

führt werden, der Rahmen definiert, in dem sich die Arzneimittelforschung bewegt. Hier werden die chemische Synthese, *in vitro* und *in vivo* Modelle, computerunterstützte Methoden, ebenso wie wirtschaftliche und ethische Aspekte kritisch beleuchtet. Hochinteressant sind die Beiträge, die den Faktor „Zufall“ in der Arzneimittelforschung hervorheben, sowie die Beispiele, die die klassische Suche nach neuen Medikamenten beschreiben. Sowohl in der klassischen als auch in der später als rational bezeichneten Arzneimittelforschung spielen Kenntnisse des biologischen Wirkmechanismus eine bedeutende Rolle. Die Diskussion über Membranen, Enzyme und ihre Inhibitoren, Rezeptoren (das Schlüssel-Schloß-Prinzip von E. Fischer ist immer noch allgegenwärtig) und ihre Agonisten bzw. Antagonisten, Ionenkanäle und Transporterproteine vermitteln die Komplexität der Vorgänge, die bei der Entwicklung eines Medikaments berücksichtigt werden müssen. Wie die Autoren sehr treffend bemerken, sind Wirkmechanismen „ein Kapitel ohne Ende“. In diesem Zusammenhang kann das Verständnis der Kräfte und Vorgänge, die die Wechselwirkung zwischen einem Ligand und einem Protein bestimmen, zur raschen Optimierung einer Leitstruktur führen. Außerdem wird der außerordentliche Beitrag von Wassermolekülen und die Bedeutung des Konzeptes der Lipophilie bei diesen Wechselwirkungen ausgiebig dokumentiert. Das letzte Kapitel vom Teil I ist einem hochaktuellen Thema gewidmet: Optische Aktivität und biologische Wirkung. Die Entscheidung, ob ein chiraler Wirkstoff als Racemat oder reines Enantiomer entwickelt werden soll, wird heute in der Pharmaindustrie intensiv diskutiert und abgewogen.

Der Ausgangspunkt der Forschung nach neuen Arzneimitteln ist die Suche nach Leitstrukturen und deren anschließende Optimierung. Verschiedene Methoden der Leitstruktursuche werden in Teil II des Buches beschrieben. Entsprechend dem Anspruch der Autoren, aktuelle Methoden zu vermitteln, wird auch der Einsatz der kombinatorischen Chemie anhand von Beispielen und Leitstrukturen erörtert. Eine Leitstruktur ist jedoch nur der Anfang einer Reihe von synthetischen Aktivitäten, Analysen und biologischen Experimenten, die zu einer Optimierung der gewünschten Wirkung führen sollen. Fehlende Bioverfügbarkeit, Überwindung der Blut-Hirn-Schranke sowie schlechte Verträglichkeit können zur alternativen Entwicklung eines Prodrugs anhalten. Schließlich ist der Ersatz von peptidischen Wirkstoffen oder Hormonen durch Pepti-

domimetika ein Weg, die Problematik der Verabreichung von Peptiden zu überwinden. Vor dem Hintergrund proteinogener Wirkstoffe wird die Gentechnologie als eigenständige Wissenschaft in Kapitel 12 ausführlich beleuchtet. In diesem Abschnitt werden die Erfolge beim Einsatz der Gentechnologie in der Therapie unterstrichen (Insulin, Interferone, Impfstoffe), aber auch auf das riesige, nicht ausgeschöpfte Potential der Methode hingewiesen.

Der dritte Teil des Buches mit dem Titel „Experimentelle und theoretische Methoden“ beginnt mit einem Kapitel, in dem die Grundlagen der Röntgenstrukturanalyse, der Elektronenmikroskopie und der NMR-Spektroskopie dargestellt werden. Obwohl diese Methoden für das Wirkstoffdesign von unbestreitbarer Bedeutung sind, zählt dieses Kapitel zu den schwächeren in diesem Band, da die Diskussion über Röntgenstrukturen zu lang, und die in zwei bis drei Seiten abgehandelte NMR-Spektroskopie zu kurz ist. In den weiteren Kapiteln des dritten Teiles wird die Beschreibung der Struktur von Biomolekülen (Peptidbindung, Proteinfaltung, Schleifen usw.) eingeführt. Ferner werden dem Leser die Methoden des Molecular Modelling (Kraftfeld- und quantenmechanische Verfahren, Berechnung von Moleküleigenschaften und Moleküldynamik) nahegebracht. In diesem und in den nachfolgenden Kapiteln über Konformationsanalyse, Molekülvergleiche und Pharmakophorhypothesen, Bindungsmodus von Liganden und Proteinmodellierung schöpfen die Autoren aus ihrem ganzen Wissen, und es gelingt ihnen, ihre Rüstzeuge und Thesen dem Leser klar und deutlich zu vermitteln.

