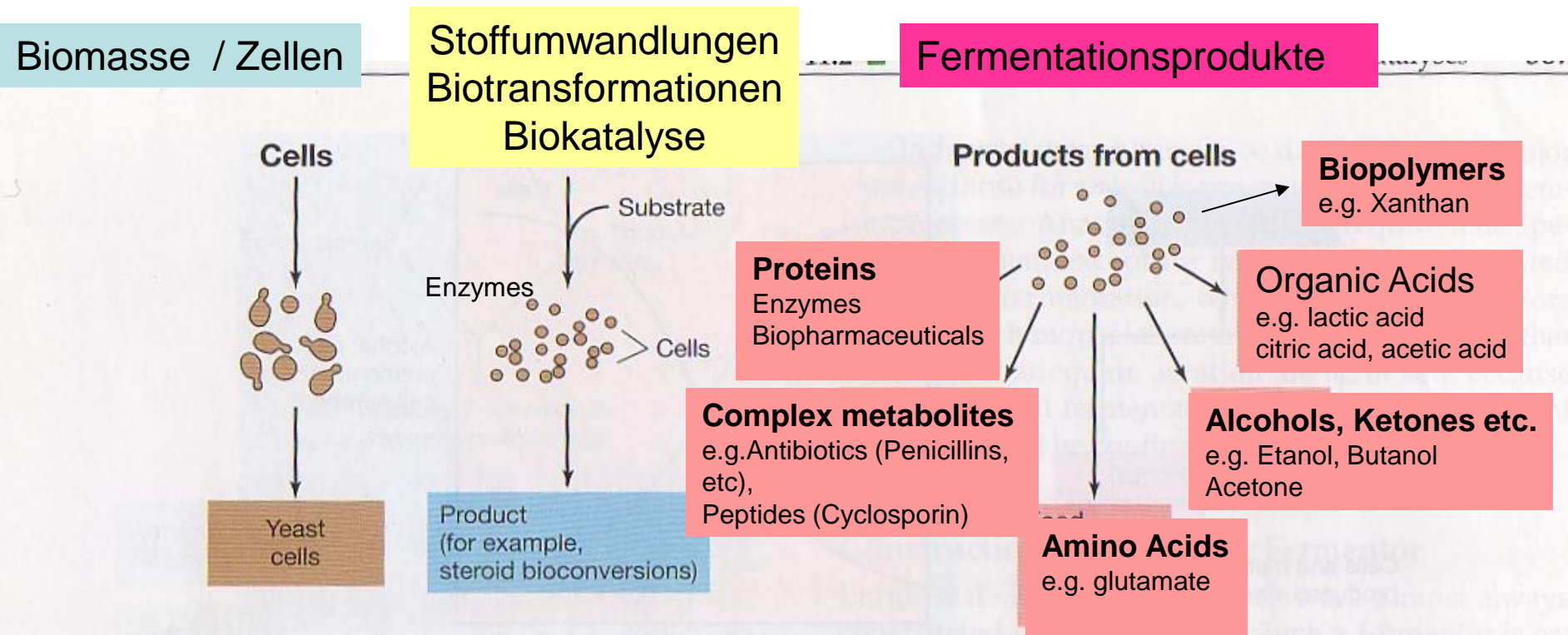


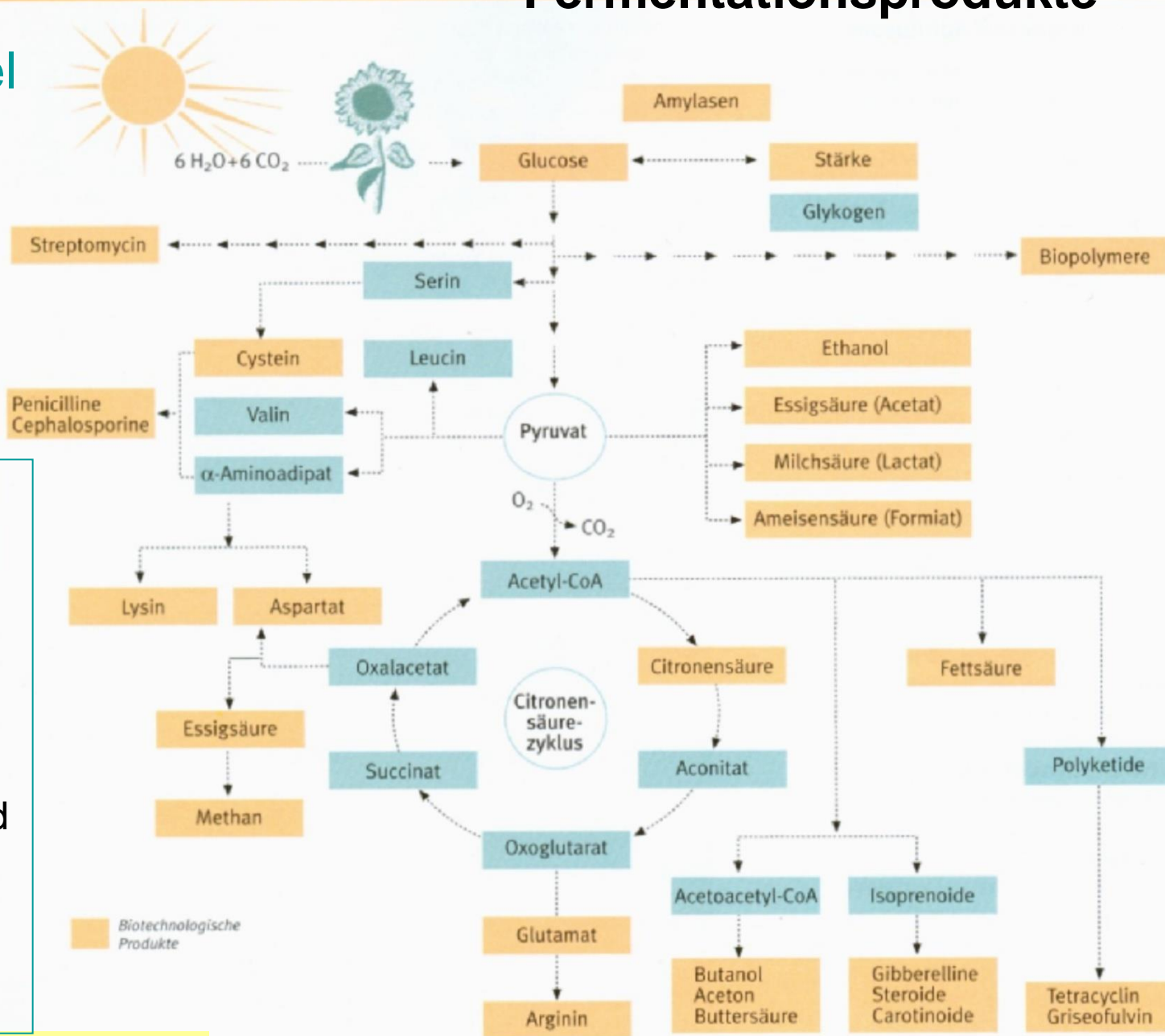
# Produktgruppen in der Biotechnologie



**FIGURE 11.1** Products of industrial microbiology/biocatalysis. The products may be the cells themselves or products made from cells. In the case of bioconversion, cells are used to chemically convert a specific substance from one form to another.

