

**„Die Zelle als chemische Fabrik“**  
**Zellen als Produzenten zur industriellen  
Gewinnung von pharmazeutischen Wirkstoffen**

**Professor Dr. Eberhard Ehlers  
Hofheim/D  
Goethe-Universität Frankfurt am Main**

**GDCh-Wissenschaftsforum Chemie 2011  
Bremen, 6. September 2011**

---

# Gliederung

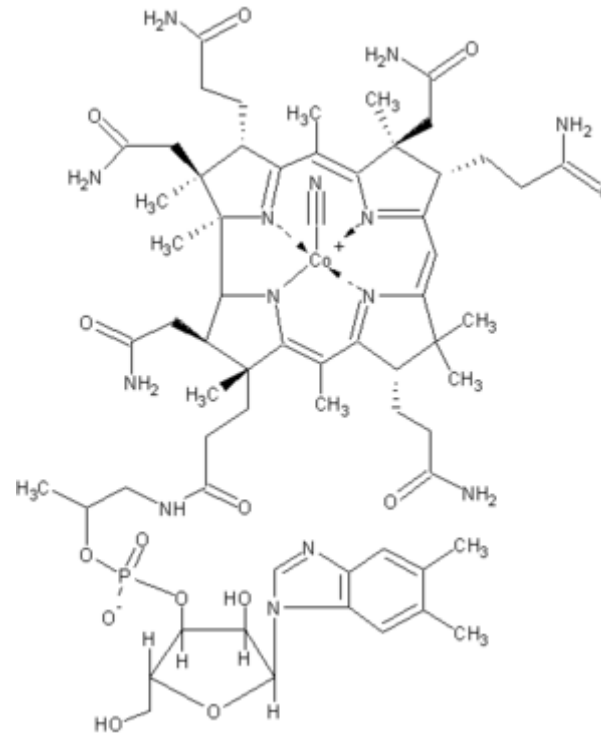
---

- **Einleitung**
  - **Die Zelle als „chemische Fabrik“**
  - **Wirkstoffe aus Pflanzen**
  - **Wirkstoffe aus Pilzen**
  - **Wirkstoffe aus tierischen Zellen**
-