Quantitative Struktur-Wirkungsbeziehungen waren vor der Entwicklung von schnellen Rechnern ein nützliches Werkzeug für den Chemiker in der Arzneimittelforschung. Teil IV des Buches befaßt sich mit den klassischen Verfahren von Hansch und Free-Wilson. Hier wird das Konzept der Lipophilie in Zusammenhang mit der biologischen Wirkung als dritte Dimension und auch die Erkenntnis, daß man Moleküle nicht als Gerüste miteinander vergleichen soll, diskutiert. Vielmehr müssen die Eigenschaften der Moleküle (Lipophilie, Potential, Wasserstoffbrückenbindungsbildung, Volumen usw.), die für den Erkennungsprozeß zwischen Protein und Ligand verantwortlich sind, zum Vergleich herangezogen werden.

Die letzten hundert Seiten sind den modernen Methoden und einer ersten Bilanz des strukturbasierten Wirkstoffdesigns gewidmet. Anhand gut illustrierter Bei-

spiele werden die Erfolge bei der Konzeption und Entwicklung von Enzyminhibitoren und Rezeptoragonisten in hochaktuellen Indikationen vorgestellt, ohne den abschließenden Hinweis aus der Praxis zu vergessen, daß alles in der Realität deutlich komplizierter ist.

Die Literatur am Ende eines jedes Kapitels, die bis Anfang 1996 berücksichtigt wird, dient dazu, das allgemeine oder das spezielle Wissen des Lesers über die besprochenen Themen zu vertiefen. Hier wäre es vielleicht sinnvoller, bei der Vielfalt der vermittelten Informationen – wo nötig – auf die Literatur im Text als Zitat hinzuweisen, für Experten wäre eine umfangreichere Literaturliste von Vorteil.

Das Buch ist in einer sehr klaren und einladenden Art geschrieben. Die vielen ansprechenden Beispiele, Grafiken, Bilder und Abbildungen aus der Geschichte und Methodik der Arzneimittelforschung, die in den Text eingestreut sind, machen das Lesen zu einem Vergnügen. Besonders interessant sind auch die Überlegungen der Autoren zu Grenzen der Methoden und zu ethischen Themen der Arzneimittelentwicklung, wobei oft mit Kritik in eigener Sache nicht gespart wird. Im Zeitalter der Automatisierung ist das computergestützte Wirkstoffdesign kaum aus dem Alltag eines jeder Chemikers, der in der Pharmaindustrie arbeitet, wegzudenken. Dieses Buch wird die Erwartungen sowohl des Spezialisten als auch die des Anfängers voll und ganz erfüllen.

Bernhard Kutscher,  
Emmanuel-E. Polymeropoulos  
ASTA Medica Aktiengesellschaft,  
Frankfurt/Main

**Crop Protection Agents from Nature. Natural Products and Analogues.**  
Herausgegeben von L. G. Copping.  
The Royal Society of Chemistry, London, 1996. 501 S., geb. 129.50 £.—  
ISBN 0-85404-414-0

Pflanzenschutz tut not. Das bezweifelt niemand, der sich verantwortliche Gedanken um die Sicherung der benötigten Mengen und Qualitäten an preisgünstigen landwirtschaftlichen Produkten für 5 Milliarden Menschen macht. Alle haben sich seit 50 Jahren an die sehr gute und verlässliche Versorgung aus der modernen Hochleistungslandwirtschaft gewöhnt. Aus dem allgemeinen Bewußtsein ist weitgehend verdrängt, daß der chemische Pflanzenschutz diese historisch gesehen unglaubliche Leistungssteigerung ermöglicht hat. Der Blick der Öffentlichkeit fällt nicht mehr auf diesen Nutzen, sondern