# Fermentationsprodukte

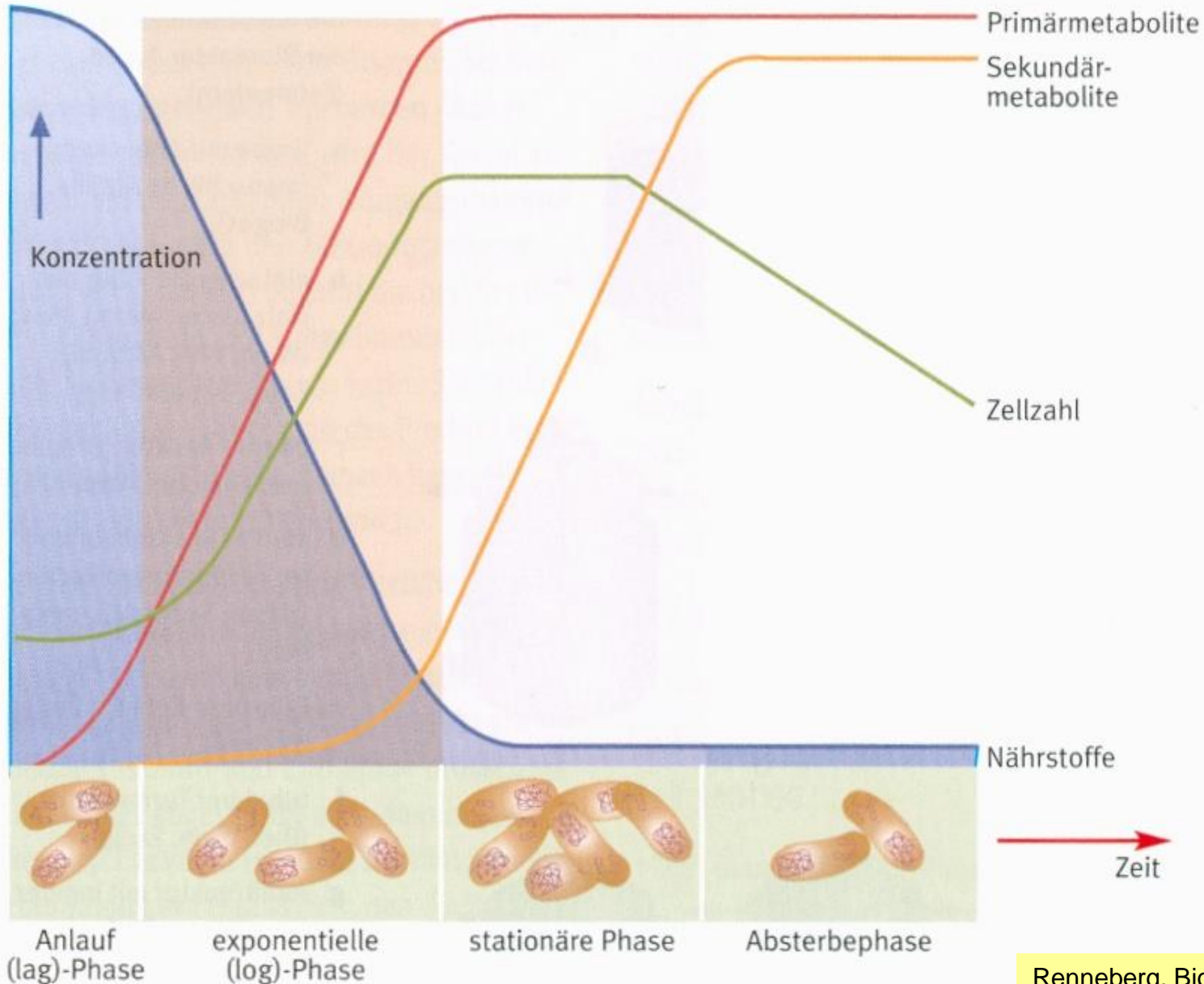
Stoffwechsel  
↓  
Produkte



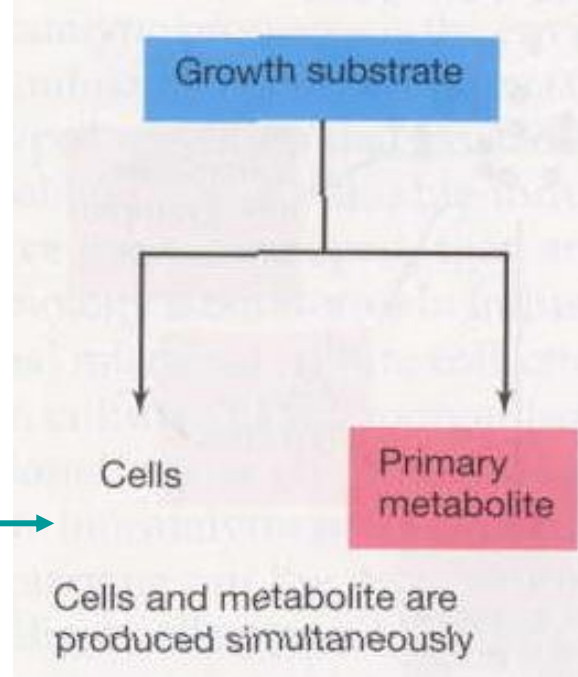
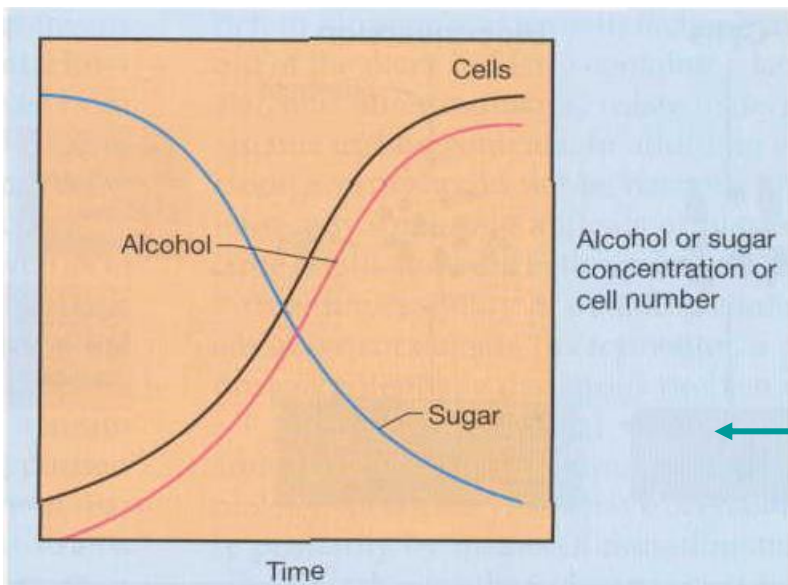
