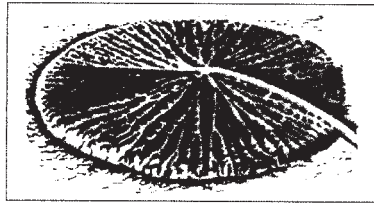
belwaldgebiete weltweit bedrohen (POUNDS & CRUMB 1994<sup>5)</sup>, POUNDS et al. 1999<sup>6)</sup>.

### 3. Wirtschaftliche Bedeutung biologischer Vielfalt – Ein Rückblick

Biodiversität beschreibt die Vielfalt und Veränderlichkeit von lebendem Material und ökologischen Komplexen und umfasst die Vielfalt der Arten, der genetischen Information und der Ökosysteme. Biologische Vielfalt ist nicht nur Basis des Lebens und der Evolution auf Erden, sondern Ausgangspunkt für die menschliche Zivilisation und Entwicklung. Die Entwicklung von Sammlern und Jägern zu Hochkulturen wurde erst durch Züchtung von Pflanzen und Tieren für die landwirtschaftliche Intensivnutzung möglich. Die ersten Medikamente entstammten allesamt wildlebenden Tieren und Pflanzen. Bis zum Aufkommen von DDT wurde Pflanzenschutz ausschließlich mit pflanzlichen Inhaltsstoffen wie Rotenon, Nikotin und Azadirachtinen betrieben (WINK 1993<sup>7)</sup>).

#### In der Landwirtschaft

Der Mensch hat immer auf das reichhaltige genetische Potential der belebten Natur zurückgegriffen. Wenn dieses nicht zur Verfügung stand, hatte dies Mißernten und Hungersnöte zur Folge. Das größte Desaster der modernen irischen Geschichte war der „Great Hunger“, eine Hungerkatastrophe zwischen 1845 und 1849, die einer Million Menschen das Leben kostete und weitere eineinhalb Millionen in die Auswanderung trieb. Sie war das Ergebnis der Krautfäule (*Phytophthora infestans*) der Kartoffel und einer sträflichen Nachlässigkeit. Die in Europa angebauten Kartoffeln waren von nur wenigen Ursprungsorten



**Abbildung 5**

**Konstruktion des Londoner Kristallpalastes nach der radialen Verrippung der Riesenseerose (*Victoria regia*, HILL 1997<sup>12)</sup>).**

abgeleitet und man hatte sich nicht die Mühe gemacht, ihre genetische Basis zu verbreitern oder ein breites Angebot an Sorten für derartige Katastrophen bereit zu halten. Erst als Resistenzgene gegen den Pilz aus Sorten der südamerikanischen Ursprungsländer eingekreuzt wurden, wurde das Problem kontrollierbar. Ähnliche genetische Gratwanderungen führten in vielen anderen Fällen wie beim Rice-grassy-stunt-Virus in Asien und beim Kaffeerost in Brasilien zu Missernten und häufig zu Not und Elend.

Gene erhalten durch die moderne Biotechnologie eine revolutionäre neue Bedeutung. 1992 entdeckte ein Forschungsteam des Unternehmens Calgene im wildwachsenden Lorbeerbaum *Umbellularia californica* ein Gen, mit dem Kokosnuss- und Palmkernöl im Raps hergestellt werden kann (VOELKER et al. 1992<sup>8)</sup>). Die Produktion dieser weltwirtschaftlich bedeutenden Öle könnte schon in einem Jahrzehnt von den Ölplantagen der Tropenländer auf die Rapsfelder im Mittelwesten der USA und Kanada verlagert sein. Die sozialen, politischen und wirtschaftlichen Auswirkungen auf Länder wie Indonesien und Malaysia werden schwerwiegend sein.

#### **In der Chemie und Pharmaentwicklung**

Chemiegiganten wie die Bayer AG und die ehemalige Hoechst AG basieren auf chemischen Naturstoffen. Sie entstanden im Jahre 1863 als Farbwerke und benutzten zu Anfang Naturfarbstoffe wie das Indigo aus der ostasiatischen *Indigofera tinctoria*. Die Bayer AG begründete um die Jahrhundertwende ihre Macht und Bedeutung und den Wohlstand einer ganzen Region durch die Entwicklung des Aspirins, dem Essigsäureester der Salicylsäure, welche zuerst aus der Rinde der Weidengewächse (*Salix*) isoliert wurde. Die traditionelle Medizin in Europa nutzte die *Salix*-Rinde gegen Fieber und Schmerzen und gab den entscheidenden Hinweis zur Entwicklung dieses meistbenutzten Medikamentes des 20. Jahrhunderts.

Städte wie Erfurt gelangten zu Wohlstand durch den Anbau und Handel mit Färberwaid, *Isatis tinctoria*, das Indigo enthält. Bei der Destillation von Indigo (im Portugiesischen „anil“ genannt) entdeckte Unverdorben 1826 das Anilin, Ausgangssubstanz für die Anilinfarbstoffe, Arzneimittel und Pestizide. Anilin

war auch ein Grundstein für die Badischen Anilin und Soda Fabriken (BASF) in Ludwigshafen.

#### **In der Technik und Architektur**

Nach Prototypen aus der Natur wurden und werden Gebäude, Schiffe und Flugzeuge konstruiert und Waffenleitsystem entwickelt. Die radiale Verrippung der Kuppel des Kristallpalastes in London ist der Riesenseerose *Victoria regia* vom Amazonas abgeschaut (Abb. 5) und das Echolot, mit dem die britische Marine im 2. Weltkrieg deutsche Unterseeboote versenkte und damit den Seekrieg für sich entschied, der Echoortung der Fledermäuse nachempfunden. Gleichzeitig entwickelte die deutsche Wehrmacht Infrarotsensoren nach dem Vorbild des Grubenorgans der Grubenottern (*Crotalidae*, siehe unten). Biodiversität hat somit schon immer die Geschicke des Menschen bestimmt und Politik und Wirtschaft beeinflusst.

#### **4. Das technologische Potential der belebten Natur: Strukturen, Naturstoffe und Gene**

Kreativität braucht Diversität. Dies gilt nicht nur für die Natur, sondern für alle Aspekte menschlichen Lebens inklusive der Politik, Wirtschaft und Kultur. Um kreativ zu sein braucht der Mensch eine Vielfalt von Inspirationen und diese kommen aus den Traditionen, Kulturen, Geschichte, Wissenschaft, Technologie und vor allem aus der belebten und unbelebten Natur. Je vielfältiger diese Ressourcen sind, um so größer ist unsere Kreativität.

##### **4.1 Biologische Vielfalt – Schlüssel zur Bewältigung gegenwärtiger und zukünftiger Probleme**

Die Menschheit wird in den nächsten Jahrzehnten sehr kreativ sein müssen, denn ihre Probleme in der Seuchenbekämpfung, Ernährung und Umwelt werden bedingt durch weiteres Bevölkerungswachstum bei gleichzeitig abnehmenden Ressourcen und steigenden Umweltbelastungen dramatisch zunehmen. Nur wenn die Geburten und die Produktion drastisch eingeschränkt und neue bahnbrechende Technologien zur Emissionsbekämpfung, Erosionsverhütung, Ressourcenschonung und Erhöhung der landwirtschaftlichen Produktivität entwickelt werden, könnten die drohen-



## 4.2 Strukturen und Mechanismen

### 4.2.1 Anwendungen aus der Bionik in der Technik

Seit Urzeiten nutzen die Menschen Vorlagen aus der belebten Natur für die Entwicklung von Werkzeugen und Konstruktionsprinzipien. Dem ersten Gleitflug eines Menschen ging ein intensives Studium der Auftriebskräfte am Vogelflügel voraus (LILIENTHAL 1889<sup>11</sup>). Im Rahmen des Wissenschaftszweigs Bionik suchen Ingenieure und Entwickler systematisch biologische Vorlagen oder Prototypen für die Lösung technischer Probleme (HILL<sup>12</sup>).

Haifische erreichen Geschwindigkeiten von über 60 Stundenkilometern, obwohl ihre Haut äußerst rauh ist und deshalb den Widerstand im Vergleich zu einer glatten Oberfläche eigentlich erhöhen sollte. Die Mikrostruktur der Haifischschuppen reduziert infolge von Grenzschichtführung Turbulenzen. Diese Erkenntnis aus der Biologie diente zum Vorbild für die Gestaltung von widerstandsmindernden Häuten für Flugzeugrümpfe (Abb. 7, NACHTIGALL 1992<sup>13</sup>). Beim Airbus können dadurch Treibstoffeinsparungen von ca. 2% erreicht werden. Die Kopfform des Delphins ist ebenfalls auf eine Reduzierung von Turbulenzen ausgelegt und diente als Prototyp bei der Entwicklung des Wulstbugs.

Bei den meisten aus der Biologie entwickelten technischen Anwendungen lässt sich der Prototyp aus der Natur nicht mehr erkennen. Wir schreiben die Entwicklung ausschließlich dem menschlichen Genius zu und verkennen die Bedeutung biologischer Vorlagen.

### 4.2.2 Das Potential tropischer Insekten in der Bionik

Die Eroberung des Weltraums wurde möglich durch systematische Erforschung von Greif- und Schreitmechanismen von Insekten durch die NASA. Auf der

Basis dieser ausgereiften Konstruktionsprinzipien wurden Mondfahrzeuge, Mondlandegeräte und Greifarme entwickelt.

Die Insekten sind vermutlich die artenreichste Gruppe von Organismen auf diesem Planeten. Über 751.000 Arten sind taxonomisch charakterisiert. Ihre wirkliche Artenzahl sollte jedoch bei über 10 Millionen liegen und der Großteil davon lebt in den Trocken-, Nebel- und Regenwäldern der Tropen.

Diese Ressource ist durch die Bionik weitgehend erschlossen. Eine einzige Exkursion des Bionikprofessors Bernd Hill nach Costa Rica führte zur Entdeckung eines neuartigen Koppelungsprinzips bei Deckflügeln einer Fangschreckenart, welches zur Entwicklung von Kniehebel-Gelenkscharnieren mit horizontalem Heranholvermögen von Nutzen sein kann. Im Fahrzeugbau bei Verschlüssen von Ladebordwänden könnten solche Scharniere Verwendung finden. Die Analyse der Begattungsorgane von drei Arten und zwei Unterarten der Familie Diopidae erbrachte auf Anhieb vier verschiedene Koppelungsmechanismen mit Anwendungsmöglichkeiten z.B. bei Druckknopfverbindungen (HILL & NADER 2000<sup>14</sup>).