nunmehr ausschließlich auf die Risiken. Der Ruf nach Einschränkung des chemischen Pflanzenschutzes hat zu einer großen Zahl von Regulationsmaßnahmen, Verboten und Innovationshemmnissen geführt. Da das Problem des Schutzes der Kulturpflanzen vor anderen Lebewesen (Pilzen, Insekten, Unkräuter) auch weiterhin besteht, wird einerseits trotzdem weitergeforscht, andererseits nach vergleichbar effektiven Alternativen zu den herkömmlichen Methoden gesucht. Die Natur hat die Balance zwischen Vernichtung und Schutz von Leben zu ihrem Funktionsprinzip gemacht. Hier werden auch die alternativen Pflanzenschutzprinzipien gesucht, von den einen in mehr gläubiger Verklärung, von anderen mit kühler rationaler Intensität.

Im vorliegenden Buch hat Copping 14 erfahrene Experten (-gruppen) aus Universitäten (28%), öffentlichen Forschungsinstituten (32%) und Industrie (22% klassische Pflanzenschutzindustrie, 16% Biotechnologie-Industrie) versammelt, die zu 2/3 aus den USA und Großbritannien kommen. Das in der Summe hervorragende Buch atmet angelsächsisch-pragmatische Art, komplexe wissenschaftlich-praktische Probleme nüchtern zu analysieren und zu lösen. Das Thema „Nutzung der Natur“, zu oft mit einem Schuß zeitgeistlicher Gesinnung garniert, wird hier ohne Konjunktive und ohne Belebend, aber mit viel Historie, Fakten, Empirie, Hinweisen auf Erfolge und Mißerfolge, Möglichkeiten und Unmöglichkeiten abgehandelt. Dementsprechend geht es nicht um die Beantwortung der Frage „gut oder böse“, sondern um „geeignete oder ungeeignete“ Maßnahmen zum Schutz der Pflanzen durch Naturstoffe, synthetische Varianten davon oder durch antagonistische Organismen.

In seiner Einführung bringt Copping interessante statistische Zahlen über die Bedeutung von Naturstoffen oder Informationen aus der Natur für die Wirkstoffforschung in Pharma und Pflanzenschutz. 50% der 25 wichtigsten Pharmaprodukte sind Naturstoffe und Naturstoffvarianten. Pyrethroide und Carbamate, synthetische Abwandlungen natürlicher Leitstrukturen, spielen bedeutsame Rollen als Insektizide. Und wenn man die nachträglich entdeckten Beziehungen mit einbeziehen würde, so findet man selbst zu Organophosphaten, die entsprechenden natürlichen Vorlagen, ebenso bei den neuen Chlornicotinylen. Es lohnt sich also weiterhin, die Natur zu befragen.

Das Kapitel von Lange und Lopez stellt 32 mikrobielle Wirkstoffe mit aktueller oder potentieller praktischer Bedeutung für den Pflanzenschutz vor, sowie deren

Wirkmechanismen, eine stets bedeutsame Information für Wirkstoffforscher. Leider fehlen aber Angaben zu Wirkstärke oder zumindest Wirkvergleiche. Um so reicher liefert Yamaguchi im folgenden Kapitel solche Informationen zu den in Japan seit 30 Jahren praktisch verwendeten und zum großen Teil dort entdeckten elf mikrobiellen Wirkstoffen. Die ungewöhnliche Situation der hochsubventionierten japanischen Landwirtschaft macht den Einsatz solcher teuren aber interessanten Wirkstoffe erst möglich. Hier hätte eine kritische Diskussion der ökonomischen Situation dieses vorzüglichen Kapitels noch weiter bereichert. Aber die informationsdichte Vorstellung der einzelnen Wirkstoffe inklusive Wirkungsmechanismen sollte von jedem Wirkstoffforscher gelesen werden. Leider sind die komplexen Strukturen keine ernsthafte Vorlage für eine synthetische Abwandlungsschemie.

Allen an Leitstrukturvariationen interessierten Chemikern empfehle ich den Hochgenuss des Kapitels von Sauter, Ammermann und Roehl über den Weg vom Naturstoffungizid Strobilurin zur neuartigen synthetischen Variante für den Praxiseinsatz. Welche Fülle an Struktur-Wirkungsdaten, eingebettet in Synthesen, Beschreibung der Erfindungsgeschichten und biologischen Bewertungen! Ein Lehrstück für moderne Wirkstoffforschung.