# Vitamin B12

## Juwel eines Wirkstoffmoleküls

---

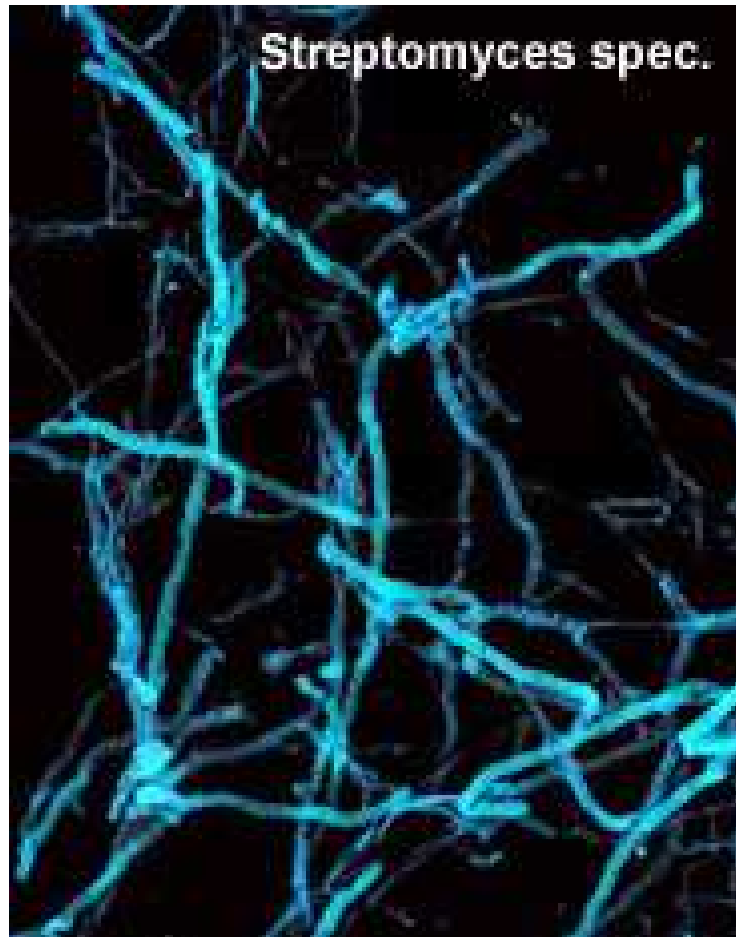


**Dorothy Mary Hodgkin – Nobelpreis 1964**

---

## Herstellung von Cyanocobalamin

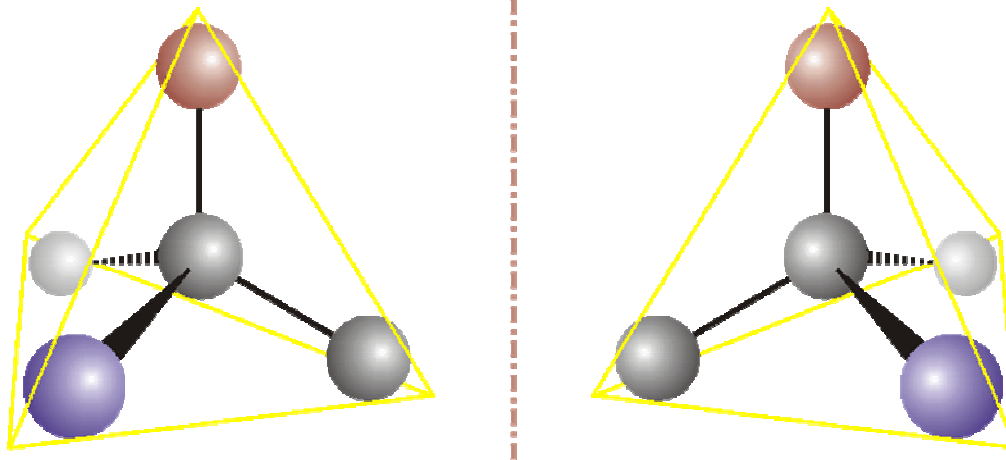
---



**Cyanocobalamin** (Vitamin B12) wird im Verdauungstrakt pflanzenfressender Tiere (Darmflora) oder im Erdboden durch Bodenbakterien synthetisiert. B12 findet sich *nicht* im oberirdischen Teil von Nahrungspflanzen. Der Mensch deckt seinen Vitamin B12-Bedarf durch „tierische“ Lebensmittel.

**Industriell wird das Vitamin aus mikrobiologischen Kulturen von Actinomyceten oder Streptomyceten gewonnen.**

## Chiralität (Händigkeit)

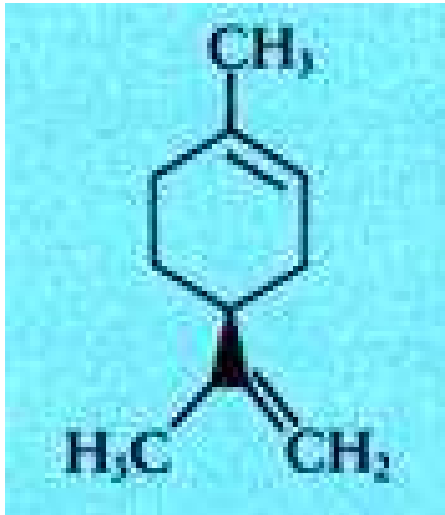


Zwei Raumstrukturen (Stereoisomere), die sich wie Bild zu Spiegelbild verhalten, nennt man **Enantiomere** (oder chirale Moleküle).

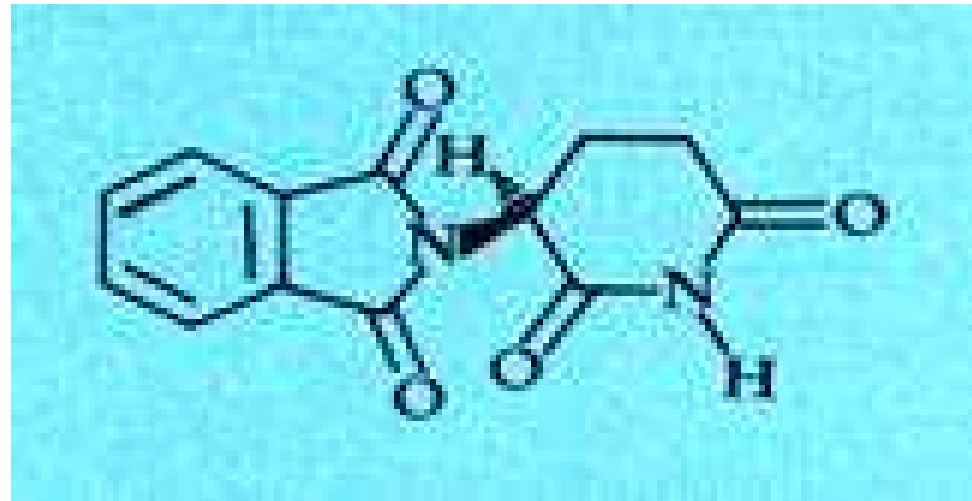
Enantiomere (optische Antipoden) zeigen gleiche Reaktivitäten gegenüber achiralen Partnern, reagieren aber **unterschiedlich** mit chiralen Reagenzien oder **in chiraler Umgebung**.