Es werden einfache Substrate eingesetzt, diese werden durch Stoffwechsel verarbeitet und daraus Produkte aufgebaut

Primärmetabolite

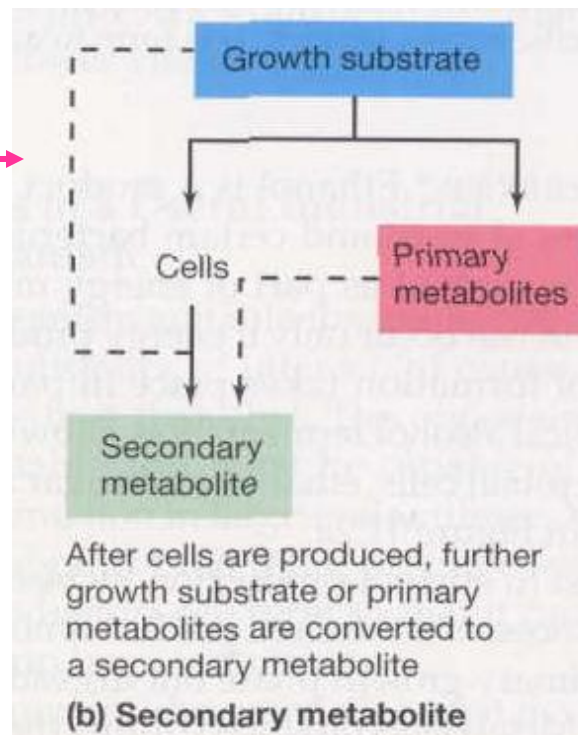
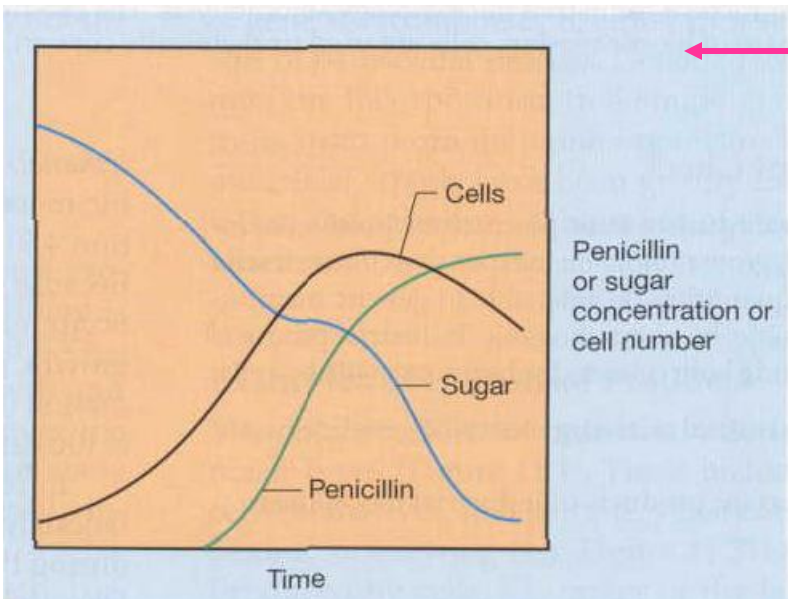
Sekundärmetabolite