Das mehr wissenschaftlich orientierte Kapitel von Duke, Abbas, Amasaga und Tanaka über 24 mikrobielle Phytoxine beschreibt deren Strukturen und Wirkungsweise. Es leidet aber auch unter dem Mangel an dazugehörigen Wirkungshöhen, Wirkspektren und Bezügen für potentiell praktischen Einsatz. Der nächste umfangreiche Review von Dixon über biologisch wirksame Algeninhaltsstoffe ist als solches sehr interessant mit seinen 175 meist komplizierten Strukturformeln, und über 600 Zitaten. Er bringt aber wenig von Belang für Pflanzenschutzfragen. Die Welt der Algen, ihre Biologie, Ordnung, Lebensweise sowie ihre Stoffwechselprodukte die für die Medizin von Interesse sind, wird dem Leser sehr überzeugend nahe gebracht.

Pesticides from Nature: dieses Kapitel umfasst drei knappe unterschiedlich gut gelungene Beiträge verschiedener Autoren. Es werden zwar 73 Strukturen gezeigt, meist bekannter Art (einige davon falsch wie die von Azadirachtin), aber die andere Seite der Wirkstoffmedaille, wie Wirkhöhe, Wirkvergleiche sowie das Wirkspektrum wird auch hier kaum beachtet. Benner's Beitrag über Pflanzenschutzmittel aus höheren Pflanzen (26 Strukturen) enthält neben einem Rück-

blick auf den praktischen Einsatz solcher Stoffe einige wichtige kritische Bemerkungen über Verwertbarkeiten schwach wirksamer Naturstoffe, ein Knackpunkt der gesamten Naturstoffforschung. Zu den bisherigen drei einsamen Höhepunkten der Wirkstoffforschung auf der Basis von Leitstrukturen aus der Natur, gehört neben der jüngsten und laufenden Bearbeitung der Strobilurine und der früheren Juvenoidforschung, die weitgehend abgeschlossene Pyrethroidforschung. Dem Altmeister dieser Forschung, Elliott, ist mit seinem 50-seitigen Kapitel wieder einmal ein großer Wurf gelungen. Gefüllt mit historischen Bezügen, Strukturabwandlungen detaillierter Strukturwirkungsanalysen ist ein kompaktes Lehrbüchlein zur Leitstrukturoptimierung entstanden, das jeder Chemiker vor seinem Examen gelesen haben sollte. Leider ist diese Art von Wissenschaft in der Regel immer noch kein Universitätslehrstoff.

Die Kernfrage nach dem natürlichen Selbstschutz der Pflanzen, versucht Parr mit seinem sehr guten Beitrag nach heutigem Kenntnisstand zu beantworten. Mit Abschreckstoffen, Elicitoren, Pflanzenhormonen, Signalstoffen wie Salicylsäure und dem Immunsystem gelingt das in den weitaus meisten Fällen, wie beim Blick aus dem Fenster ersichtlich wird. In dichter Weise werden die biochemischen Wirkungsketten erklärt. Der Wirkstoffforscher liest es mit Interesse und fragt sich, wie die Erkenntnis in eine praktische Gebrauchsanleitung an den Landwirt übersetzbar sein kann.

Tierische Toxine mit Wirkung gegen Insekten faszinieren die Insektizidforscher. Blagbrough und Moya nehmen sich dem Thema „Toxine als Leitstrukturen“ mit 80 Strukturformeln an, ohne dazu aber die Wirkungen auf Insekten zu erwähnen. Da Insekten zum Teil eine von anderen Tieren verschiedene Pharmakologie aufweisen, wären für den Nachschlagenden Hinweise auf Wirkungsmechanismen hilfreich gewesen. So legt der Wirkstoffchemiker diese Sammlung zur Seite. Es sind keine Leitstrukturen für Synthetiker dabei. Wer das wichtigste über einen für die Praxis relativ bedeutsamen Naturstoff erfahren will, der bekommt von Adams, Liu, MacIntosh und Starnes auf 20 Seiten einen sehr guten Überblick über insektizide Kristall-Protein-Toxine aus *Bacillus thuringiensis*. Diese sind auf molare Verhältnisse umgerechnet 300 mal toxischer gegen Insekten als Pyrethroide! Knapp und inhaltsreich wird Historie, Analytik und Zuordnung von Toxinen und Bakterienspezies, Wirkungen, praktische Anwendungen und auch Molekularbiologie, sowie Wirkungsweise dargestellt, wobei

eine nüchtern kritische Bestandsaufnahme der Einsatzmöglichkeiten gemacht wird.