## Wirkung optischer Antipoden

---



**Geruch: Limonen**  
S-Form: Zitronen  
R-Form: Orangen

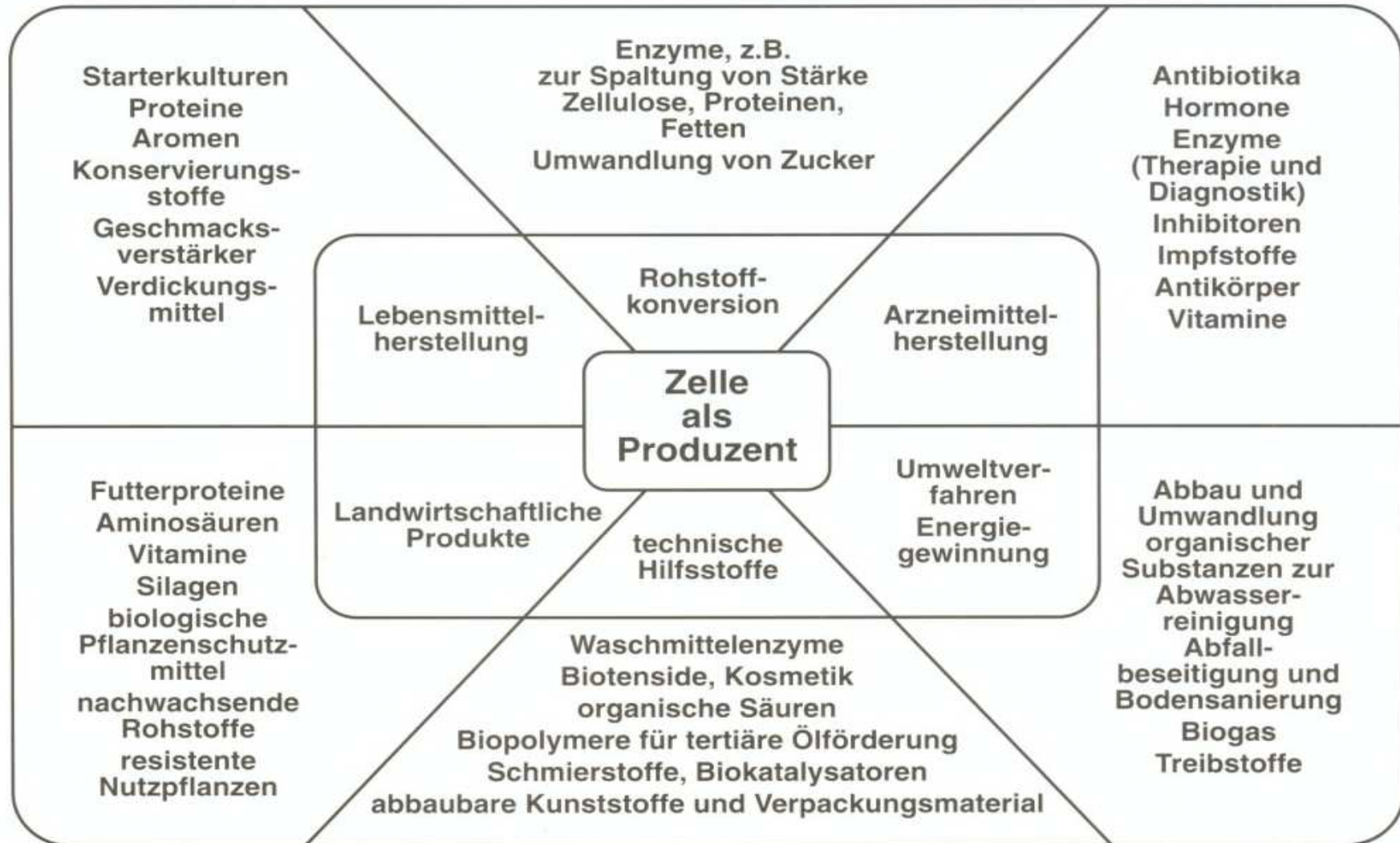


**Wirkung: Thalidomid (Contergan®)**  
S-Form: sedativ  
R-Form: teratogen

**Geschmack: S-Aminosäure bitter, R-Aminosäure süß**

---

# Die Zelle als „chemische Fabrik“



# Arzneipflanzen



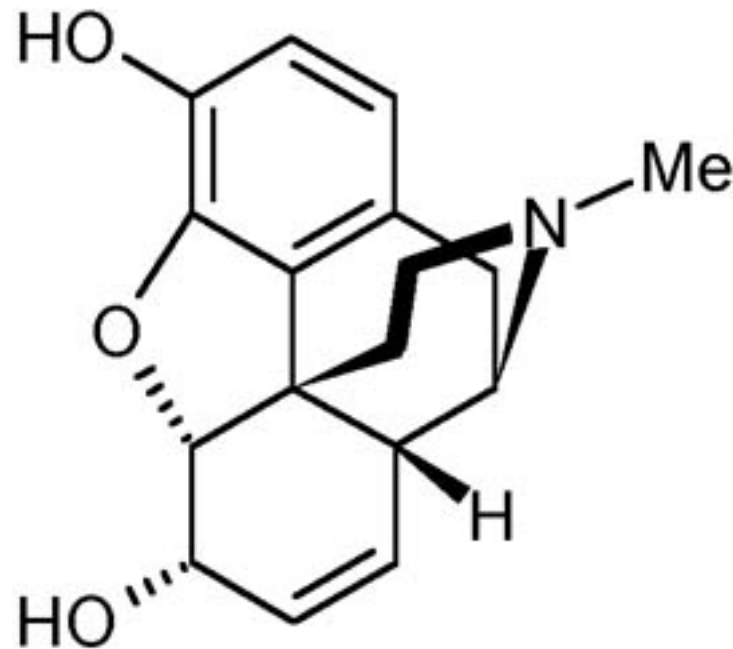
## Hildegard von Bingen (1098-1179)

- **„Naturkunde“** beschreibt das „Wirken“ von über 500 Tieren und **Pflanzen**
- **„Causae et Curae“** berichtet über die Ursachen und die Behandlung von Krankheiten