### 4.3 Chemische Vielfalt durch chemische Kriegsführung

Die Biomasse pro Hektar Regenwald wird auf ca. 900 Tonnen geschätzt. Davon machen Tiere jedoch nur knappe 0,2 Tonnen aus, also 0,0002% (KRICHER 1989<sup>15</sup>). Die Untersuchung eines Regenwaldes im Amazonasgebiet ergab, dass von den untersuchten Tierarten nur 7% lebendes Pflanzenmaterial wie Blätter und Stengel fraßen, 19% (hauptsächlich Termiten) lebendes und totes Holz und 50% sich ausschließlich von totem pflanzlichen Material ernährten. Der Rest der Arten waren Carnivoren (FITTKAU & KLINGE 1973<sup>16</sup>). Pflanzen haben Tiere also sehr wohl unter Kontrolle und schützen sich vor allem mit Chemie. Daniel JANZEN (1975<sup>17</sup>) hat es einmal sehr

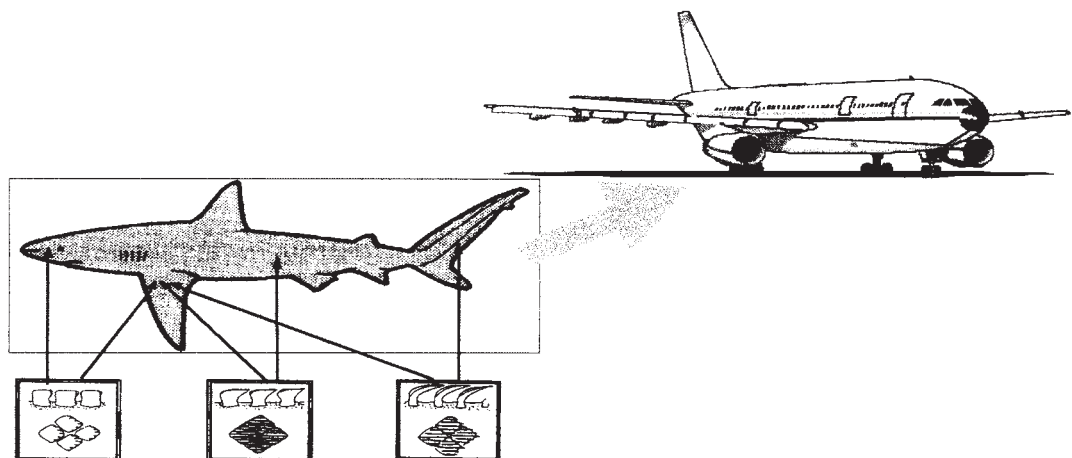


Abbildung 7

Die Haifischhaut als Vorlage für strömungsgünstige Flugzeugoberflächen (nach NACHTIGALL 1992<sup>13</sup>) und HILL 1997<sup>12</sup>).

treffend so ausgedrückt: „Durch die Augen des Pflanzenfressers ist die Welt nicht grün, sondern angestrichenes Morphin, L-DOPA, Kalziumoxalat, Cannabinol, Koffein, Senföl, Strychnin, Rotenon, etc.“ Der größte Teil der Insekten, die sich von lebendem Pflanzenmaterial ernähren, sind auf nur eine oder einige wenige Pflanzenarten und Gewebe spezialisiert. Jede Art hat dabei spezifische auf die Chemie des Wirtes zugeschnittene Methoden entwickelt, die Giftstoffe der Pflanzen durch chemische Derivatisierung oder Abbau zu entgiften oder dagegen resistent zu werden. Eine Ausnahme stellen die Blattschneiderameisen (*Atta*) dar, die sich von mehreren Pflanzenarten gleichzeitig ernähren können. Sie nutzen Pilze, um pflanzliches Material zu kompostieren und damit genießbar zu machen.

#### 4.3.1 Schlangengifte für die Medikamentenentwicklung

Der schwäbische Arzt und Naturforscher Paracelsus (1493-1541) ist der Begründer einer auf Naturbeobachtung und Erfahrung beruhenden Medizin. Er erkannte, dass jedes Gift in geringen Konzentrationen als Heilmittel eingesetzt werden kann und die Herzglykoside sind ein gutes Beispiel dafür. Getrocknete Blätter des roten (*Digitalis purpurea*) und des wolligen (*Digitalis lanata*) Fingerhuts waren seit Jahrhunderten wichtige pflanzliche Drogen zur Stärkung der Kraft des Herzmuskels. Nach dieser Regel steckt die Pflanzenwelt der Neotropen voll von bisher unentdeckten Medikamenten. Aber nicht nur die Pflanzenwelt – es war das Gift der Lanzenotter *Bothrops asper* (oder *atrox* oder *jararaca*), das eine ganze Generation von Medikamenten gegen den Bluthochdruck, die sogenannten ACE-Hemmer, entstehen ließ.

Über 6 Millionen Menschen allein in Deutschland leiden an Bluthochdruck, der in Konsequenz zur Herzschädigung, Herzinfarkt und Schlaganfall führt. In den letzten 20 Jahren ist die Zahl der Todesfälle in den USA durch Herzinfarkt um 53% und die des Schlaganfalls um 59% zurückgegangen. Dies ist auf die Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten zurückzuführen und die wichtigsten gehören zur Gruppe jener ACE-Hemmer.

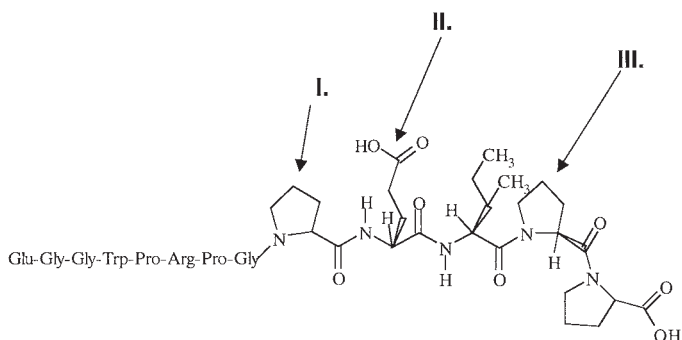
Im Gift der *Bothrops jararaca* wurde ein Peptid gefunden (Abb. 8), welches das Angiotensin konvertierende Enzym (ACE) hemmt. ACE wandelt das Peptid Angiotensin I in Angiotensin II um und Angiotensin II ist ein Peptidhormon, das den Blutdruck steigen lässt. Das Gift enthält gleichzeitig ein Enzym, welches aus Bluteiweiß Bradykinin freisetzt, ein weiteres Peptidhormon, welches den Blutdruck senkt. Damit senkt das Schlangengift den Blutdruck des Beutetiers soweit herab, bis dass der Tod eintritt.

Das Schlangenpeptid ist allerdings zum Einsatz als Arzneimittel kaum geeignet. Es kann nicht oral verabreicht werden, sondern müsste gespritzt werden. Seine chemische Synthese ist möglich, aber äußerst kompliziert. Es diente allerdings als Leitstruktur für die Entwicklung neuer synthetischer Arzneimittel. Dabei wurden die für die biologische Aktivität verantwortlichen funktionellen Gruppen des Peptids identifiziert (I., II. und III., Abb. 8) und in kleinen Molekülen wie dem Captopril (Abb. 9) und dem Enalapril (Abb. 10) (WYVRATT 1988<sup>18</sup>) nachgebaut.

Eine Analyse dieser Entwicklungsarbeiten zeigt die außerordentliche Bedeutung von Vorlagen aus der Natur für den menschlichen Erfindergeist. Letztendlich handelt es sich bei dem Peptid der Grubenotter um eine chemische Struktur. In seiner Komplexität ist die verblüffend einfache Leitstruktur versteckt, die allein für die biologische Funktion ausreicht.

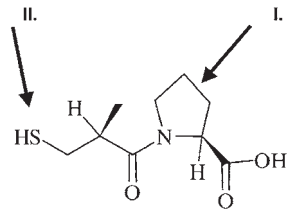
Beide Medikamente sind wirtschaftlich äußerst bedeutend. Im Jahre 1995 betragen die Umsätze mit Enalapril 2,31 Milliarden US-Dollar und die mit Captopril 1,54 Milliarden Dollar (PharmaPipelines, 1996<sup>19</sup>).

Das Gift der Lanzenotter enthält aber weitere Faktoren, die für die Arzneimittelherstellung von Bedeutung sind. Proteasen vom Thrombintyp hemmen in niedrigen Konzentrationen die Blutgerinnung und fördern sie in hohen. Daraus lassen sich gerinnungsbeschleunigende Medikamente z.B. für den Einsatz nach operativen Eingriffen entwickeln. Oder sie können zur Blutverdünnung bei peripheren Durchblutungsstörungen eingesetzt werden. Beispiele für am Markt befindliche Medikamente sind Batroxobin

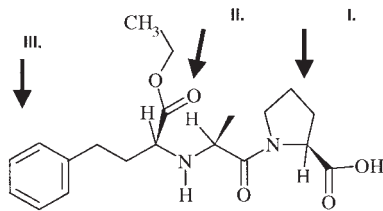


**Abbildung 8**  
Das ACE-hemmende Peptid im Lanzenottergift

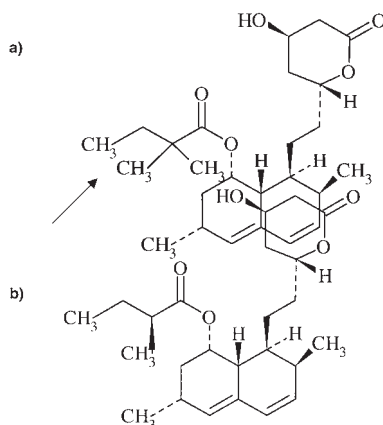




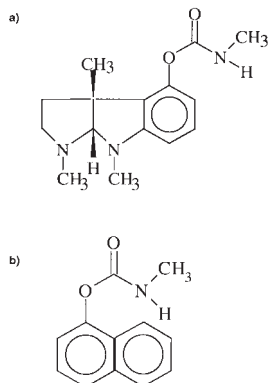
**Abbildung 9**  
**Captopril, ein Medikament zur Senkung des Blutdrucks** (Die Pfeile I und II deuten auf die aus dem Schlangenpeptid abgeleiteten Leitstrukturen hin.)



**Abbildung 10**  
**Enalapril, Prodrug**



**Abbildung 11**  
**Simvastatin aus dem Pilz *Aspergillus terrestris* und das chemische Derivat Lovastatin**



**Abbildung 12**  
**Physostigmin aus der Calabar Bohne (a) und das daraus entwickelte Insektizid Carbaryl (b)**

oder Defibrase® aus dem Gift der amerikanischen Lanzenotter (*Bothrops atrox*) oder Ancrod (Arwin®) aus dem Gift der malaisischen Grubenotter *Agkistrodon rhodostoma*.

### 4.3.2 Cholesterinsenkung mit Antibiotika

Wie die Pflanzen sind die Mikroorganismen wie Pilze und Bakterien Meister der chemischen Kriegsführung. Beispiele sind die Antibiotika, die gegen mikrobielle Krankheitserreger ihren Einsatz finden. Aber auch gegen Krankheiten wie einem zu hohen Cholesterinspiegel finden Antibiotika ihren Einsatz. Ein Beispiel ist das Zocor oder Simvastatin der Firma Merck & Co. (Abb. 11a). Es wurde in einem Bodpilz, einem *Aspergillus terrestris*, gefunden und wird durch Fermentation hergestellt. Durch eine einfache chemische Veränderung, die Entfernung eines Methylrestes an der Dimethylbuttersäure (Pfeil I.), wurde mit Mevacor oder Lovastatin ein zweites Medikament entwickelt (Abb. 11b). Im Magen-Darm Trakt wird der Lactonring gespalten und es entsteht aus den Prodrugs eine Verbindung mit entzündiger  $\beta$ ,  $\delta$ -Dihydroxysäuregruppierung, die die Biosynthese von Cholesterin hemmt. Für Merck & Co. bedeutet allein Lovastatin einen jährlichen Jahresumsatz von US \$ 1,25 Milliarden.