# Primärmetabolite



# Sekundärmetabolite



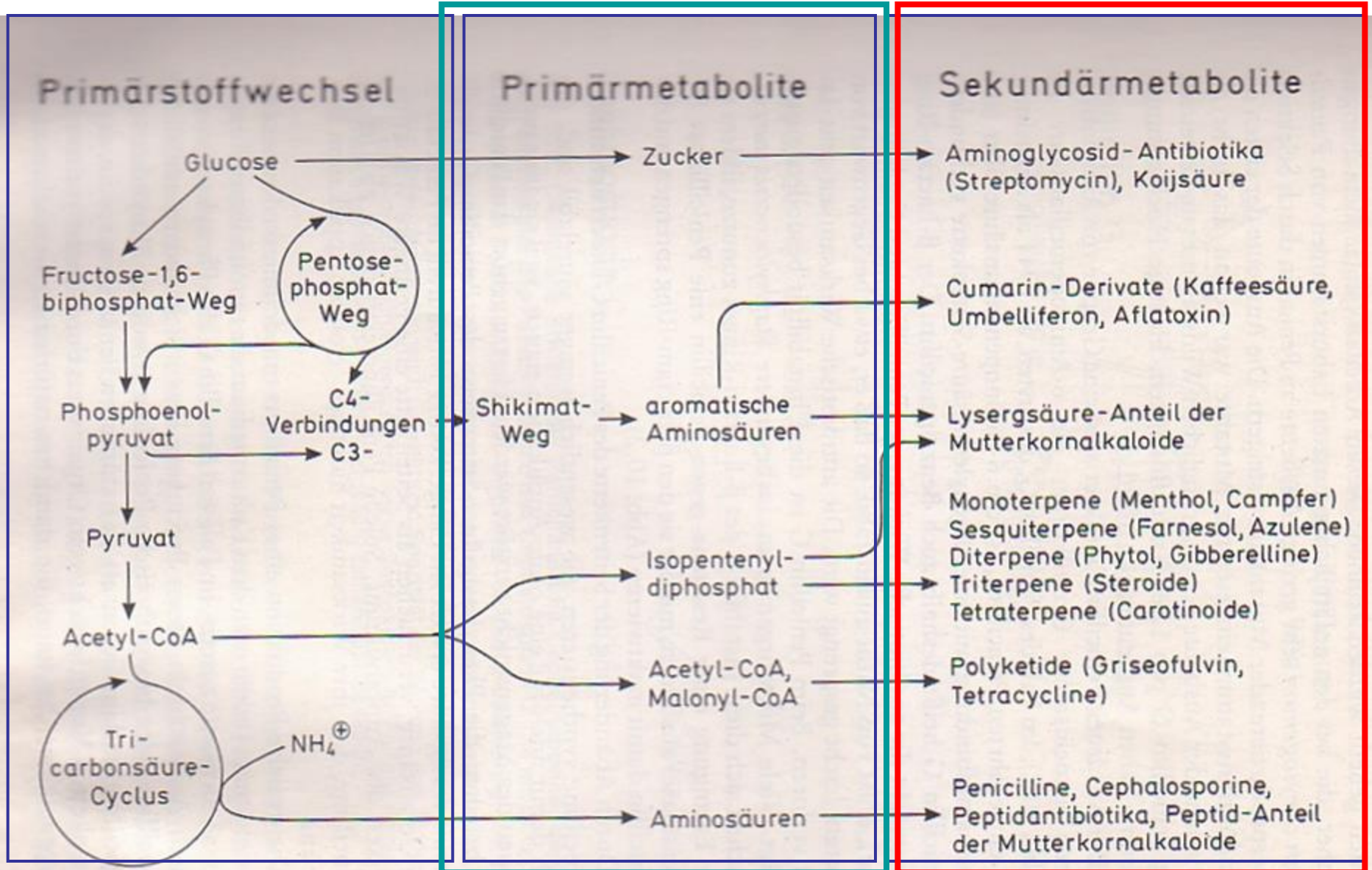


Abb. 10.1. Beziehungen zwischen dem Primärstoffwechsel und einigen wichtigen Gruppen von Sekundärmetaboliten (nach Fritsche 1978, erweitert).

# Hefe

→ vielfältige Nutzung

Biomasse → Futter  
Backhefe

Zellinhaltsstoffe

Enzyme

Ethanol

TABLE 11.6

## Industrial uses of yeast and yeast products<sup>a</sup>

### Production of yeast cells

Baker's yeast, for bread making  
Dried food yeast, for food supplements  
Dried feed yeast, for animal feeds

### Yeast products

Yeast extract, for microbial culture media  
B vitamins, vitamin D  
Enzymes for food industry: invertase, galactosidase  
Biochemicals for research: ATP, NAD<sup>+</sup>, RNA

### Fermentation products from yeast


Ethanol, for industrial alcohol and as a gasoline extender  
Glycerol

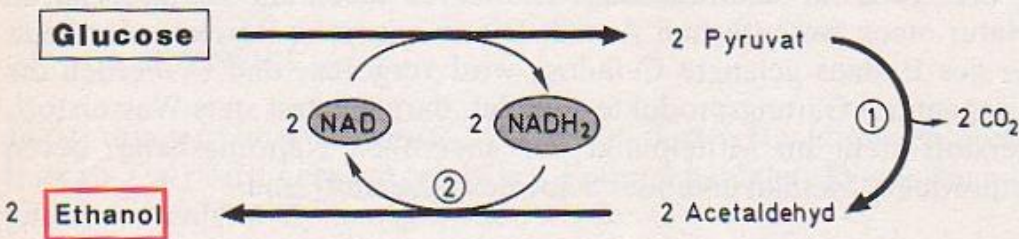
### Beverage alcohol

Beer, Wine

### Distilled beverages

Whiskey, Brandy, Vodka, Rum

<sup>a</sup>  box, The Products of Yeast Fermentation, Chapter 4.



Rekombinante Proteine

z.B. Insulin, Vaccine, ...