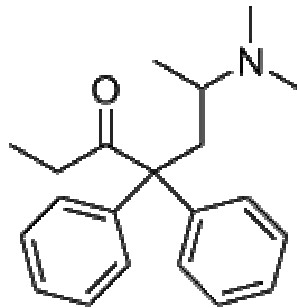
## Wirkstoffe aus Pflanzen



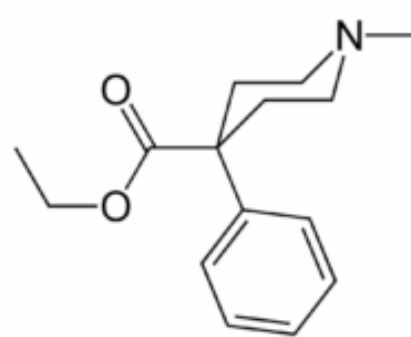
**Morphin** das Hauptalkaloid des Opiums – aus dem Milchsaft des **Schlafmohns** gewonnen - ist eines der stärksten Schmerzmittel und Leitsubstanz für die Entwicklung neuer **Analgetika**.

# Das Schaumann-Prinzip

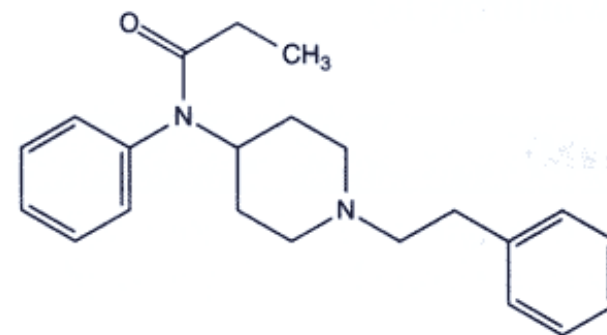
---



**Methadon**

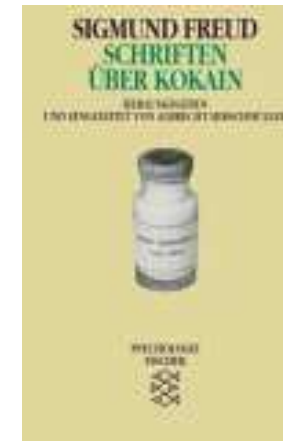
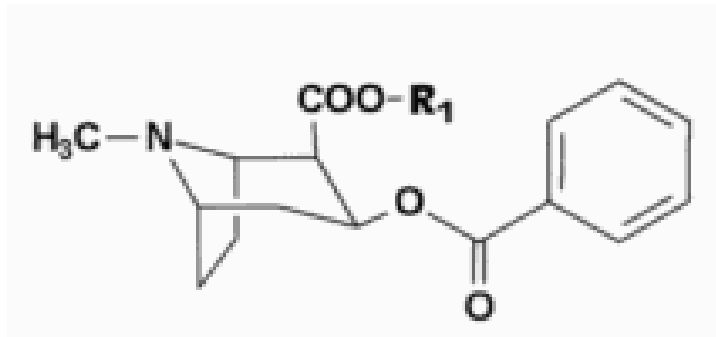


**Pethidin**



**Fentanyl**

## Wirkstoffe aus Pflanzen

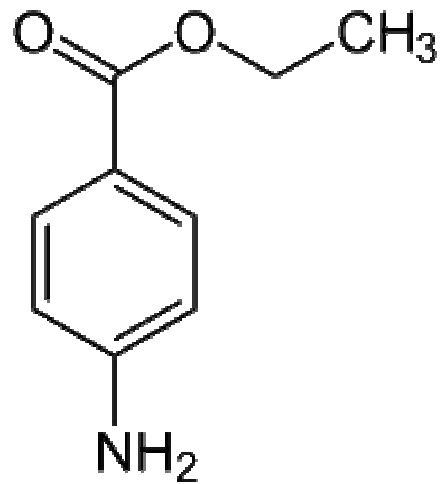


**Cocain** („Koks“ – „Schnee“) - aus den Blättern des **Coca-Strauches** isoliert - vertreibt Hunger und erzeugt euphorische Gefühle. Nach Cannabis liegt der Cocain-Konsum derzeit auf Platz 2 in Europa. **Cocain ist leicht zu synthetisieren.**

Physiologisch wirkt Cocain (**Methylbenzoylecgonin**) vor allem auf die Nerven, betäubt die Ganglien und macht sie unempfindlich gegenüber Reizen. Einsatz in der Medizin zur **Lokalanästhesie!**