Konkurrenz bekam Merck & Co. kürzlich durch ein weiteres Naturprodukt. Das US-Unternehmen Nature's Way brachte den Extrakt aus einer Hefe aus dem chinesischen fermentierten roten Reis auf den Markt. Diese Hefe produziert exakt das gleiche Antibiotikum Simvastatin und chinesischer roter Reis wirkt somit ebenfalls senkend auf den Cholesterinspiegel

### 4.3.3 Ein Gottesurteil als Inspiration für die Insektizidentwicklung

In Westafrika wurde die Calabar Bohne der Rankenpflanze *Physostigma venenosum* für ein Gottesurteil benutzt. Wenn der Angeklagte nach einer halben Stunde die Bohne erbrach, war er unschuldig. Wenn er aber mit Schaum vor dem Mund, zuckend und gelähmter Atmung zusammenbrach, so war die Schuld erwiesen und das Todesurteil damit vollstreckt. Atemlähmung, extremer Speichelfluss und Muskelzuckungen sind die typischen Symptome bei Vergiftungsunfällen mit auf Phosphorsäureestern basierenden Insektiziden in der Landwirtschaft. Verursacht werden sie durch die Hemmung der Acetylcholinesterase, einem Enzym, das den Neurotransmitter Acetylcholin inaktiviert. In Folge reichert sich der Transmitter im Körper an mit dem oben beschriebenen breiten Spektrum von Symptomen.

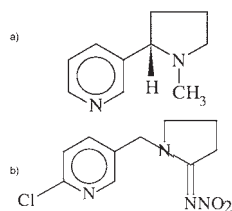
Dieses Gottesurteil brachte Chemiker auf die Spur einer neuen Leitstruktur für die Entwicklung einer neuen Insektizidgruppe. Die Calabar Bohne enthält das Alkaloid Physostigmin (Abb. 12 a), ein Ester der Carbaminsäure. Aus der Vorlage aus der Natur wurden hochaktive neue Insektizide wie das Carbaryl, Proxopur oder Bendiocarp gewonnen, denen man teilweise die Vorlage aus der Natur kaum noch ansieht (Abb. 12 b).

Entscheidend für die Wirkung ist somit wieder nur eine unscheinbare und einfache Leitstruktur, die am komplexen Molekül zunächst gar nicht auffällt.

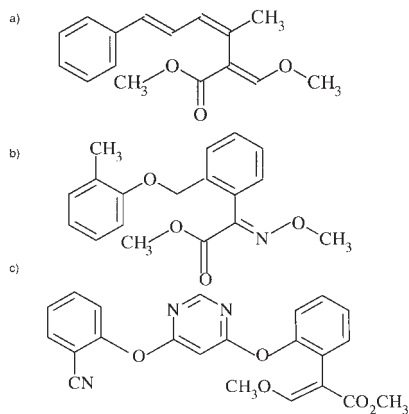
Die Firma Bayer AG brachte kürzlich das neue Insektizid Imidacloprid auf den Markt (Abb. 13) Von den Chemikern wird behauptet, dass man sich bei der Entwicklung dieses Moleküls auf keine Vorlage aus der Natur gestützt hätte. Ein Vergleich von Imidacloprid mit dem Nikotin, das früher in der Landwirtschaft als natürliches Insektizid lebhaft Anwendung fand, zeigt jedoch klare strukturelle Ähnlichkeiten.

#### 4.3.4 Fungizidentwicklung: Pilze gegen Pilze

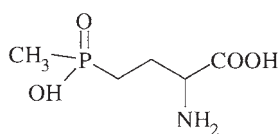
In dem Pilz *Strobilurus tenacellus*, dem Kiefernzapfenrübbling fand Prof. Timm Anke von der Universität Kaiserslautern das Strobilurin (Abb. 14a), ANKE et al. 1977<sup>20</sup>). Mit ihm verteidigt sich der Rübbling gegen andere Pilze, die ihm seine Nahrung, die Kiefern-



**Abbildung 13**  
Nikotin (a) und das Insektizid Imidacloprid (b)



**Abbildung 14**  
Strobilurin (a) und die synthetisch daraus abgeleiteten Fungizide Kresoxim-methyl (b) und Azoxystrobin (c)



**Abbildung 15**  
Das natürliche Herbizid Phosphinotricin

zapfen, streitig machen wollen. Bei der BASF AG wurde aus diesem Naturstoff ein neues Fungizid entwickelt, das seit 1996 weltweit in Getreide, Obst und Reben mit großem Erfolg eingesetzt wird, das Kresoxim-methyl (Abb. 14b). Während dieses Fungizid der BASF der Vorlage aus der Natur noch relativ ähnlich ist, ist im Fungizid Azoxystrobin der Konkurrenz Zeneca die Leitstruktur, die Methoxymethylen-gruppe, kaum noch zu erkennen (Abb. 14c).

#### 4.3.5 Das Herbizid Basta – ein Naturstoff

Mikroorganismen müssen ihren Lebensraum gegen Konkurrenz aus den eigenen Reihen verteidigen und sind deshalb eine wichtige Quelle für Antibiotika und Cytostatika für die Krebstherapie. Sie müssen sich aber auch gegen Pflanzen und hier vor allem Algen zur Wehr setzen. Ein Beispiel sind Bakterien der Gattung *Streptomyces*, die Pflanzen durch den Naturstoff Phosphinotricin (Abb. 15) bekämpfen. Phosphinotricin hemmt die Glutamin Synthetase in den Chloroplasten, mit denen sich die Pflanze einen Stickstoff-speicher verschafft. Synthetisch hergestellt ist der Naturstoff unter dem Namen Basta ein äußerst erfolgreiches Herbizid, das biologisch gut abbaubar und damit umweltverträglich ist.

#### 4.4 Gentechnik und biologische Vielfalt

Anfang der siebziger Jahre wurden die Grundlagen für die Gentechnik gelegt, die die Medizin, Landwirtschaft, Lebensmitteltechnologie und technische Chemie revolutioniert. Viele Lösungen für die Probleme der Menschheit werden von ihr erwartet wie neue Nutzpflanzen und Nutztiere mit verbesserten Eigenschaften, umweltfreundliche Methodologien z. B. in der chemischen Industrie, neue Impfstoffe gegen Malaria und AIDS und Heilung von bisher als unheilbar erklärten Krankheiten wie AIDS und Krebs. In der AIDS Bekämpfung konnten bereits wichtige Medikamente mit Hilfe der Gentechnik entwickelt werden, die zumindest ein Überleben der Infizierten ermöglichen. Viele Krebsarten gelten heute als heilbar und ohne die Gentechnik wäre dies nicht denkbar gewesen.

Die Stärke dieser Technologie hängt vom verfügbaren Genpotential vor allem von wildlebenden Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen ab. Man muss kein Prophet sein, um zu behaupten, dass gerade die biologische Vielfalt der Tropen eine besondere Bedeutung durch die Gentechnologie bekommen wird.

##### 4.4.1 Herzinfarktmittel aus der Vampirfledermaus

Wie bei der Entwicklung von Insektiziden und Medikamenten sind es die Verteidigungs- und Angriffsstrategien von wildlebenden Pflanzen, Tieren und Mikroorganismen, die für die Gentechnik interessant sind. Ein Beispiel ist der Speichel der Vampirfledermaus. In der Liste der Todesursachen steht in Europa und den USA der Herzinfarkt ganz oben. Er wird verursacht durch Blutgerinnsel in den Herzkranzge-

fäßen. Wenn kurz nach dem Infarkt Enzyme gespritzt werden, die diese Gerinnsel auflösen, ist der Patient gerettet. Blutgerinnsel bestehen aus quervernetztem Fibrin, einem Eiweiß also. Das Eiweißnetz kann durch Proteasen verdaut und aufgelöst werden. Eine erste Protease mit diesen Eigenschaften, die sogenannte Streptokinase, wurde aus einem gefährlichen Krankheitserreger gewonnen, dem Scharlachbakterium *Streptococcus pyogenes*. Unter dem Handelsnamen „Streptase“ der Behringwerke hat es viele Leben gerettet. *Streptococcus pyogenes* bahnt sich mit diesem Wirkstoff seinen Weg durch die Barrieren, die sein Opfer zu seiner Verteidigung aufbaut.

Aber die biologische Vielfalt der Neotropen hat Besseres zu bieten. Die Vampirfledermäuse (*Desmodus rotundus*) geben im Speichel das Enzym Desmodus Saliva Plasminogen Activator (DSPA) in die Wunde ab, das Blutgerinnsel auflöst. Es ist verwandt mit den im Menschen natürlich vorkommenden Tissue Plasminogen Activatoren (tPA). Wir schützen uns damit selber gegen Blutgerinnsel und sind somit unter normalen Umständen gegen Herzinfarkte, Thrombosen und Schlaganfälle gefeit. Gentechnisch hergestelltes humanes tPA ist seit geraumer Zeit als Mittel gegen den Herzinfarkt auf dem Markt und erzielt Umsätze, die weit über 200 Millionen Dollar pro Jahr liegen dürften. Das ebenfalls gentechnisch hergestellte Enzym aus dem genetischen Informationsarsenal der Vampirfledermaus befindet sich noch in der klinischen Prüfung, zeigt aber schon jetzt wesentliche Vorteile gegenüber der humanen Variante (SCHLEUNING et. al. 1992<sup>21</sup>).

#### 4.4.2 Pilzresistenzen aus der Froschhaut

In der Landwirtschaft hatte genetische Vielfalt schon immer eine große Bedeutung. Wenn sie vernachlässigt wurde, dann hatte das katastrophale Konsequenzen wie beim „Great Hunger“ in Irland mit einer Million Toten (siehe oben). Das Einkreuzen genetischer Resistenz in die gängigen Zuchtsorten ist jedoch langwierig. Die Gentechnik macht es möglich, Resistenzen ohne aufwendige Kreuzungen direkt in solche Zuchtsorten einzubringen. Die Resistenzen stammen dabei aus recht eigenartigen Quellen. Gegen Pilze und Bakterien sind heute Peptidtoxine in der Entwicklung, die aus der Froschhaut (Magainine),

dem Bienengift (Melittin), Pflanzensamen (Thionine), den Makrophagen aus der Immunabwehr von Säugetieren (Defensine) und der Hämolymphe der Seidenspinnerraupe (Cecropine) stammen. Diese Peptide vermitteln in den Tier- und Pflanzenorganen eine natürliche Resistenz und lassen sich über genetische Manipulation in Nutzpflanzen einbringen (EVERETT 1994<sup>22</sup>)

Magainin 2 ist ein Peptid aus der Froschhaut mit fungiziden Eigenschaften. Seine Aminosäuresequenz (Abb. 16a) besteht aus 5 positiv geladenen und einer negativ geladenen Aminosäure.