# Organische Säuren

**Tabelle 20.1.** Mikrobiell hergestellte organische Säuren (nach Schmid, 2002 und DECHEMA, 2004)

Produkt	Weltjahresproduktion (geschätzt in t)	Weltmarktpreis (in €/kg)	Anwendungen
Citronensäure	1 000 000	2,00	Lebensmittel, Waschmittel
Essigsäure	190 000	0,50	Lebensmittel, Reinigungsmittel, Streusalz
Milchsäure	150 000	1,80	Lebensmittel, Leder, Textil, Kunststoff
Gluconsäure	100 000	2,80	Lebensmittel, Textil, Metall, Bau
Ascorbinsäure (Vitamin C)	80 000	1,20	Lebensmittel, Pharma
Itaconsäure	15 000	3–10	Kunststoff, Papier, Klebstoff

# Organische Säuren

## Typische Primärmetabolite

### Essigsäure

*Acetobacter aceti*

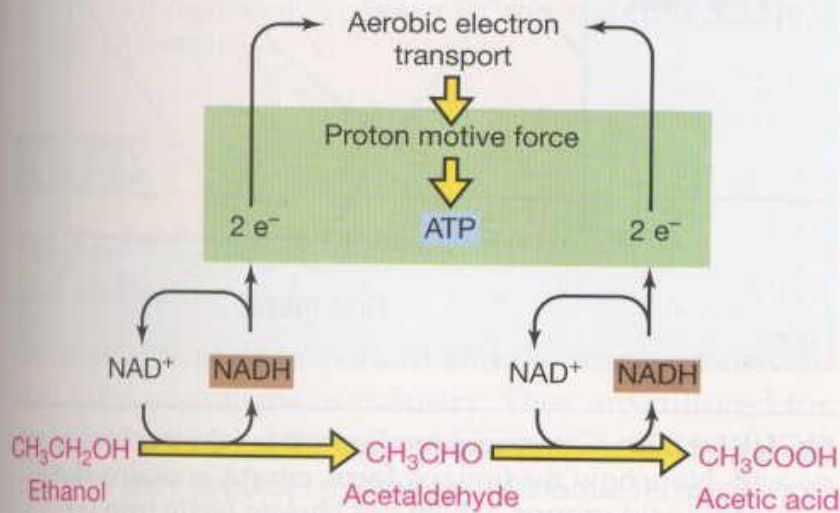
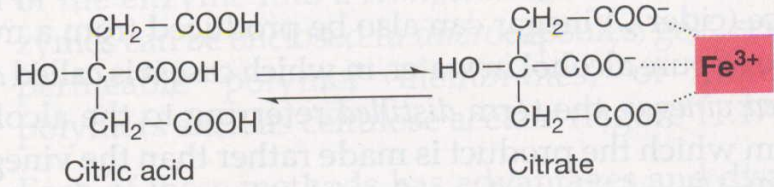


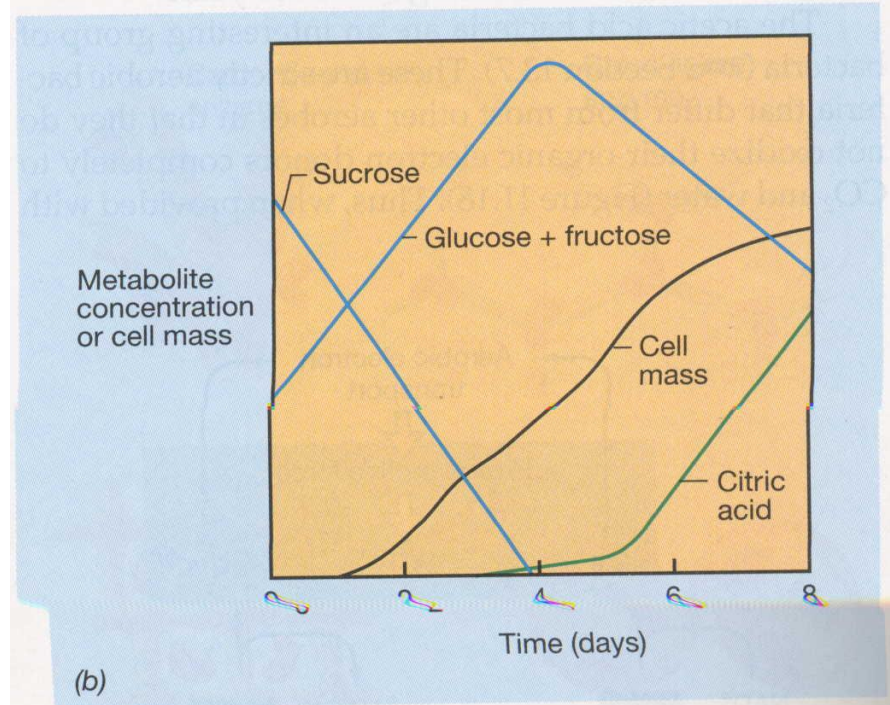
FIGURE 11.18 Oxidation of ethanol to acetic acid, the key process in the production of vinegar.



(a)

### Zitronensäure

*Aspergillus niger*



(b)

FIGURE 11.20 Citric acid fermentation. (a) Structure of citric acid. Note how the ionized form, citrate, contains three carboxylic acid groups, which can chelate ferric iron ( $\text{Fe}^{3+}$ ). (b) Kinetics of citric acid fermentation. Sucrose is degraded by the enzyme *sucrase* to yield glucose plus fructose. See text for further details.