Ähnlich gut beschreiben Leiry und Fuxa die Schwierigkeiten bei den praktischen Einsatzmöglichkeiten der natürlichen und gentransformierten Insektenpathogenen Baculoviren. Besondere Beachtung finden hier die Registrierprobleme für solche Pflanzenschutzmethoden. Noch weiter vom stofflichen Pflanzenschutz entfernt ist die Verwendung von antagonistischen Mikroorganismen gegen Pilzerkrankungen. Pusey gibt eine knappe, kritische und lesenswerte Darstellung über prinzipielle Möglichkeiten und praktische Probleme damit.

Ebenfalls noch weit von praktischer Empfehlbarkeit an den Landwirt ist die Verwendung von Mikroorganismen gegen Unkräuter. Aus langjähriger Expertise heraus, gibt Greaves einen detaillierten Abriss der Prinzipien, der ausprobierten und denkbaren Strategien und der Erfahrungstatsachen nach 20jährigen Versuchen. Kritisch weist er auf die Notwendigkeit hin, teure Forschungsressourcen bei dieser hochriskanten Forschung auf praktisch bedeutsame Unkräuter zu konzentrieren. Je näher die Verwirklichung solcher Problemlösungsvorschläge kommt, um so schwieriger stellt sich die Frage der Registrierung solcher „biologischer Waffen“ gegen Unkräuter. Im Abschlußkapitel geht Plimmer auf die komplizierten Aspekte der Registrierung alternativer Pflanzenschutzmaßnahmen ein. Diese 20 Seiten sollten Pflichtlektüre für alle sein, die mit dem gesetzlich erlaubten Pflanzenschutz zu tun haben. Aber auch Kritiker des Pflanzenschutzes können hieraus lernen, welches Sicherheitsdenken der Behörden ein heutiges Pflanzenschutzmittel passiert haben muß.

Zusammenfassend bleibt zu sagen, daß Copping's Buch inhaltsreiche Informationen für Chemiker, Biologen, Agronomen und Behördenfachleute, aber auch ökologisch interessierten Laien bringt. In der Zeit der teilweise überzogenen Erwartungen aus der Beschäftigung mit der Natur, wie sie auch den Hintergrund der Biodiversitätskonvention darstellen, ist dieses Buch eine wertvolle sachliche Bewertungshilfe für die praxisnahe Erforschung der Natur zum Nutzen des Pflanzenschutzes.

Klaus Naumann  
Leverkusen

**Catalytic RNA.** (Nucleic Acids and Molecular Biology, Vol. 10). Herausgegeben von F. Eckstein und D. M. J. Lilley. Springer Verlag, Heidelberg, 1996. 417 S., geb. 248.00 DM.— ISBN 3-540-60795-1

Kaum ein Wissenschaftsgebiet hat in den letzten Jahren eine ähnlich explosive Entwicklung genommen wie die Chemie und Biochemie der Ribonucleinsäuren. Während bis Anfang der 80er Jahre lediglich Proteine als Biopolymere mit katalytischen Eigenschaften betrachtet wurden, initiierte die Erstbeschreibung katalytischer RNAs vielfältige Forschungen, die sowohl zur Identifizierung verschiedener katalytischer RNA-Motive in Organismen als auch zur Entwicklung kombinatorischer Strategien zur gezielten Evolution artifizieller Katalysatoren geführt haben. Die Thematik ermöglicht das Studium des Phänomens der biochemischen Katalyse an einem neuen System, erlaubt Spekulationen über den Ursprung des Lebens in einer präbiotischen „RNA-Welt“ und besitzt hochrelevante praktische Anwendungsmöglichkeiten.