Die Wirkung beruht vermutlich darauf, dass das Molekül an die negativ geladenen Membranen der Pilze bindet und dann wegen seiner zahlreichen lipophilen Aminosäuren in die Membran integriert wird, eine stabile alpha-Helix ausbildet und somit die Membranstruktur zerstört. Magainin 2 ist ohne Veränderungen jedoch nicht als Resistenzfaktor für Pflanzen geeignet, da diese Proteasen besitzen, die das Peptid zerstören würden. Der Erfindergeist des Menschen wandte einen einfachen Trick an. Die Aminosäuresequenz verliert, wenn man sie rückwärts liest (Abb. 16b), ihre Empfindlichkeit gegen die pflanzlichen Proteasen und behält ihre biologische Aktivität gegen Pilze trotzdem bei (MAPELLI et al. 1993<sup>23</sup>)

#### 4.4.3 Koevolution und genetische Vielfalt bei *Bacillus thuringensis*

Bakterien der Art *Bacillus thuringensis* töten ihre Beutetiere ab, um sich auf dem Kadaver zu vermehren. Sie enthalten neben einer hitzeresistenten Spore, die erst unter Druck bei Temperaturen von über 110° C abgetötet werden kann, einen Proteinkristall. Spore und Kristall befindet sich z.B. im Boden oder auf Blättern und warten darauf, von Beutetieren gefressen zu werden. Im Darm entwickeln die Proteine, sogenannte Endotoxine, dann ihre toxische Eigenschaften. Die Spore keimt zum sich vermehrenden Bakterium aus.

Für jede Beutetiergruppe hat *Bacillus thuringensis* ein spezifisches Endotoxin entwickelt. Endotoxine binden an Rezeptoren auf den Zellen der Darmwand und perforieren danach die Zellmembran. Die Gene für die Rezeptoren des Wirtes und die Endotoxine des Angreifers sind vermutlich koevolutioniert und

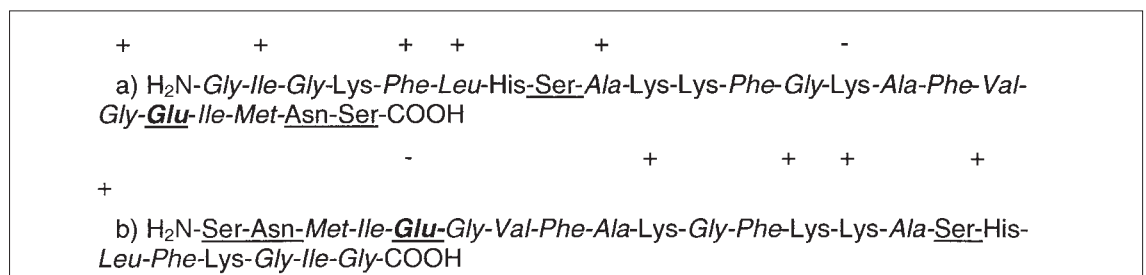


Abbildung 16

Das fungizide Peptid Magainin 2 aus der Froschhaut und synthetisches reverses Magainin 2

entsprechend haben die Endotoxine eine hohe genetische Vielfalt entwickelt. Allein das Gentechnikunternehmen Mycogen hat eine Sammlung von über 5000 *Bacillus thuringensis*-Stämmen mit verschiedenen Delta-Endotoxinen aufgebaut. Zu den Beutetieren zählen Pantoffeltierchen, Amöben, Plattwürmer, Fadenwürmer, Blattläuse, Fliegen, Schmetterlinge und Käfer (FEITELSON et al. 1992<sup>24</sup>). Die Bakterien können im Bioreaktor, im Fermenter, angezogen werden und erfreuen sich als biologische Mittel zur Schädlingsbekämpfung allgemeiner Beliebtheit. Sie werden eingesetzt gegen Moskitolarven in den Rheinauen und gegen den Kartoffelkäfer. Sie sind 80.000 mal wirksamer als Organophosphate und müssen nur in einer Konzentration von 2,5 Billionen Molekülen pro cm<sup>2</sup> gespritzt werden. Für die auch für den Menschen hochtoxischen Organophosphate benötigt man dagegen 200 Billiarden und für die weniger toxischen Pyrethroide 750 Billionen Moleküle pro cm<sup>2</sup>.

Neben dem Einsatz als Sprühinsektizid können die Delta-Endotoxine in Pflanzen gentechnisch zur Expression gebracht werden. Wegen ihrer hohen Spezifität gegen den tierischen Wirt sind die Proteine bei Verzehr für den Menschen unbedenklich und Resistenz gegen eine Vielzahl von Schadinsekten kann auf gentechnische Weise in Kulturpflanzen eingebracht werden.

Seit kurzem sind gegen Herbizide resistente Raps-, Baumwoll- und Soyasorten auf dem Markt und dominieren mittlerweile in Kanada, den USA und Argentinien die Anbauflächen. Resistenz gegen das Herbizid Basta wird dabei durch ein Enzym aus einem Bodenbakterium der Gattung *Streptomyces* aus Kamerun vermittelt. Eine Phosphinotricin-Acetylase inaktiviert durch Veresterung mit Essigsäure das oben beschriebene Herbizid Phosphinotricin oder Basta. Durch die Resistenz kann das Herbizid erheblich flexibler und sparsamer eingesetzt werden.

#### 4.4.4 Palmkernöl aus Raps von den Feldern des Mittleren Westens

Dass es sich bei der modernen Agrobiotechnologie um ein zweischneidiges Schwert handelt, bleibt unbestritten. Ein prominentes Beispiel betrifft die gentechnische Herstellung von Kokosnuss- und Palmkernöl im Raps. Diese Öle sind von großer industrieller Bedeutung bei der Herstellung von Seifen, Schokolade und Cremes, weil sie sich durch einen hohen Gehalt der kurzkettigen gesättigten Fettsäure Laurinsäure auszeichnen. Allein 1992 importierten die USA über 600.000 Tonnen dieser Öle vor allem aus Südostasien. Der Markt wächst wegen der Ausweitung der Anwendung dieser Öle weiterhin kräftig an. Die besondere ökonomische Bedeutung dieses Exportproduktes für Länder wie Malaysia und Indonesien ergibt sich aus der Tatsache, dass die meisten der oben erwähnten Brände in den Wäldern Indonesiens gelegt wurden, um Platz zu schaffen für Ölpalmlantagen. Dem kalifornischen Biotechnologie-

unternehmen Calgene, das mittlerweile vom Konzern Monsanto aufgekauft wurde, gelang es vor 6 Jahren aus der DNA einer wild wachsenden Lorbeerart Kaliforniens (*Umbellularia californica*) ein Gen für das Enzym Thioesterase zu klonieren und gentechnisch in Raps einzubringen. Das so in den Samen des Raps gebildete Canola Öl ist ein perfekter Ersatz für die Öle aus den Tropen und gedeiht prächtig im mittleren Westen der USA und Kanada. Sogar die Herstellung eines biologischen Treibstoffes, dem Biodiesel, lässt sich mit Raps realisieren. Über 70.000 Hektar mit der neuen Sorte waren 1997 bereits bepflanzt und in der Werbung von Monsanto für die neue Sorte, Laurical, heißt es: „*Bis vor Kurzem waren die Produzenten von Industrie- und Konsumgütern vom Import von Kokosnuss- und Palmkernöl aus den Tropen abhängig. Laurical (Handelsname der neuen Rapsorte) bietet eine Alternative zu Kokosnuss- und Palmkernöl zu reduzierten Kosten. Canola Öl mit hohem Anteil an Laurinsäure kann in verschiedenen geographischen Bereichen dieser Erde kultiviert werden, was die Saisonabhängigkeit und den Druck auf die tropischen Regenwälder eliminiert.*“ (Plant Biotechnology Performance Report, Monsanto, 1997, St. Louis). Mit Blick auf die brennenden Wälder Indonesiens hat diese Werbung etwas für sich. Es ist jedoch zu befürchten, dass die Auswirkungen auf die Wirtschaft und die Existenz der Menschen in vielen Tropenländern weit verheerendere Konsequenzen nach sich ziehen.

#### 4.4.5 Die Bedeutung des Yellowstone Parks bei der Erfindung der PCR

Die spektakulärste Erfindung der letzten 20 Jahre ist die Polymerase Kettenreaktion (PCR) in der Molekularbiologie (MULLIS 1987<sup>25</sup>). Das Patent war dem Schweizer Pharmakonzern Hoffmann La Roche über 450 Millionen Dollar wert. Die PCR revolutionierte nicht nur Gentechnik und Molekularbiologie, sondern auch die medizinische Diagnostik und Kriminologie. Während Patienten mit Tuberkuloseverdacht früher über einen Monat auf das Diagnoseergebnis warten und sich in Quarantäne begeben mussten, und außerdem ein hohes Risiko bestand, dass der Erreger gegen die Antibiotikabehandlung resistent war, kann die Diagnose heute innerhalb weniger Stunden inklusive von Angaben zu möglicher Resistenz gestellt werden. Schon geringe Spuren von Blut oder Sperma am Tatort erlauben über die PCR eine nahezu einhundertprozentige Täteridentifizierung über die PCR. Genetische Defekte wie hohes Brustkrebsrisiko lassen sich über die PCR innerhalb weniger Stunden diagnostizieren.

Bei der Erfindung der PCR stand ein Naturschutzgebiet Pate, der Yellowstone Park mit seinen Geysiren und heißen Quellen. In dem Bakterium *Thermus aquaticus* aus einem Geysir wurde die Taq Polymerase entdeckt, ein Enzym, das die PCR zum Laufen brachte. Dieses Enzym übersteht Temperaturen im Kochbereich und genau dies ist bei der PCR gefragt,

die aus mehreren Temperaturzyklen zwischen 40° und 96° C besteht.

In anderen Fällen sind Enzyme gefragt, die bei Temperaturen unter 10° C erst ihre volle Leistung erzielen. Hausfrauen gerade in den USA waschen heute mit kaltem Leitungswasser und nicht mehr mit Warmwasser. Das spart Energie. Leider sind die Enzyme in den Waschmitteln wie Lipasen und Proteasen hierauf nicht eingestellt und benötigen sämtlich Temperaturen oberhalb von 30° C, um fettige und eiweißhaltige Flecken zu entfernen. Nach einem U-Boot Unfall vor der kalifornischen Küste entdeckten die Sonarmessgeräte der amerikanischen Marine mehrere Walkadaver, die in der Tiefsee auf 1000 m unter dem Meeresspiegel verwesen. Kurz darauf stiegen Wissenschaftler in U-Booten hinab, um die Flora und Fauna auf diesen Leichen zu untersuchen. Die Wassertemperaturen dort unten sind niedrig und entsprechend hat sich auf den Kadavern eine ganz besondere Flora und Fauna angesiedelt, die Jahrzehnte benötigen, um die Wale bis auf die Knochen abzubauen. Sie geben spezielle Lipasen und Proteasen ab, die bei diesen niedrigen Temperaturen ihre optimale Leistung erreichen, gerade also richtig für den Vollwaschgang der heutigen Hausfrau.