# Aminosäuren

Typische Primärmetabolite

Aminosäure	Jahresproduktion (t)	Anwendung
L-Glutaminsäure	1 200 000	Geschmacksverstärker bei Lebensmitteln
L-Lysin	650 000	Futtermittelzusatz
L-Threonin	40 000	Futtermittelzusatz
L-Phenylalanin	15 000	Aspartam-Synthese
L-Tryptophan	1 500	Infusionslösungen
L-Asparaginsäure	15 000	Aspartam-Synthese

Methionin → chem. Synthese → D,L Racemat

Anthranikian,  
Angewandte Mikrobiologie  
Springer 2006

# Aminosäuren

Typische Primärmetabolite

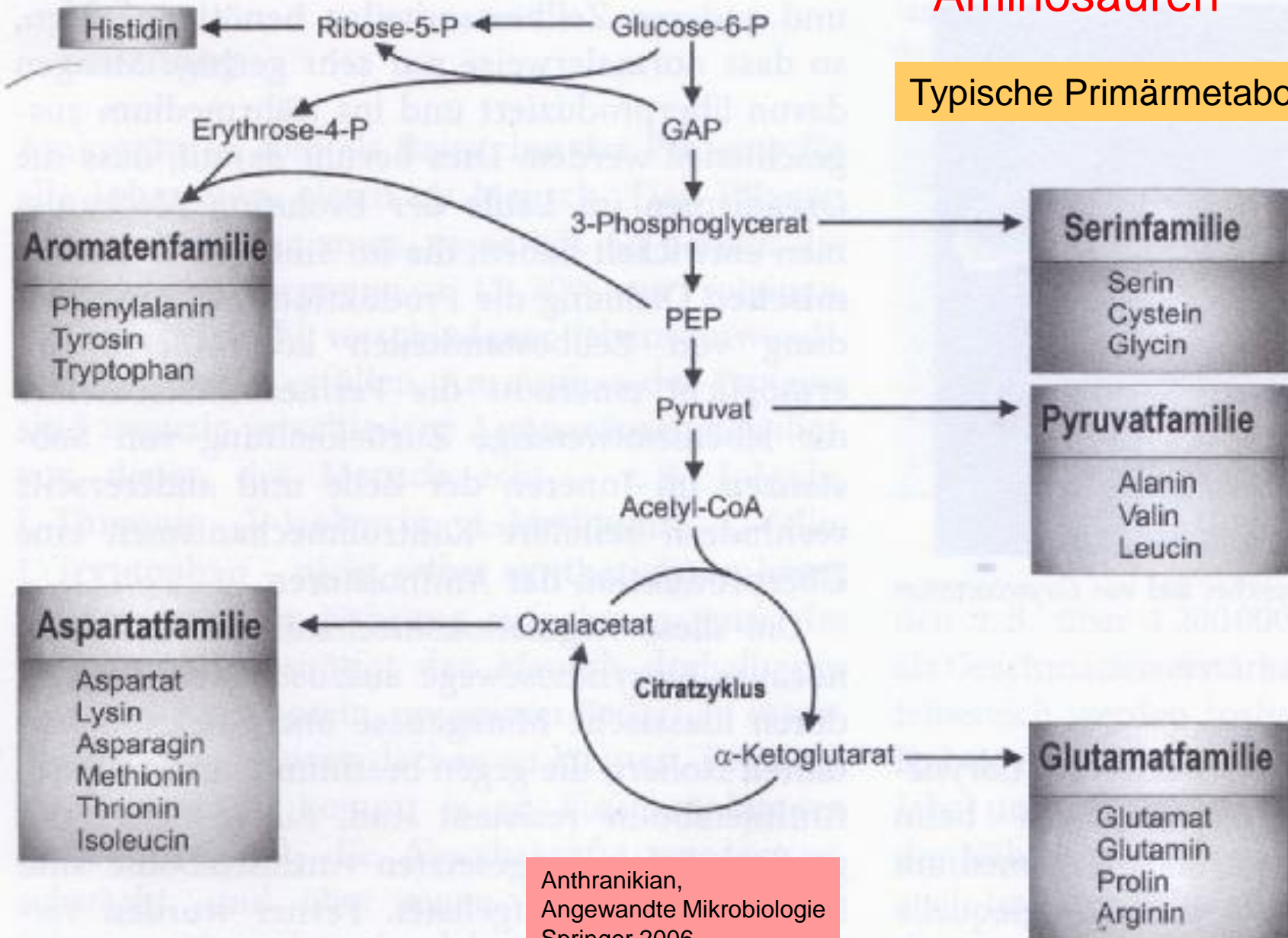
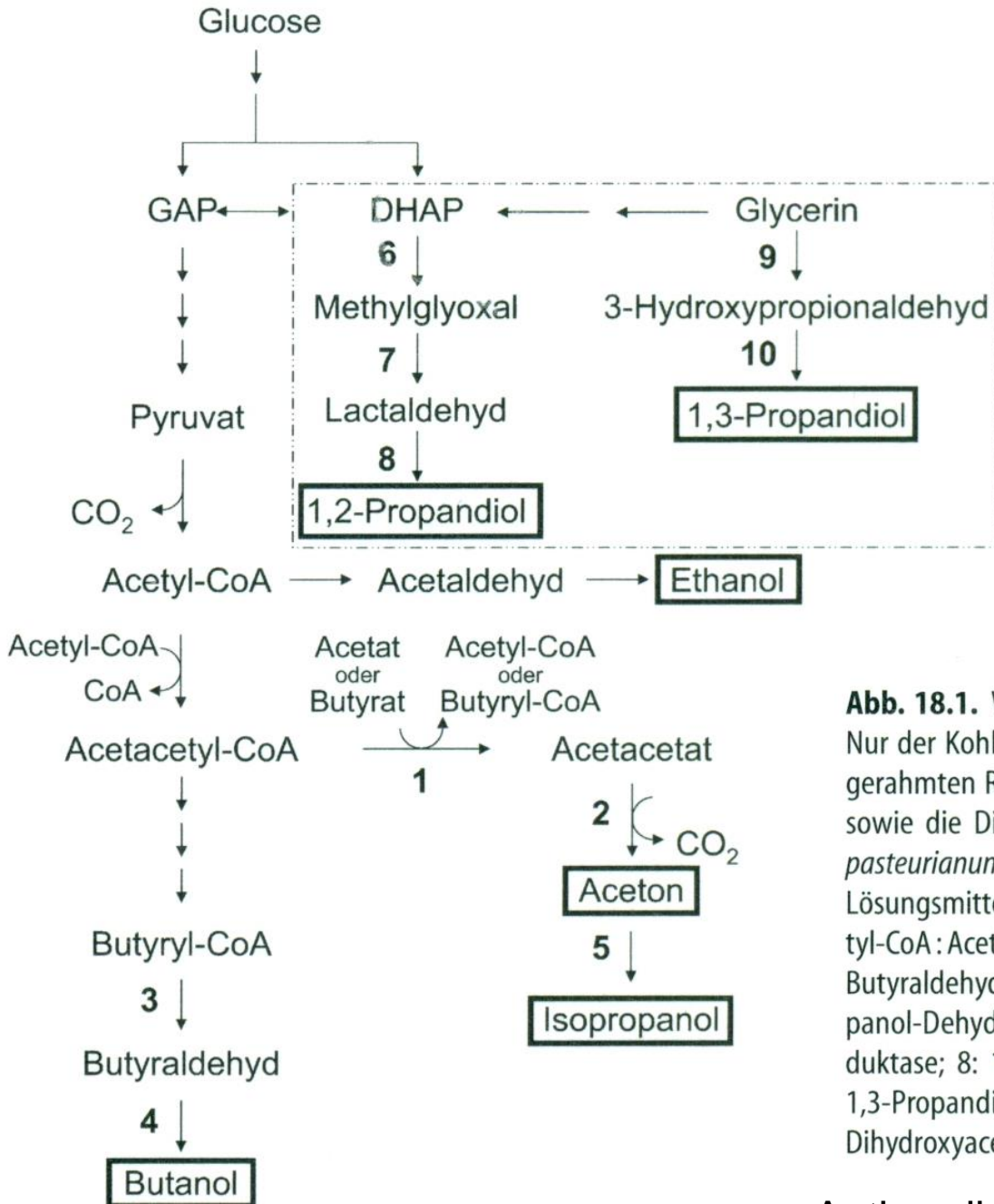