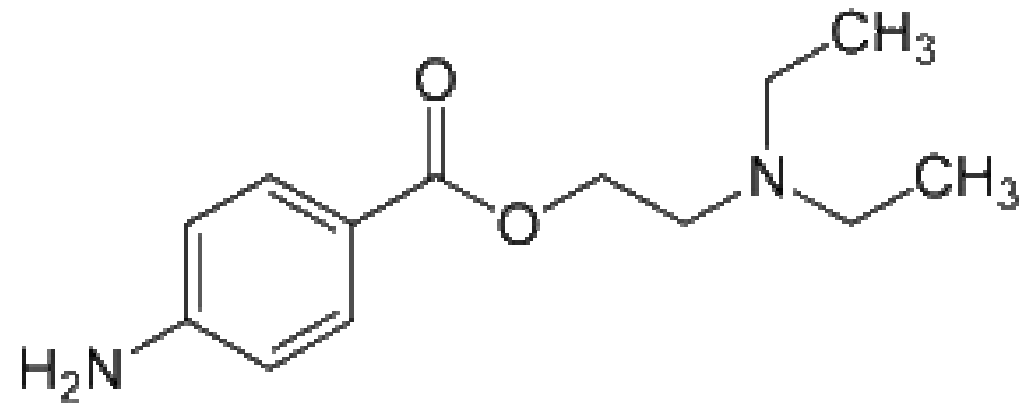
# Synthetische Lokalanästhetika

---



**Benzocain**

**Aromatischer Rest**  
**(lipophiler Rest)**

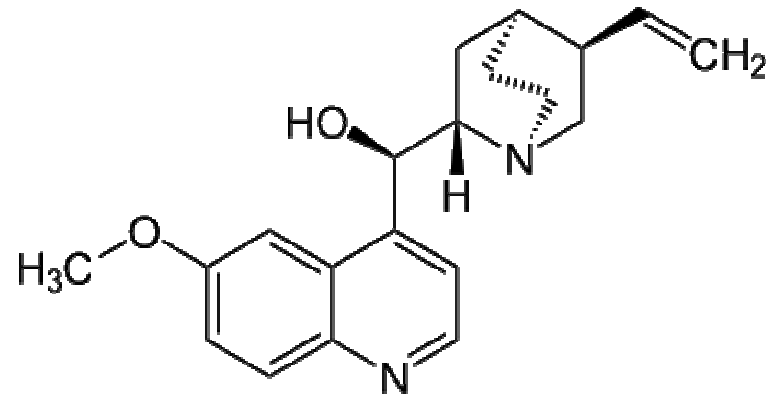


**Procain**

**Zwischenkette**      **Aminogruppe**  
**(hydrophiler Rest)**

## Wirkstoffe aus Pflanzen

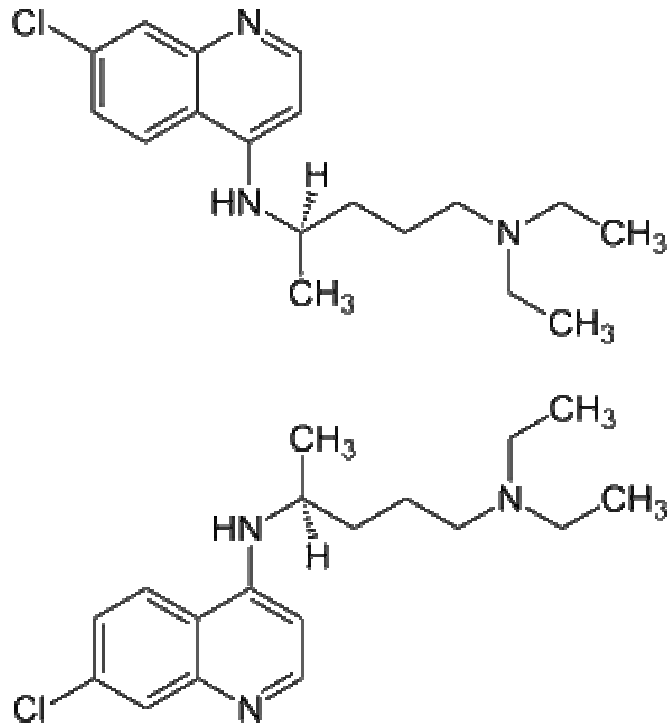
---



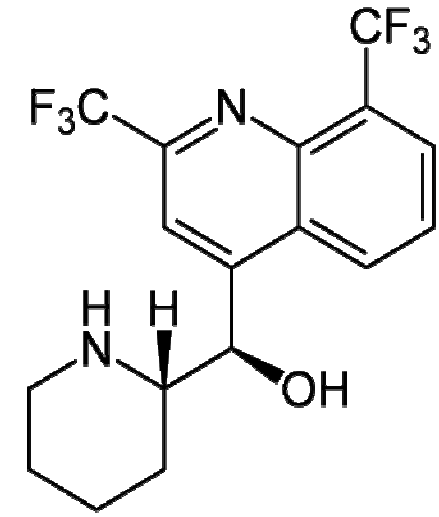
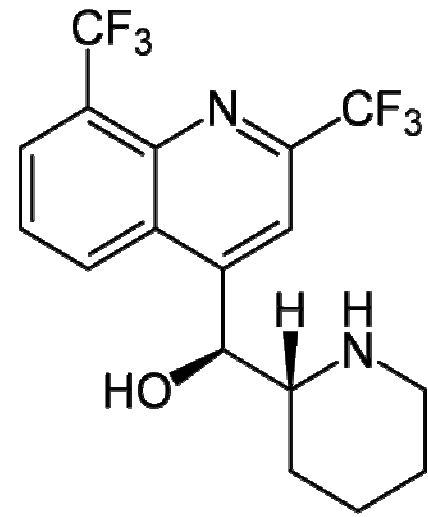
**China-Alkaloide** werden aus der Rinde subtropischer Bäume der Gattungen *Cinchona* und *Remijia* isoliert. Das wichtigste Alkaloid ist **Chinin**, ein immer noch bedeutsames Chemotherapeutikum gegen **Malaria**.