## 5. Bioprospektion – neue unkonventionelle Wege im Naturschutz

### 5.1 Chemische Prospektion – Eisners Vision

Vor zehn Jahren entwickelte Tom Eisner, Professor an der Cornell Universität und Mitbegründer der chemischen Ökologie, das Konzept der chemischen Prospektion (EISNER 1989<sup>26</sup>). Er verband damit einen dramatischen Aufruf zur Rettung der Tropenwälder (EISNER 1992<sup>27</sup>). Der chemische Reichtum, der mit den Wäldern in Flammen aufgeht, ist nur einigen spezialisierten Tropenökologen und Wissenschaftlern aus der pharmazeutischen und chemischen Forschung bewusst. Wenn dieser Reichtum der Allgemeinheit bewusst würde und die Menschen in den Tropen davon profitieren könnten, wäre ein wichtiger Schritt, so das Kalkül von Eisner, in Richtung auf die Erhaltung der Wälder getan. Das Konzept wurde zum ersten Mal vom Nationalen Institut für Biologische Vielfalt des Kleinstaats Costa Rica, INBio, in die Praxis umgesetzt. 1991 unterschrieb INBio einen Vertrag mit dem US-amerikanischen Pharmariesen Merck, Sharp & Dohme, in dem chemische Prospektion für die Erhaltung der Biodiversität nutzbar gemacht werden sollte. Schon bald wurde in der Tagesarbeit des INBio klar, dass chemische Naturstoffe nicht die einzigen Schätze im Tropenwald darstellen, sondern dass genetische Information (NADER & ROJAS 1996<sup>28</sup>, TAMAYO et al. 1997<sup>29</sup>) und Prototypen für die Bionik (HILL 1997<sup>12</sup>) mindestens gleichbedeutend sind. 1994 wurde deshalb am Institut der Begriff Biodiversitäts- oder Bioprospektion eingeführt (SITTENFELD & LOVEJOY 1994<sup>30</sup>).

## 5.2 Bioprospektion – eine Begriffsbestimmung

Das Wort Prospekt hat einen lateinischen Ursprung und bedeutet Ansicht oder Ausblick. Prospektion ist im klassischen Sinne definiert *als das Aufspüren von abbauwürdigen Lagerstätten durch geologische Beobachtung, geophysikalische und geochemische Methoden ohne größere Schürf- und Bohrarbeiten* (Bertelsmann Universallexikon, 1996). In Analogie zur Prospektion von Mineralvorkommen *ist es die Aufgabe des Bioprospektors, für die Produktentwicklung geeignete Organismen oder biologische Prinzipien durch biologische Beobachtung, biophysikalische und biochemische Methoden ohne größere Eingriffe in die Natur aufzuspüren*. Diese Analogie hat dem Konzept der Bioprospektion allerdings auch geschadet, denn es wurde damit in die Nähe des naturzerstörenden Erz- und Mineralabbaus gerückt. Die Erfahrungen aus 9 Jahren Arbeit des INBio zeigen aber, dass Bioprospektion richtig angewendet einen wesentlichen Beitrag zur Naturerhaltung leisten kann.

### 5.3 Märkte für die Bioprospektion

Zur biologischen Vielfalt stehen Milliardenmärkte in Beziehung. Tabelle 1 beziffert nur die Märkte, die auf chemischen Naturstoffen und genetischer Information basieren. Die Einbeziehung der Auto-, Flugzeug-, Elektroartikel-, Maschinen- und Raumfahrtindustrie würde den Rahmen dieser Abhandlung sprengen. Anfang der vierziger Jahre entdeckte der Schweizer Erfinder George de Mestral unter dem Mikroskop das Prinzip der Haftung von Klettsamen (*Arctium* spp.). Die daraus folgenden Patente waren die Basis für das Milliardenunternehmen Velcro Industries.

Wie das Beispiel der aus dem Lanzenottergift abgeleiteten ACE-Hemmer zeigt, können einzelne biologische Prinzipien über das Schicksal von ganzen Unternehmen entscheiden. Nur mit dem ACE-Hemmer Enalapril erzielt das Unternehmen Merck, Sharp und Dohme pro Jahr 2,3 Milliarden Dollar Umsatz, also etwa 23% seines Gesamtumsatzes. Wie das Beispiel des Gens aus dem kalifornischen Lorbeerbaum und

**Tabelle 1**

**Märkte in Bezug auf Biodiversität** (verändert nach TEN KATE, 1995<sup>31</sup>) und GRÜN WALD, 1995<sup>32</sup>)

	US \$ Milliarden
Pharmamarkt, 1997	295,0
Pharmaka aus Pflanzen oder davon abgeleitet, 1993	59,0
Phytopharmaka, 1993	12,4
Pestizide weltweit	47,0
Samen (Schätzwert für das Jahr 2000)	7,0
Hortikultur (UK, 1991)	1,6
Enzyme (1993)	1,0
Kosmetika (USA, 1994)	20,0
2,5 % davon Kosmetika aus Naturstoffen	> 0,5

sein Einsatz zur Entwicklung von Laurical zeigt, können einzelne Gene Exportmärkte von ganzen Regionen beeinflussen und damit Weltpolitik machen. Biologisch-genetische Ressourcen werden ganz erheblich an wirtschaftlicher Bedeutung gewinnen, da der Bedarf der Menschheit nach umweltschonenden Problemlösungen in den nächsten Jahrzehnten wegen Überbevölkerung, knapper werdenden natürlichen Ressourcen und wachsenden Umweltproblemen ansteigen wird und gleichzeitig die Biotechnologie neue Lösungswege ermöglicht.

Tabelle 2 zeigt die 30 umsatzstärksten Pharmaka weltweit im Jahr 1997. Davon sind 13 aus Naturstoffen abgeleitet und erzielten einen Umsatz von \$ 17,5 Milliarden.

Die cholesterinsenkenden Mittel Zocor, Mevacor, Mevalotin und Pravachol entstammen sämtlich von Antibiotika, die aus Bodenpilzen (*Aspergillus terrestris* und *Penicillium citrinum*) isoliert wurden. Die blutdrucksenkenden ACE-Hemmer Vasotec (Enalapril) und Zestril (Lisinopril) sind aus dem Peptid ab-

geleitet worden, das dem Gift der Lanzenotter seine Wirkung verleiht. Voltaren (Diclofenac) ist ein schmerz- und entzündungshemmendes Mittel, das wie Aspirin aus der Salicylsäure der Weidenrinde abgeleitet ist (*Salix* spp.). Das Krebsheilmittel Taxol (Paclitaxel) wurde in einem Screening Programm des National Cancer Institute (USA) in der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) entdeckt. Rocephin (*Ceftriaxone*) ist ein semisynthetisches Cephalosporin (*Cephalosporium* sp.) der dritten Generation und Sandimmun/Neoral (Cyclosporin) ein Immunsuppressivum aus dem Pilz *Tolypocladium inflatum*. Augmentin (Co-Amoxiclav) ist ein Kombinationspräparat aus einem Hemmstoff der Beta-Lactamase (Clavulansäure aus *Streptomyces lavuligerus* und dem semisynthetischen Antibiotikum Amoxicillin (*Penicillium* spp. or *Aspergillus* spp.). Biaxin/Klaricid (Clarythromycin) ist ein chemisches Derivat aus dem klassischen Antibiotikum Erythromycin (*Saccharopolyspora erythrea*) und Zovirax (Acyclovir) ein Virostatikum, das aus Cytosin Arabinosid aus einem Meereschwamm aus Florida abgeleitet wurde.

**Tabelle 2**

**Die Top Thirty der Pharmaka nach Umsatz im Jahr 1997** (Quelle: Wood Mackenzie's PharmaQuant, Edinburgh, UK, Jan. 1999 und MATEO et al. 2000<sup>33</sup>). Produkte, die aus der biologischen Vielfalt abgeleitet sind, sind fett gedruckt. Produkte menschlichen Ursprungs sind kursiv gedruckt.

Rang	Produkt	Produkt Kategorie	Firma	Umsatz (US \$ Mio.)
1	Losec/Prilosec	proton pump inhibitor	Astra/Astra Merck	3749
2	<b>Zocor</b>	<b>hypolipidaemic</b>	<b>Merck &amp; Co.</b>	<b>3575</b>
3	Prozac	anti-depressant	Eli Lilly	2559
4	<b>Vasotec</b>	<b>ACE Inhibitor</b>	<b>Merck &amp; Co.</b>	<b>2510</b>
5	Zantac	H2-antagonist	Glaxo Wellcome	2254
6	Norvasc	calcium antagonist	Pfizer	2217
7	Claritin	anti-histamine	Schering-Plough	1726
8	<b>Augmentin</b>	<b>penicillin antibiotic</b>	<b>SmithKline Beecham</b>	<b>1516</b>
9	Zoloft	anti-depressant	Pfizer	1507
10	Seroxat/Paxil	anti-depressant	SmithKline Beecham	1474
11	<b>Pravachol</b>	<b>hypolipidaemic</b>	<b>Bristol-Myers Squibb</b>	<b>1437</b>
12	Ciprobay	quinolone antibiotic	Bayer	1378
13	<i>Premarin</i>	<i>hormonal product</i>	<i>American Home Products</i>	<i>1328</i>
14	<b>Mevalotin</b>	<b>hypolipidaemic</b>	<b>Sankyo</b>	<b>1311</b>
15	<b>Biaxin/Klaricid</b>	<b>macrolide antibiotic</b>	<b>Abbott</b>	<b>1300</b>
16	<i>Novolin</i>	<i>human insulin</i>	<i>Novo Nordisk</i>	<i>1290</i>
17	Pepcid	H2-antagonist	Merck & Co.	1180
18	<b>Sandimmun/Neoral</b>	<b>immunosuppressant</b>	<b>Novartis</b>	<b>1166</b>
19	<i>Epogen</i>	<i>anti-anaemic</i>	<i>Amgen</i>	<i>1161</i>
20	<b>Mevacor</b>	<b>hypolipidaemic</b>	<b>Merck &amp; Co.</b>	<b>1100</b>
21	Imigran	anti-migraine	Glaxo Wellcome	1085
22	<i>Procrit/Eporex</i>	<i>anti-anaemic</i>	<i>Johnsom &amp; Johnson</i>	<i>1070</i>
23	<i>Neupogen</i>	<i>colony stimulating factor</i>	<i>Amgen</i>	<i>1068</i>
24	Adalat	calcium antagonist	Bayer	1063
25	<b>Rocephin</b>	<b>cephalosporin</b>	<b>Roche</b>	<b>1062</b>
26	Prepulsid	gastroprokinetic	Johnson & Johnson	1050
27	<b>Zestril</b>	<b>ACE inhibitor</b>	<b>Zeneca</b>	<b>1036</b>
28	<b>Voltaren</b>	<b>NSAID</b>	<b>Novartis</b>	<b>1019</b>
29	<b>Zovirax</b>	<b>anti-viral</b>	<b>Glaxo Wellcome</b>	<b>95130</b>
30	<b>Taxol</b>	<b>anti-cancer</b>	<b>Bristol-Myers Squibb</b>	<b>941</b>