Abb. 16.2. Intermediate des Zentralstoffwechsels als Vorstufen für die Synthese der zwanzig biogenen Aminosäuren

# Alkohole Aceton

Typische Primärmetabolite



**Abb. 18.1.** Wege der Lösungsmittelbildung aus Glucose in Clostridien. Nur der Kohlenstofffluss ist gezeigt. Die mit einer gestrichelten Linie eingerahmten Reaktionen zeigen den Methylglyoxal-Bypass in *C. sphenoides* sowie die Disproportionierung von Glycerin durch *C. acetobutylicum*, *C. pasteurianum*, *C. butyricum* u.a. Clostridien-Spezies. Die verschiedenen Lösungsmittel als Endprodukte der Gärung sind eingerahmt. 1: Acetacetyl-CoA : Acetat/Butyrat : CoA-Transferase; 2: Acetacetat-Decarboxylase; 3: Butyraldehyd-Dehydrogenase; 4: Butanol-Dehydrogenase; 5: Isopropanol-Dehydrogenase; 6: Methylglyoxal-Synthase; 7: Methylglyoxal-Reduktase; 8: 1,2-Propandiol-Dehydrogenase; 9: Glycerin-Dehydratase; 10: 1,3-Propandiol-Oxidoreductase. GAP: Glycerinaldehyd-3-Phosphat; DHAP: Dihydroxyacetonphosphat

**Tabelle 24.1.** Chemische Klassen von Antibiotika (modifiziert nach Berdy, 1985 und Michal, 1999)

Chemische Klasse	Untergruppe (Auswahl)	Antibiotikum (Beispiele)	Produzierender Organismus (Beispiele)	Wirkort des Antibiotikums
1 Kohlenhydrat-Derivate	Aminoglykoside	Streptomycin	Bakterien, <i>Streptomyces griseus</i>	Bakterielle Proteinbiosynthese, inhibiert die Funktion der 30 S ribosomalen Untereinheit
2 Makrozyklische Lactone und Laktam-AB	Makrolide	Erythromycin	Bakterien, <i>Saccharopolyspora erythraea</i>	Bakterielle Proteinbiosynthese, inhibiert die Funktion der 50 S ribosomalen Untereinheit
3 Quinone und verwandte AB	linear kondensierte polyzyklische Verbindungen	Tetrazyklin	Bakterien, <i>Streptomyces aureofaciens</i>	Bakterielle Proteinbiosynthese*, inhibiert die Funktion der 70 S ribosomalen Untereinheit
4 Aminosäure- und Peptid-AB	β-Laktam AB	Penicillin	Pilze, <i>Penicillium chrysogenum</i> , <i>Emericella (Aspergillus) nidulans</i>	Biosynthese der bakteriellen Zellwand
		Cephalosporin	Bakterien, <i>Streptomyces clavuligerus</i> ; Pilze, <i>Acremonium chrysogenum</i> (syn. <i>Cephalosporium acremonium</i> )	
5 N-enthaltende heterozyklische AB	Aminosäure-Derivate und Laktam-AB	Chloramphenicol	Bakterien, <i>Streptomyces venezuelae</i>	Bakterielle Proteinbiosynthese, inhibiert die Funktion der 50 S ribosomalen Untereinheit
		Puromycin	Bakterien, <i>Streptomyces alboniger</i>	Eukaryontische und bakterielle Proteinbiosynthese
6 O-enthaltende heterozyklische AB	Polyether AB	Nikkomycin	Bakterien, <i>Streptomyces tendae</i>	Fungizid und insektizid, inhibiert die Biosynthese von chitinösen Zellwänden (Chitinsynthetase)
		Monensin	Bakterien, <i>Streptomyces cinnamomensis</i>	Ionophor, wirkt auf die Cytoplasmamembran
7 Alizyklische AB	Steroid AB	Fusidinsäure	Pilze, <i>Fusidium coccineum</i>	Bakterielle und eukaryontische Proteinbiosynthese
8 Aromatische AB	Benzofuran-Derivate	Griseofulvin	Pilze, <i>Penicillium griseofulvum</i>	fungizid, effektiv gegen Pilze mit chitinösen Zellwänden
9 Aliphatische AB	Polyene AB	Fumagillin	Pilze, <i>Aspergillus fumigatus</i>	Inhibition der eukaryontischen DNA-Synthese
10 AB mit ungewöhnlichen Strukturen				