Das Buch „Catalytic RNA“ ist der zehnte Band der Reihe „Nucleic Acids and Molecular Biology“, und mehr als 50 namhafte Autoren geben einen umfassenden Überblick über den Stand der Forschung. Die ersten drei Kapitel beschäftigen sich mit dem System, daß historisch den Ausgangspunkt des Forschungsgebietes bildete: den selbstspleißenden Introns der Gruppe I. Zunächst wird in didaktisch hervorragender Weise Struktur und Mechanismus dieser Ribozyme diskutiert. Betrachtungen zur Substraterkennung, zu unterschiedlichen katalytischen Strategien sowie eine vergleichende mechanistische Analyse geben dem Leser einen fundierten und gutverständlichen Einstieg. Es folgt eine Beschreibung der Dynamik der Gruppe I-Ribozyme, untersucht durch Fluoreszenzspektroskopie, sowie eine anschauliche Zusammenstellung struktureller Daten und Modelle, anhand derer die Interaktionen mit den verschiedenen Substraten diskutiert werden.

Fünf eigenständige Artikel über die Wechselwirkungen von Aminoglycosid-Antibiotika mit verschiedenen RNAs, über die katalytisch sehr vielfältigen Gruppe II-Introns, die aus RNA- und Proteinuntereinheiten aufgebaute Ribonuclease P sowie über das Hairpin-Ribozym und circuläre RNAs schließen sich an. Der größte Teil des Buches wird von dem gegenwärtig am besten verstandenen System, dem Hammerhead-Ribozym eingenommen. Die ausführliche Diskussion von Kristallstrukturdaten wird ergänzt

durch den Vergleich mit in Lösung erhaltenen Strukturdaten. Die Aufklärung mechanistischer Details mittels chemischer Modifizierungsstudien wird in mehreren Beiträgen abgehandelt. Zusätzlich zu den grundlagenwissenschaftlichen Aspekten von Struktur und Mechanismus dieses Systems wird vor allem die Anwendung solcher Moleküle zur gezielten Beeinflussung der Genexpression untersucht. Verschiedene Strategien zur Einbringung von Ribozymen in Zellen und Organismen werden ebenso behandelt wie Ansätze zur Inhibition der HIV-Replikation durch Ribozyme. Ribozyme und Antisense-RNA in Pilzen werden diskutiert, und der Band endet mit zwei Beiträgen über die *in vitro*-Selektion künstlicher Ribozyme. Die beiden unterschiedlichen Herangehensweisen, nämlich die direkte Selektion und die Selektion gegen Übergangszustandsanaloga werden diskutiert. Gerade diese jungen Entwicklungsrichtungen sind für den Chemiker von besonderem Interesse, da sie die gezielte Entwicklung von Katalysatoren ermöglichen.

Den Herausgebern ist es gelungen, ein homogenes Werk von außerordentlicher Qualität zusammenzustellen. Die meisten Kapitel sind didaktisch sehr gut als ausführlich diskutierende Übersichtsartikel geschrieben, die sowohl dem Einsteiger als auch dem Experten eine wertvolle Lektüre sind. Das Verständnis struktureller Zusammenhänge wird durch die hohe Qualität der zum Teil farbigen Abbildungen gut unterstützt. Der hohe Standard dieses Werkes spiegelt sich auch in der Auswahl und Aktualität der Zitate wider. Einige unvermeidbare Dopplungen und Überschneidungen sind in dem umfangreichen Hammerhead-Teil anzumerken, diese machen es jedoch leicht, die Kapitel unabhängig voneinander zu verstehen.

Die Herausgabe eines Übersichtswerkes in einem explodierenden Fachgebiet ist zwangsläufig eine Momentaufnahme, und die kurze Zeit seit Redaktionsschluß hat dem gezeichneten Bild bereits wieder neue, interessante Facetten hinzugefügt. Das vorliegende Werk ist sowohl für den Einstieg als auch für ein tiefes, durchdringendes Verständnis des Fachgebietes sehr geeignet. „Catalytic RNA“ ist in höchstem Maße empfehlenswert und sollte in keiner biochemischen Bibliothek fehlen. Auch Bioorganikern und Kollegen in den Grenzgebieten zwischen Chemie und Biowissenschaften ist die Lektüre wärmstens zu empfehlen.

Andres Jäschke

Institut für Biochemie  
der Freien Universität Berlin