#### 5.4 Bioprospektion und Naturschutz

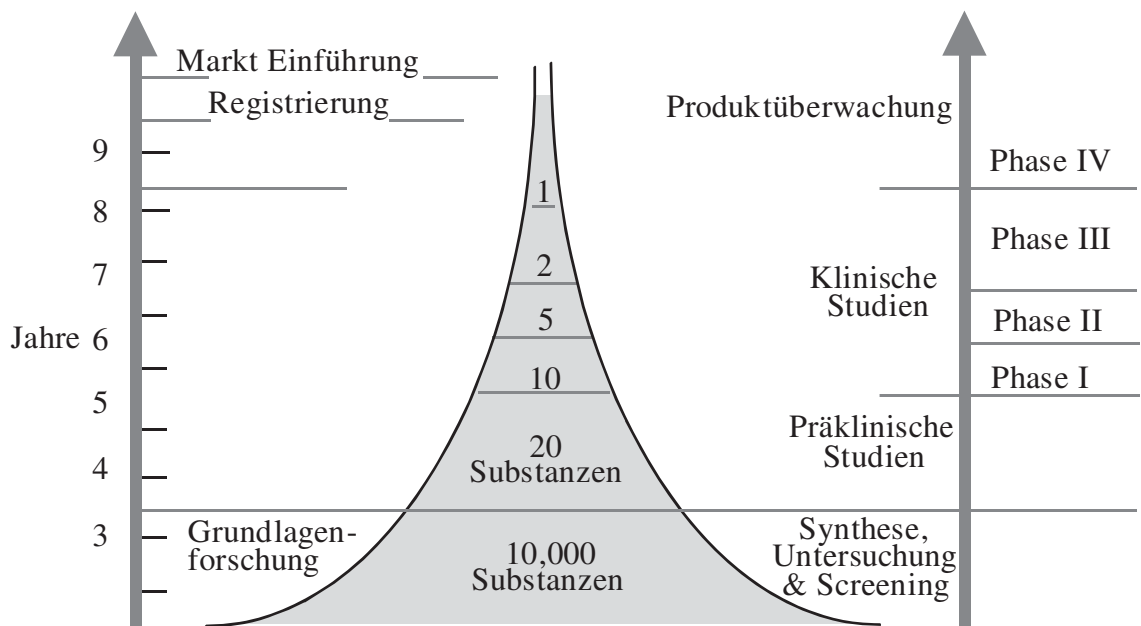
Die Tropenwaldvernichtung in Indonesien und Zentralamerika zeigt, dass die Sünden an der Natur verschiedenste und äußerst komplexe Ursachen haben. Dazu zählt das derzeitige Weltwirtschaftsgefüge mit ungerechter Preisgestaltung für die Produzenten von Rohstoffen und Agroprodukten genauso wie das Bevölkerungswachstum, das Konsumverhalten, Armut, politische Machtstrukturen und soziale Ungerechtigkeit. Hinzu kommen, wie am Beispiel der letzten Waldbrände in Indonesien und Zentralamerika und am Rückgang der Amphibienarten deutlich wird, globale Klimaänderungen und Ozonproblematik.

Die Vision Eisners ist es, über die chemische Prospektion die Menschheit wachzurütteln und auf die Bedeutung der Biodiversität der Tropen für ihr zukünftiges Wohlergehen und Überleben hinzuweisen. Die einfache Gleichung des menschlichen Egoismus lautet, dass nur das auf Dauer geschützt wird, was von unmittelbarem Nutzen ist. Immerhin haben die Aktivitäten von Tropenforschern wie EISNER, JANZEN und WILSON, die allesamt Vertreter des Konzepts des Schutzes durch Nutzung sind, die Menschen aufgerüttelt und die Vereinten Nationen zur Konvention zur biologischen Vielfalt gebracht. Das Grundkonzept der Konvention ist eine Zusammenarbeit der Länder zur nachhaltigen Nutzung der biologischen Ressourcen zum gegenseitigen Nutzen.

#### 5.5 Royalties zur Finanzierung des Naturschutzes?

Die UN-Konvention zur biologischen Vielfalt legt in ihrem Artikel 15 fest, dass biologisch-genetische Ressourcen unter das Hoheitsrecht einer jeden Nati-

on fallen, in der sie sich befinden. Sie sind somit nicht Eigentum des Ursprungslandes, was auch nicht möglich wäre, da abhängig von der Region viele Arten in den Nachbarländern ebenfalls vorkommen. Die Lanzenotter, aus deren Gift die Milliardenprodukte Captopril und Enalapril entwickelt wurden, kommt nicht nur in Brasilien vor, sondern in allen Ländern der Neotropen. Die Ursprungsländer haben somit nur das Recht, den Zugriff auf ihre biologische Vielfalt zu Forschungs- und Entwicklungszwecken von Bedingungen abhängig zu machen, wie z. B. eine zukünftige Gewinnbeteiligung über Lizenzzahlungen, den sogenannten Royalties. Noch vor dem Umweltgipfel in Rio de Janeiro im Jahre 1992, bei dem im Rahmen der Agenda 21 die Konvention entwickelt wurde, hatte INBio einen solchen Royaltyvertrag mit dem Unternehmen Merck, Sharp und Dohme realisiert und damit das Konzept Eisners in die Praxis umgesetzt. (SITTENFELD & GAMEZ 1992<sup>34</sup>), NADER & ROJAS 1996<sup>35</sup>). Royalties an Ressourcenländer waren für die Pharmaindustrie zu diesem Zeitpunkt ein absolutes Novum, ja Unding, da vor allem die Erfinder und Entwickler in der Industrie die Entwicklungsleistung für sich beanspruchten. Der Vertrag zwischen INBio und Merck sieht vor, dass diese Royalties zweckbestimmt nur für die Erhaltung und Erforschung der biologischen Vielfalt Costa Ricas verwendet werden dürfen. Ob es jemals zu einer solchen Finanzierung des Naturschutzes kommen wird, hängt sehr vom Zufall ab. Die Suche nach Arzneimitteln ist ein äußerst risikoreiches Unterfangen und aus 10.000 verschiedenen chemischen Strukturen, die in ein Screening auf ein neues Medikament aufgenommen werden, hat höchstens eines eine Chance, den Markt zu erreichen (Abb. 17).



Quelle: Pharmaceutical Manufacturers Association, USA

Abbildung 17

Risiken und Zeitabläufe der Entwicklung von Arzneimitteln

## 5.6 Die Bedeutung der Bewusstseinsbildung

Die Erfahrung aus den 9 Jahren seit Bestehen des INBio hat aber gezeigt, dass die Bewusstseinsbildung um den Wert biologischer Vielfalt eine viel größere Bedeutung als die Hoffnung auf Dollarmillionen hat (GAMEZ et al. 1992<sup>36</sup>). Das Thema Biodiversität, dem vorher höchstens einige spezialisierte Wissenschaftler Bedeutung beigemessen hatten, ist in das Bewusstsein der Menschen auf nationaler und internationaler Ebene vorgezogen. Bewusstsein um Werte reicht natürlich nicht aus, wenn diese nichts einbringen. Biologisch-genetische Güter müssen auf nationaler Ebene Früchte tragen und der größte und nachhaltigste Nutzen für eine Nation besteht darin, wenn diese eigene intellektuelle, wissenschaftliche und technologische Kapazitäten aus dem Umgang mit ihren Ressourcen aufbauen kann. Transfer von Technologien und der Aufbau einer nationalen wissenschaftlich-technologischen Kapazität spielen deshalb die wichtigste Rolle bei den Kooperationen des INBio mit ausländischen Partnern. Wissen darf aber nicht auf eine geistige Elite beschränkt bleiben und deshalb hat das INBio das System der Parataxonomie aufgebaut. Diese Mitarbeiter des Instituts werden aus der ländlichen Bevölkerung rekrutiert, in Kursen über 6 Monaten in den Grundlagen der Biologie und Ökologie ausgebildet und in die 26 Forschungsstationen des Instituts in den staatlichen Schutzzonen geschickt, um dort für die nationale Inventarisierung der biologischen Vielfalt Costa Ricas Material zu sammeln.

## 5.7 Fallbeispiel INBio-Merck

Seit 1991 arbeitet INBio mit 9 Industrieunternehmen nach diesem allgemeinen Vertragsschema zusammen (Tabelle 3, NADER & MATEO 1998<sup>37</sup>). Die Zusammenarbeit mit Merck, Sharp & Dohme zielt auf die Entwicklung neuer Pharmaka aus neu zu entdeckenden Naturstoffen ab. Dabei werden Pflanzen und Insekten von INBio gesammelt, extrahiert und die Extrakte fraktioniert. Pflanzliche und aus pflanzlichen Naturstoffen abgeleitete Medikamente haben Tradition und machen ca. 25% der verschriebenen Arzneimittel in den USA aus (PRINCIPE 1989<sup>38</sup>).

Insekten wandeln dagegen Naturstoffe aus Pflanzen in neue Derivate entweder zur Entgiftung oder zur Bildung eigener Gifte oder Pheromone wie das Danaiodon um. In vielen Fällen wie den Herzglykosiden beim Monarchfalter oder den Pyrrolizidin Alkaloiden des Königinnenfalters akkumulieren sie die Gifte ohne weitere Umwandlung.

Ein Ergebnis aus der Untersuchung der Insekten bei Merck wurde kürzlich publiziert. Aus dem Extrakt des letzten Larvenstadium der Motte *Melipotis perpendicularis* fiel im Screening bei dem Pharmaunternehmen das Flavon Lonchocarpol A auf, das von Raupen akkumuliert wurde, die sich von Blättern der Leguminose *Lonchocarpus minimiflorus* ernährten (SALVATORE et al. 1998<sup>39</sup>). Lonchocarpol A war zum Zeitpunkt der Entdeckung bei Merck bereits bekannt und aus den Gattungen *Erythrina*, *Citrus*, *Lupinus* und *Sophora* isoliert und beschrieben worden. Dennoch war die Entdeckung bei Merck patentfähig, da eine neue antibiotische Wirkung gegen die bakteriellen Erreger *Staphylococcus aureus* und *Enterococcus faecium* gefunden wurde, die gegen die Antibiotika Methicillin und Vancomycin Resistenzen entwickelt hatten. Es ist aber höchst unwahrscheinlich, das Lonchocarpol A jemals auf den Markt kommen wird, da seine antibiotische Wirkung durch Serumkomponenten neutralisiert wird.

Für Merck isoliert das INBio weiterhin Pilze und Bakterien und ein interessante Ergebnis betrifft das potentielle Antiparasitikum Apicidin aus einem Pilz der Gattung *Fusarium*. Apicidin ist ein zyklisches Tetraptid (Abb. 18) und hemmt die Histon Deacetylase von Erregern von Tropenkrankheiten wie *Plasmodium falciparum* (Malaria), *Cryptosporidium parvum* (Cryptosporidiose) und *Toxoplasma gondii* (Toxoplasmose) (DARKIN-RATTRAYM et al. 1996<sup>40</sup>).