---

# Antimalariamittel



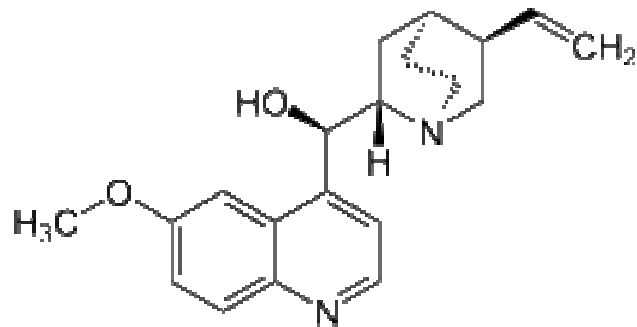
**Chloroquin**



**Mefloquin**

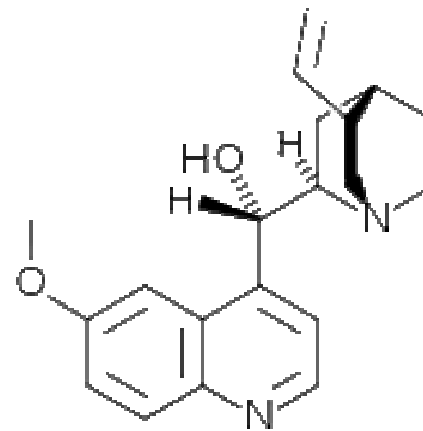
## Chinalkaloide - Diastereomerie

---



**Chinin**

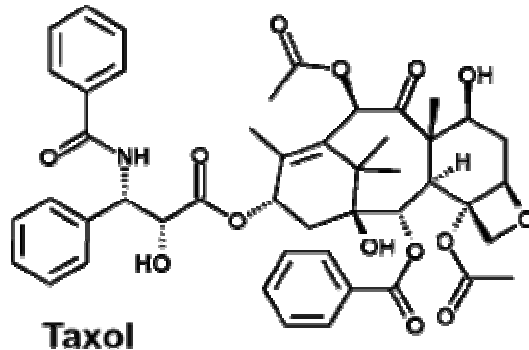
*Antimalariamittel*



**Chinidin**

*Antiarrythmikum*

## Wirkstoffe aus Pflanzen

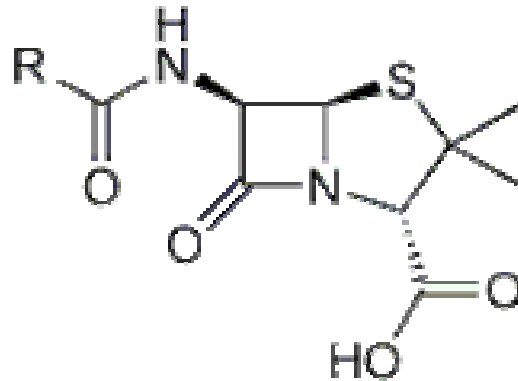


Diterpenoide **Taxane** sind Inhaltsstoffe der Pazifischen **Eibe**. Taxol kann aus der Rinde von *Taxus brevifolia* isoliert oder durch Partialsynthese aus den in den Nadeln von *Taxus bacchata* enthaltenen **Baccatin III** gewonnen werden.

**Taxol** (Paclitaxel) oder **Docetaxel** (Taxotere®) werden als Zytostatika zur Behandlung fortgeschrittener (metastasierender) Mamma- und Ovarialkarzinome eingesetzt. [CHIUZ, 2011, 45, 32-46]



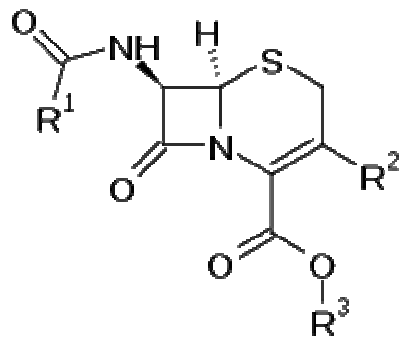
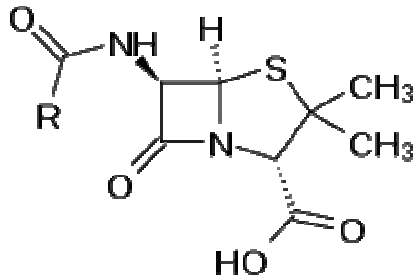
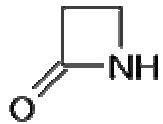
## Wirkstoffe aus Mikroorganismen



***Penicillium chrysogenum*** ist ein wichtiger Antibiotika-Produzent. 1928 wurde das erste medizinisch nutzbare Antibiotikum „**Penicillin**“ von **Alexander Fleming** aus diesem Schimmelpilz isoliert.

**Antibiotika** sind niedermolekulare Stoffwechselprodukte (**Sekundärmetabolite**) von Pilzen (oder Bakterien), die das Wachstum anderer Mikroorganismen hemmen (bakteriostatische Wirkung) oder diese abtöten (bakterizide Wirkung).