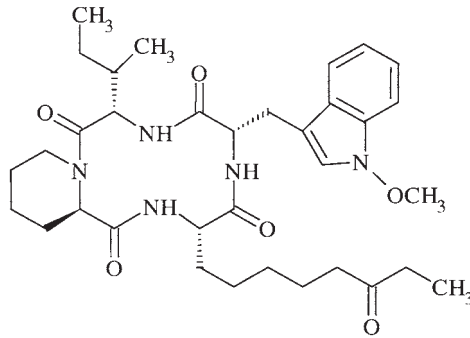
Cryptosporidiose wird durch Trinkwasser verbreitet und hat sich als ernstes Seuchenproblem in den städtischen Slums gerade der Entwicklungsländer etabliert. Der Parasit *Eimeria tenella* verursacht die Coccidiose in der Geflügelhaltung. Apicidin zeigt leider aber auch toxische Nebenwirkungen bei Säugetieren. Falls diese nicht durch Derivatisierungen

1. Merck & Co.:	Arzneimittelentwicklung
2. Bristol-Myers Squibb:	Arzneimittelentwicklung
3. Strathclyde University:	Arzneimittelentwicklung
4. AnalytiCon AG:	Arzneimittelentwicklung
5. Phytera, Inc:	Arzneimittelentwicklung
6. INDENA S.p.A.:	Entwicklung von Phytopharmaka
8. Givaudan-Roure:	Aroma- und Duftstoffe
9. British Technology Group, ECOS:	Entwicklung des Bionematizids DMDP
10. Intergraph Corp.:	Software
11. Diversa Corp.:	Rekombinante Enzyme

**Tabelle 3**

**Kollaborationen des INBio mit der Industrie**





**Abbildung 18**  
**Das zyklische Tetrapeptid Apicidin, ein potentielles Antiparasitikum**

abgeschaltet werden können, wird es Apicidin nie zum Markt schaffen.

### 5.8 Fallbeispiel INBio- International Cooperative Biodiversity Groups

1992 initiierten die US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH), die National Science Foundation (NSF) und die US-Agency for International Development (US-AID) das Programm der International Cooperative Biodiversity Groups (ROSENTHAL, 1996<sup>41</sup>). In Kooperationen zwischen Unternehmen der Pharma- und Agrochemiebranche mit akademischen Forschungsinstituten und Partnerinstituten in Ländern der Tropen und Subtropen sollen neue Pharmaka und Pestizide aus chemischen Naturstoffen entwickelt werden. Fünf solcher ICBGs wurden in Peru, Surinam, Kamerun, Nigeria, Mexiko, Argentinien, Chile und Costa Rica initiiert. Die Kooperation in Costa Rica besteht aus dem US-Pharmariesen Bristol Myers Squibb, den Arbeitsgruppen von Tom Eisner und Jerry Meinwald an der Cornell Universität, dem Naturschutzgebiet Guanacaste, Arbeitsgruppen an der Universität von Costa Rica und INBio. Ziel ist die Suche nach neuen Naturstoffen aus Insekten und die Forschungen sind auf dem Konzept von Eisner zur chemischen Ökologie aufgebaut.

### 5.9 Fallbeispiel Nematicidentwicklung

Lebensmittel aus dem biologischen Anbau gewinnen international eine immer größere Bedeutung. Der Markt in Deutschland wird auf DM 1,5 Milliarden geschätzt und der in den USA auf über US \$ 2,2 Milliarden mit Steigerungsraten um die 20% jährlich. Entsprechend bedeutend ist die Schädlingsbekämpfung mit biologischen Methoden, so zum Beispiel

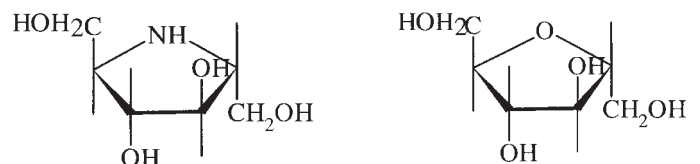
mit Extrakten des indischen Neem Baums. Aus Pflanzen wurden Pyrrolidin Alkaloide beschrieben, die Zuckeranaloge darstellen, in denen der Ring-Sauerstoff durch Stickstoff ersetzt ist. Das Deoxyjirimycin aus dem Maulbeerbaum ähnelt in der Struktur der Glucose, das 2R,5R-Dihydroxy-Methyl-3R,4R-Dihydroxypyrrolidin (Abb. 19, DMDP) aus den tropischen Leguminosen *Derris* und *Lonchocarpus* der Fructose und das Deoxymannojirimycin aus *Lonchocarpus* der Mannose.

Die Pflanzen schützen sich damit vermutlich gegen Fraß durch Hemmung von Glykosidasen. DMDP wirkt außerdem vermutlich auf die Geschmacksnerven von Insekten, so dass diese geschmacksblind werden. DMDP ist somit kein Gift und damit ein ideales Mittel zur biologischen Schädlingsbekämpfung. Besonders wirkungsvoll ist DMDP gegen Nematoden (BIRCH et al. 1992<sup>42</sup>). Die biologische Aktivität dieses Naturstoffes wurde zuerst vom Kew Royal Botanical Garden in London in Extrakten aus *Lonchocarpus*-Samen aus Costa Rica beschrieben. In einer Zusammenarbeit zwischen der British Technology Group als Patentinhaber, dem INBio und der nationalen Firmengruppe ECOS soll DMDP unter dem Schutz des Patentes (British Technology Group Ltd., 1994<sup>43</sup>) bis zur Marktreife entwickelt werden.

Mit dem Unternehmen Phytera bringt INBio Wildpflanzen in die *in vitro* Zellkultur. Solche Kulturen lassen sich z.B. durch Zellwandbestandteile von phytopathogenen Pilzen und Bakterien, sogenannten Elizitoren, zur Produktion neuartiger Abwehrstoffe stimulieren, die im pflanzlichen Extrakt entweder nicht auffallen oder gar nicht vorhanden sind. Pflanzliche Zellkulturen lassen sich außerdem aus einer nur sehr geringen Menge an Material gewinnen, so dass auch Pflanzen für die Bioprospektion zugänglich werden, die im Freiland nicht in den Mengen gesammelt werden können, wie sie die Naturstoffchemie für die Bestimmung der biologischen Aktivität und Isolierung der aktiven Substanz nachfragt.

Die Kooperation mit dem Mailänder Unternehmen INDENA sieht zum ersten Mal eine Auftragsforschungsarbeit am Institut selber vor. Aus Pflanzen mit bekannten Anwendungen gegen Infektionen z.B. der Haut werden Extrakte gewonnen und gegen pathogene Mikroorganismen getestet. Der Extrakt verlässt in diesem Fall nicht mehr das Institut, sondern wird hier selber untersucht und möglichst bis zur bioaktiven Reinsubstanz charakterisiert.

**Abbildung 19**  
**Das natürliche Bionematizid DMDP (links), ein Analog der beta-Fruktose (rechts).**



## 5.10 Fallbeispiel Genprospektion

Ziel einer Zusammenarbeit des INBio mit dem kalifornischen Unternehmen Diversa ist es, genetische Informationen als DNA direkt aus dem Wasser von heißen Quellen, den Böden tropischer Wälder, den Därmen von Insekten und anderen exotischen Proben zu isolieren. Die DNA stammt zum größten Teil aus Bakterien, deren Gene im Regelfall keine Introns aufweisen und damit direkt in Wirtsstämmen wie *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* oder *Streptomyces lividans* klonier- und exprimierbar sind. Ziel ist es, neue Enzyme für Anwendungen wie in Waschmitteln, in der medizinischen Diagnostik, zur Katalyse von Prozessen der technischen Chemie, in der Lebensmittelindustrie und bei der Prozessierung von Tierfutter zu entwickeln. Auf die Bedeutung solcher Enzyme wurde im Zusammenhang mit der Phytase und der Taq Polymerase bereits hingewiesen (siehe oben).

INBio kooperiert weiterhin mit dem Unternehmen Givaudan Roure, einem Hersteller von Duftstoffen für die Parfümindustrie, dem vertragsforschenden Unternehmen AnalytiCon AG und dem Institut für Pharmaforschung der schottischen Strathclyde University, das ebenfalls vertragsforschend tätig ist.

## 6. Ausblick

Biologische Vielfalt ist eine Ressource, deren eigentliche Bedeutung für die Problemlösung und Produktentwicklung von nur Wenigen konkret verstanden ist. Leider haben die Wissenschaftler, Entwickler und Erfinder im akademischen und industriellen Bereich, die sich dieser Bedeutung durchaus bewusst sind, diesen Reichtum selbst über die letzten Jahrzehnte hin als gegeben angesehen. Trotz des sich dramatisch zuspitzenden Verlustes biologischer und genetischer Vielfalt herrscht häufig auch die Ansicht, dass Ersatzmöglichkeiten im Labor geschaffen werden können wie die kombinatorische Chemie und Genetik. Eine Vielfalt von Molekülen und genetischer Information lässt sich in der Tat im Labor synthetisch gewinnen. Die Frage ist nur, wozu diese Vielfalt taugt. Biologische Systeme haben über Jahrtausende durch komplexe und bisher kaum durchschaute Mechanismen eine Vielfalt von hochkomplizierten Mechanismen, Mustern, Schlüssel-Schloss Prinzipien auf Ebene der Moleküle und Organe, Informationen und gegenseitigen Wechselbeziehungen und Abhängigkeiten geschaffen, gegen die die ersten Gehversuche des Menschen zur Schaffung von Diversität im Labor als stümperhaft und primitiv erscheinen. Wir werden in den nächsten Jahrzehnten in immer stärkerem Ausmaße von der natürlichen Vielfalt abhängig sein, um unsere immer größer werdenden Probleme zu lösen. Die Wissenschaftler, Erfinder und Entdecker sind jetzt zur Verteidigung der Ressource aufgerufen, aus der sie ihre Inspirationen und Innovationen beziehen.

## Literatur

- <sup>1)</sup>ROPETTO, R. (1992): Accounting for Environmental Assets. Scientific American, 266, 94-100.
- <sup>2)</sup>MYERS, N (1992): The Primary Source: Tropical Forests and our Future. W.W. Norton & Co., New York, 131-135.
- <sup>3)</sup>NADER, W.; D. WERNER. & M. WINK (1999): Genetic diversity of scarlet macaws (*Ara macao*) in a breeding project and in the wild in Costa Rica. Biological Conservation, 87, 269-272.
- <sup>4)</sup>BLAUSTEIN, A.R.; P.D. HOFFMAN, D. GRAND HOKIT, J.M. KIESECKER, S.C. WALLS & J.B. HAYS (1994): UV repair and resistance to solar UV-B in amphibian eggs: a link to population declines? Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 91, 1791-1795.
- <sup>5)</sup>POUNDS, J.A. & M.L. CRUMB (1994): Amphibian declines and climate disturbance: the case of the golden toad and the harlequin frog. Conservation Biology, 8, 72-85
- <sup>6)</sup>POUNDS, J.A.; Michael P.L. FOGDEN & John H. CAMPBELL (1999): Biological response to climate change on a tropical mountain. Nature, 398, 6728, 611-615 .
- <sup>7)</sup>WINK, M. (1993): Production and application of phytochemicals from an agricultural perspective. In: Phytochemistry and Agriculture (T.A. Beek & H. Breteler eds.). Clarendon Press, Oxford, 171-213.
- <sup>8)</sup>VOELKER, T.A.; A.C. WORRELL, L. ANDERSON, J. BLEIBAUM, C. FAN, D.J. HAWKINS, S.E. RADKE & H.M. DAVIES (1992): Fatty acid biosynthesis redirected to medium chains in transgenic oil seed plants. Science, 257, 72-74.
- <sup>9)</sup>MEADOWS, D.; D. MEADOWS & J. RANDERS (1992): Beyond the Limits. Chelsea Green Publ., Lebanon, NH.
- <sup>10)</sup>WODZINSKI, R.J. & A.H. ULLAH (1996): Phytase. Advances in Applied Microbiology, 42, 263-302.
- <sup>11)</sup>LILIENTHAL, O. (1889): Der Vogelflug als Grundlage der Fliegekunst, Jena.
- <sup>12)</sup>HILL, B. (1997): Innovationsquelle Natur. Shaker Verlag, Aachen.
- <sup>13)</sup>NACHTIGALL, W. (1992): Technische Biologie und Bionik – Was ist das?. Bionareport 8: Technische Biologie und Bionik, Stuttgart, Jena und New York.
- <sup>14)</sup>HILL, B. & W. NADER (2000): Biologische Systeme, eine unerschöpfliche Innovationsquelle. Biologie in unserer Zeit, 30, 88-98.
- <sup>15)</sup>KRICHER, J.C. (1989): A Neotropical Companion: an Introduction to the Animals, Plants, and Ecosystems fo the New World Tropics. Princeton University Press, Princeton, N.J., 180.
- <sup>16)</sup>FITTKAU, E.J. & H. KLINGE (1973): On biomass and trophic structure of the central Amazonian ran forest ecosystem. Biotropica, 5, 1-14.
- <sup>17)</sup>JANZEN, D.H. (1975): Ecology of Plants in the Tropics. Edward Arnold, London.
- <sup>18)</sup>WYVRATT, M.J. (1988): Evolution of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Clinical and Physiological Biochemistry, 6(3-4), 217-229.