## β-Lactam-Antibiotika



Zu den β-Lactam-Antibiotika zählen:

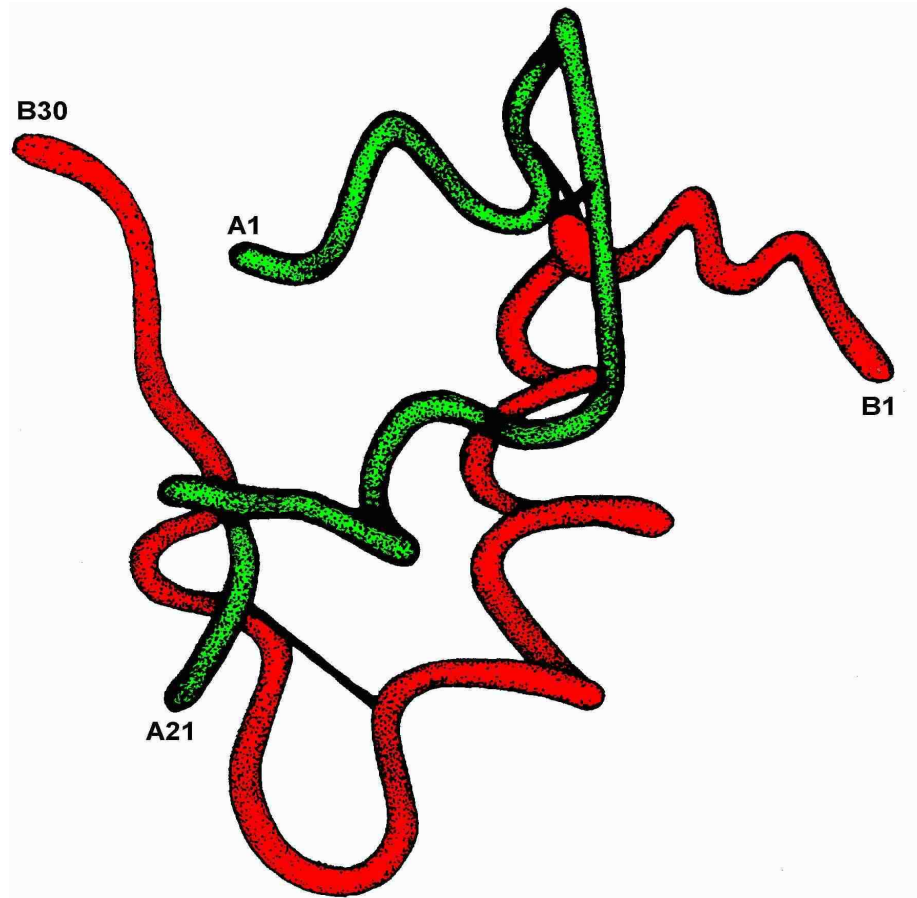
- ◆ **Penicilline**
- ◆ **Cephalosporine**

Beide Substanzklassen werden von Mikroorganismen (Bakterien, Pilzen) gebildet

- Penicillin G (R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-)
- Cephalosporin C (R<sup>1</sup>= Aminoadipyl-Rest, R<sup>2</sup> = -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = H

und semisynthetisch abgewandelt.