- <sup>19)</sup> PHARMAPIPELINES (1996):  
Pharmaceutical Global Review, PMSI International, Lehman Brothers.
- <sup>20)</sup> ANKE, T.; F. OBERWINKLER, W. STEGLICH & G. SCHRAMM (1977):  
The strobilurins – new antifungal antibiotics from the basidiomycete *Strobilurus tenacellus*. Antibiotics (Tokyo), 30(10), 806-810.
- <sup>21)</sup> SCHLEUNING, W.D.; A. ALAGON, W. BOIDOL, P. BRINGMANN, T. PETRI, J. KRATZSCHMAR, B. HAENDLER, G. LANGER, B. BALDUS & W. WITT (1992):  
Plasminogen activators from the saliva of *Desmodus rotundus* (common vampire bat): unique fibrin specificity. Annals of the New York Academy of Sciences, 667, 395.
- <sup>22)</sup> EVERETT, N.P. (1994):  
The design of antifungal peptides for agricultural applications. In: Natural and Engineered Pest Management Agents (eds. P.A. Hedin, J.J. Menn & R.M. Hollingworth). ACS Symposium Series 551, 278-291.
- <sup>23)</sup> MAPELLI, C.; M.D. SWERDLOFF, J.I. WILLIAMS & N.P. EVERETT (1993):  
Reverse antimicrobial peptides. United States Patent Nr. 5, 519,115 to Enichem S.p.A., Italy.
- <sup>24)</sup> FEITELSON, J.S.; J. PAYNE & L. KIM (1992):  
*Bacillus thuringiensis*: insects and beyond. Bio/Technology, 10, 271-275.
- <sup>25)</sup> MULLIS, K. B. (1987):  
Process for amplifying nucleic acid sequences. United States Patent Nr. 4,683,202 to Cetus.
- <sup>26)</sup> EISNER, T. (1989):  
Prospecting for nature's chemical richness. Issues in Science and Technology, 6(2), 31-34.
- <sup>27)</sup> ——— (1992):  
Chemical prospecting: a proposal for action. In: Ecology, Economics and Ethics: The Broken Circle. (F.H. Bormann & S.R. Kellert, eds.), Yale University Press, New Haven, Ct
- <sup>28)</sup> NADER, W.F. & M. ROJAS (1996a):  
Gene Prospecting for sustainable use of the biodiversity in Costa Rica. Genetic Engineering News, New York, April 1, 1996.
- <sup>29)</sup> TAMAYO, G.; W.F. NADER & A. SITTENFELD (1997):  
Biodiversity for Bioindustries. In: Biotechnology and Plant Genetic Resources (J.A. Callow, B.V. Ford-Lloyd & H.J. Newbury eds.). CAB International, Wallingford, UK, S. 255-280.
- <sup>30)</sup> SITTENFELD, A. & A. LOVEJOY (1994):  
Biodiversity prospecting. Our Planet (UNEP: Magazine for Sustainable Development), 6(4), 20-21.
- <sup>31)</sup> TEN KATE, Kerry (1995)  
Biopiracy or Green Petroleum? Expectations & Best Practice in Bioprospecting. Overseas Development Administration, London.
- <sup>32)</sup> GRÜNWALD, J. (1995):  
The European phytomedicines market: figures, trends, analyses. HerbalGram (Austin, Tx.) Nr. 34, 60-65.
- <sup>33)</sup> MATEO, N.; W.F. NADER & G. TAMAYO (2000):  
Bioprospecting. In: Encyclopedia of Biodiversity (S.A. Levin, ed.), Academic Press Institute, 69-98.
- <sup>34)</sup> SITTENFELD, A. & R. GAMEZ (1992):  
Biodiversity prospecting by INBio. In: Biodiversity Prospecting: using Genetic Resources for Sustainable Development (W.V. Reid, S.A.Laird, C.A. Meyer, R.Gamez, Sittenfeld, A., D.H. Janzen, M.A. Gollin & C. Juma, eds.), World Resources Institute, 69-98.
- <sup>35)</sup> NADER, W.F. & M. ROJAS (1996b)  
New Rules for Natural Compound and Biotechnological Research after INBio and Rio. BIOForum (Darmstadt), 9,374-378 und 10, 414-418.
- <sup>36)</sup> GAMEZ, R.; A. PIVA, A. SITTENFELD, J.J. LEON, J. JIMENEZ & G. MIRABELLI (1992):  
Costa Rica's Conservation Program and National Biodiversity Institute (INBio). In: Biodiversity Prospecting: using Genetic Resources for Sustainable Development (W.V. Reid, S.A.Laird, C.A. Meyer, R.Gamez, Sittenfeld, A., D.H. Janzen, M.A. Gollin & C. Juma, eds.), World Resources Institute, 53-68.
- <sup>37)</sup> NADER, W.F. & N. MATEO (1998)  
Biodiversity – Resource for New Products, Development and Self-Confidence. In: Biodiversity: a challenge for development research and policy (Barthlott, Wilhelm & Matthias Winiger eds.). Springer-Verlag, Heidelberg, New York, Tokyo, 181-197.
- <sup>38)</sup> PRINCIPE, P.P. (1989):  
The economic significance of plants and their constituents as drugs. In: Economic and Medicinal Plant Research (H.Wagner, H.Hikino & N.R. Farnsworth, eds.). Academic Press, London, Vol. 3, 1-17.
- <sup>39)</sup> SALVATORE, M.J.; A.B. KING, A.C. GRAHAM, H. RUSSELL ONISHI, K.F. BARTIZAL, G.K. ABRUZZO, C.J. GILL, H.G. RAMJIT, S.M. PITZENBERGER & K.M. WITHERUP (1998):  
Antibacterial activity of lonchocarpol A. J. Nat. Prod., 61, 640-642.
- <sup>40)</sup> DARKIN-RATTRAY, S.J.; A.M. GURNETT, R.W. MYERS, P.M. DULSKI, T.M. CRUMLEY, J.J. ALLOC-CO, C. CANNOVA, P.T. MEINKE, S.L. COLLETTI, M.A. BEDNAREK, S.B. SINGH, M.A. GOETZ, A.W. DOMBROWSKI, J.D. POLISHOOK & D.M. SCHMATZ (1996):  
Apicidin: A novel antiprotozoal agent that inhibits parasite histone deacetylase. Proc. Natl. Acad. Sci.USA, 93, 13143-13147.
- <sup>41)</sup> ROSENTHAL, J.P. (1996):  
Integrating drug discovery, biodiversity conservation and economic development: early lessons from the International Cooperative Biodiversity Groups. In: Biodiversity and Human Health (F.Grifo. & J.P. Rosenthal eds.). Island Press, 1-16.
- <sup>42)</sup> BIRCH, A.N.E.; W.M. ROBERTSON, I.E. GEOGHEGAN, W.J. MCGAVIN, T.J.W. ALPHEY, M.S. PHILLIPS, L.E. FELLOWS, A.A. WATSON, M.S.J. SIMMONDS & E.A. PORTER (1993)  
DMDP – A plant – derived sugar analogue with systematic activity against plant parasitic nematodes. Nematologica. 39, 517-530.
- <sup>43)</sup> BRITISH TECHNOLOGY GROUP Ltd. (1994):  
Control of parasitic nematodes. US-Patent Nr. 5,376,675.

#### **Anschrift des Verfassers:**

Dr. Werner Nader  
GeneScan Europe AG  
Fahrenheitstr. 1  
D-28359 Bremen



**Zum Titelbild:**

Das Titelbild symbolisiert den Planeten Erde mit seiner Vielfalt an Pflanzen und Tieren und die besondere Stellung des Menschen. Als Homo sapiens ist es ihm gelungen, sich von zahlreichen lebenserschwerenden Zwängen der Natur zu befreien und sich eine eigene kostenintensive Welt zu schaffen. In wenigen hundert Jahren ist der Mensch vom physiologisch unbedeutenden Konsumenten zu einem globalen Manipulator geworden, durch welchen die Vielfalt des Lebens in erschreckendem Maße vermindert wird. Diese Entwicklung gefährdet die Erhaltung der uns seit Millionen von Jahren kostenlos zur Verfügung stehenden lebensfreundlichen Eigenschaften der natürlichen Umwelt.

(Titelbildmontage: H. O. Siebeck)

**Die Veranstaltung und vorliegende Broschüre wurden mit Mitteln der Europäischen Union gefördert.**

**Laufener Seminarbeiträge 2/02**

Bayerische Akademie für Naturschutz und Landschaftspflege (ANL)

ISSN 0175 - 0852

ISBN 3-931175-67-7

---

Die Bayerische Akademie für Naturschutz und Landschaftspflege ist eine dem Geschäftsbereich des Bayerischen Staatsministeriums für Landesentwicklung und Umweltfragen angehörende Einrichtung.

---

Die mit dem Verfassernamen gekennzeichneten Beiträge geben nicht in jedem Fall die Meinung der Herausgeber wieder. Die Verfasser sind verantwortlich für die Richtigkeit der in ihren Beiträgen mitgeteilten Tatbestände.

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung der AutorInnen oder der Herausgeber unzulässig.

Schriftleitung: Dr. Notker Mallach (ANL, Ref. 12) in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Otto Siebeck

Satz: Christina Brüderl (ANL)

Farbseiten: Fa. Hans Bleicher, 83410 Laufen

Redaktionelle Betreuung: Dr. Notker Mallach (ANL)

Druck und Bindung: Lippl Druckservice, 84529 Tittmoning

Druck auf Recyclingpapier (100% Altpapier)