## Wirkstoffe aus tierischen Zellen: Insulin



### Humaninsulin

Proteohormon aus dem Pankreas

51 Aminosäuren

**A-Kette:**

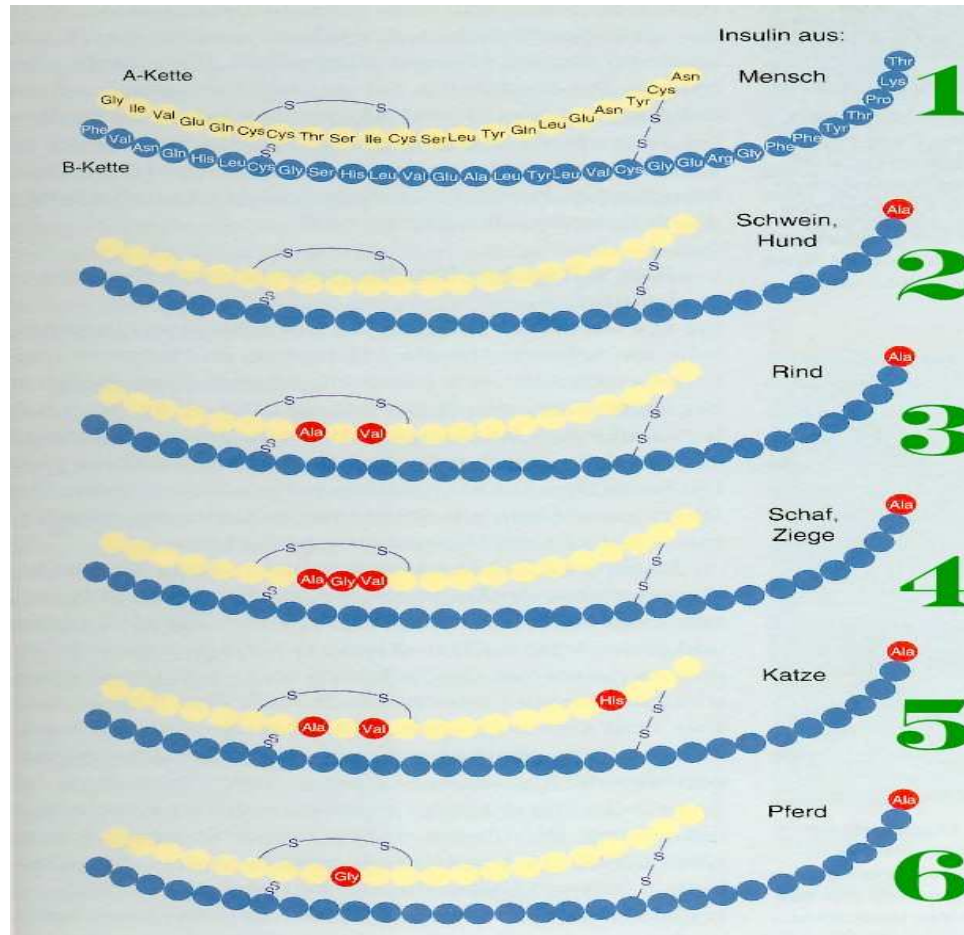
21 Aminosäuren

**B-Kette**

30 Aminosäuren

**3 Disulfidbrücken**

# Wirkstoffe aus tierischen Zellen: Insulin



**1: Humaninsulin**

**2: Schwein, Hund**

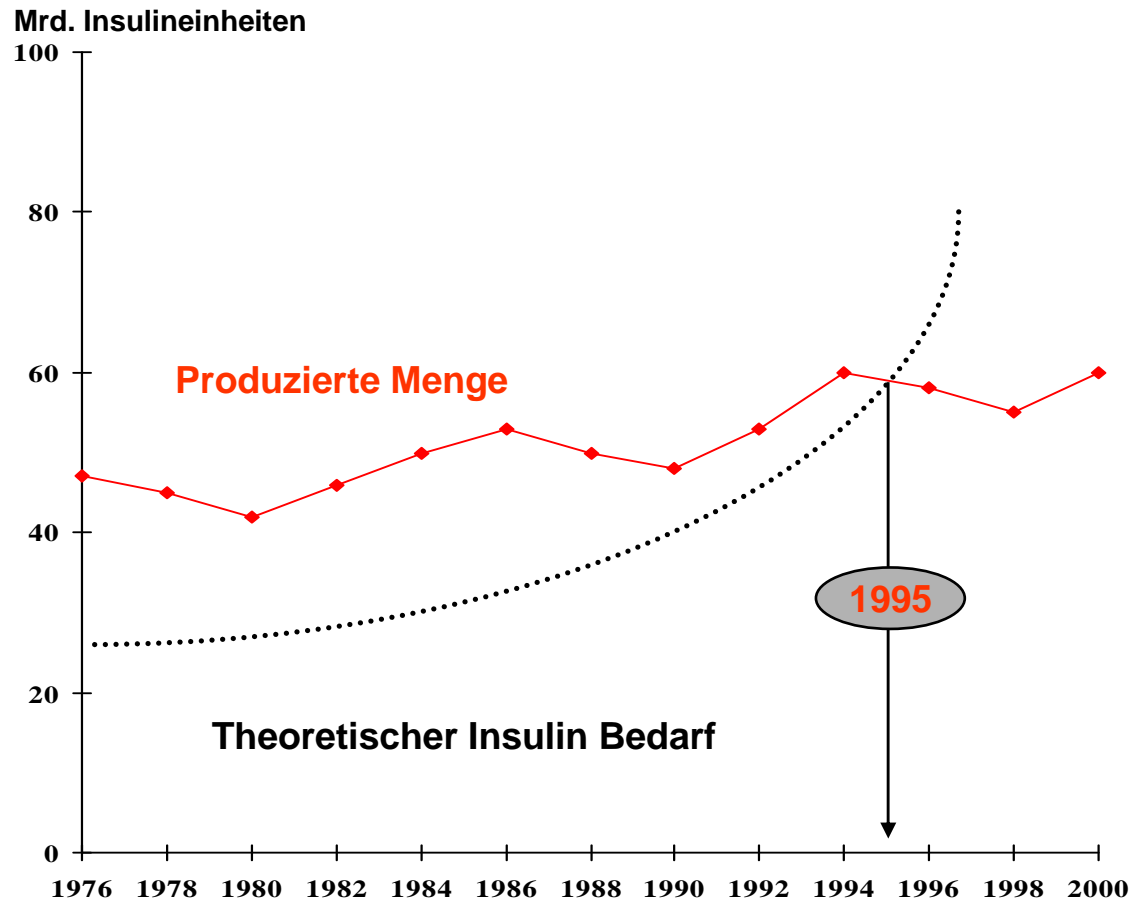
**3: Rind**

**4: Schaf, Ziege**

**5: Katze**

**6: Pferd**

## Insulin: Bedarfsentwicklung (Quelle: NIH)



Etwa **6%** der Weltbevölkerung sind Diabetiker. Ein gesunder Mensch produziert etwa **2 mg** Insulin pro Tag.

Ein Typ I-Diabetiker benötigt **1,5 mg** Insulin pro Tag. Eine Schweinepankreasdrüse liefert den Bedarf für **10 Tage**.

# Schlussbemerkung

---

**Biotechnologische Prozesse nutzen „Zellen als chemische Fabriken“!**

**Solche Prozesse sind äußerst effizient, nachhaltig und Innovativ!**

**Gentechnische Prozesse sind biotechnologische Verfahren, in deren Ablauf DNA isoliert, verändert und danach in eine Zelle wieder reintegriert wird. Die Gentechnik erweitert die Chancen und die Möglichkeiten der Biotechnik und eröffnet neue Wege für die Herstellung von Produkten (Wirkstoffen),**

**Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!**