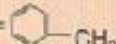
**A  
N  
T  
I  
B  
I  
O  
T  
I  
K  
A**

Typische Sekundärmetabolite

Anthranikian, Angewandte Mikrobiologie Springer 2006

\* Deaktiviert auch eukaryontische Ribosomen, wird aber quantitativ nur in Bakterien inkorporiert.

# β-Lactam- Antibiotics

Basic structures	Antibiotics	Most important producing species
Penam 	Penicillins (dashed lines outline 6-aminopenicillanic acid) If R =  , penicillin G	<i>Penicillium chrysogenum</i> <i>Aspergillus nidulans</i> <i>Cephalosporium acremonium</i> <i>Streptomyces clavuligerus</i>
Ceph-3-em 	Cephalosporins	<i>Cephalosporium acremonium</i>  <i>Nocardia lactamdurans</i> <i>Streptomyces clavuligerus</i>
Clavam 	Clavulanic acids	<i>Streptomyces clavuligerus</i>
Carbapenem 	Thienamycins Olivanic acids Epithienamycins	<i>Streptomyces cattleya</i>  <i>Streptomyces olivaceus</i>  <i>Streptomyces flavogriseus</i>
Monolactam 	Nocardicins	<i>Nocardia uniformis</i> subsp. <i>tsuyamanensis</i>
	Monobactams	<i>Glucanobacter</i> sp. <i>Chromobacterium violaceum</i> <i>Agrobacterium radiobacter</i> <i>Pseudomonas acidophila</i> <i>Pseudomonas mesoacidophila</i> <i>Flexibacter</i> sp. <i>Acetobacter</i> sp.

**FIGURE 11.9** The basic structures of the naturally occurring β-lactam antibiotics and the major producing organisms. The positions where chemical substitutions can occur are indicated by R. The β-lactam ring is shown in red. To obtain high yields of penicillin G, phenylacetate is added during the production phase. Phenylacetate is the structure shown in the top middle panel with a carboxylic acid group (COO<sup>-</sup>) bonded to the methylene (CH<sub>2</sub>) group.

Penicillin G →  
Phenyllessigsäure

Penicillin V →  
Phenoxyessigsäure

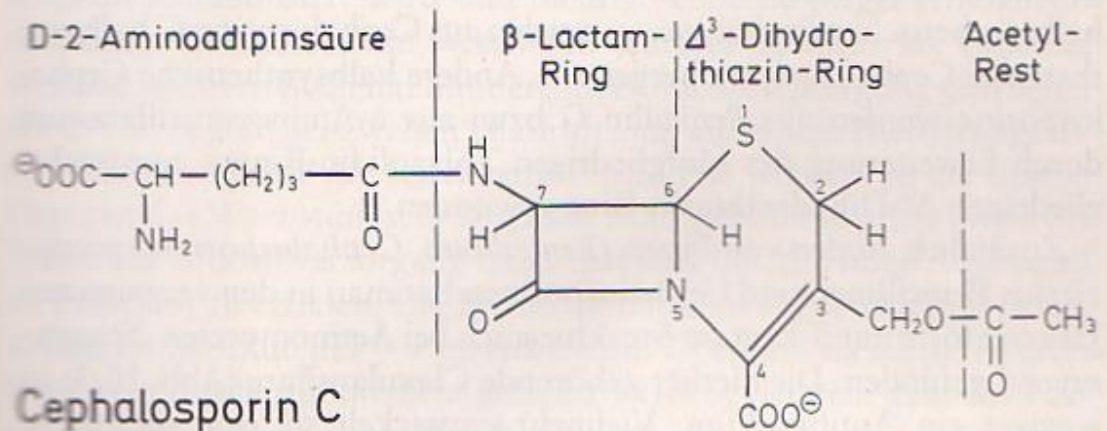
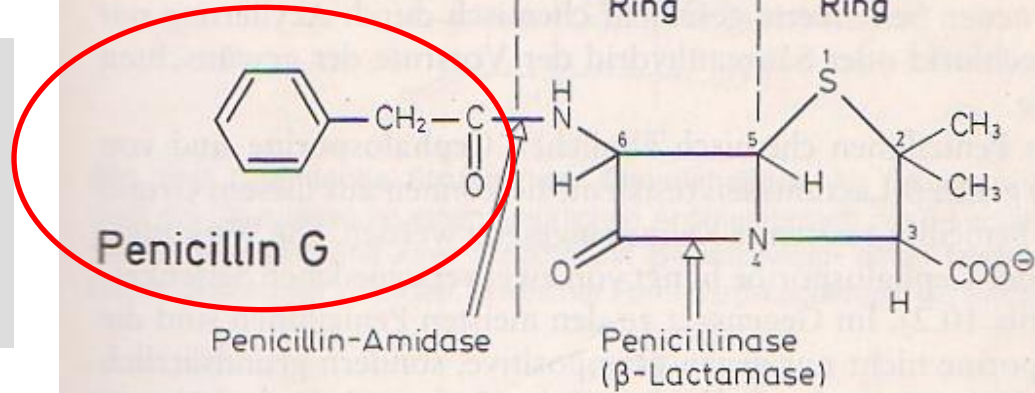
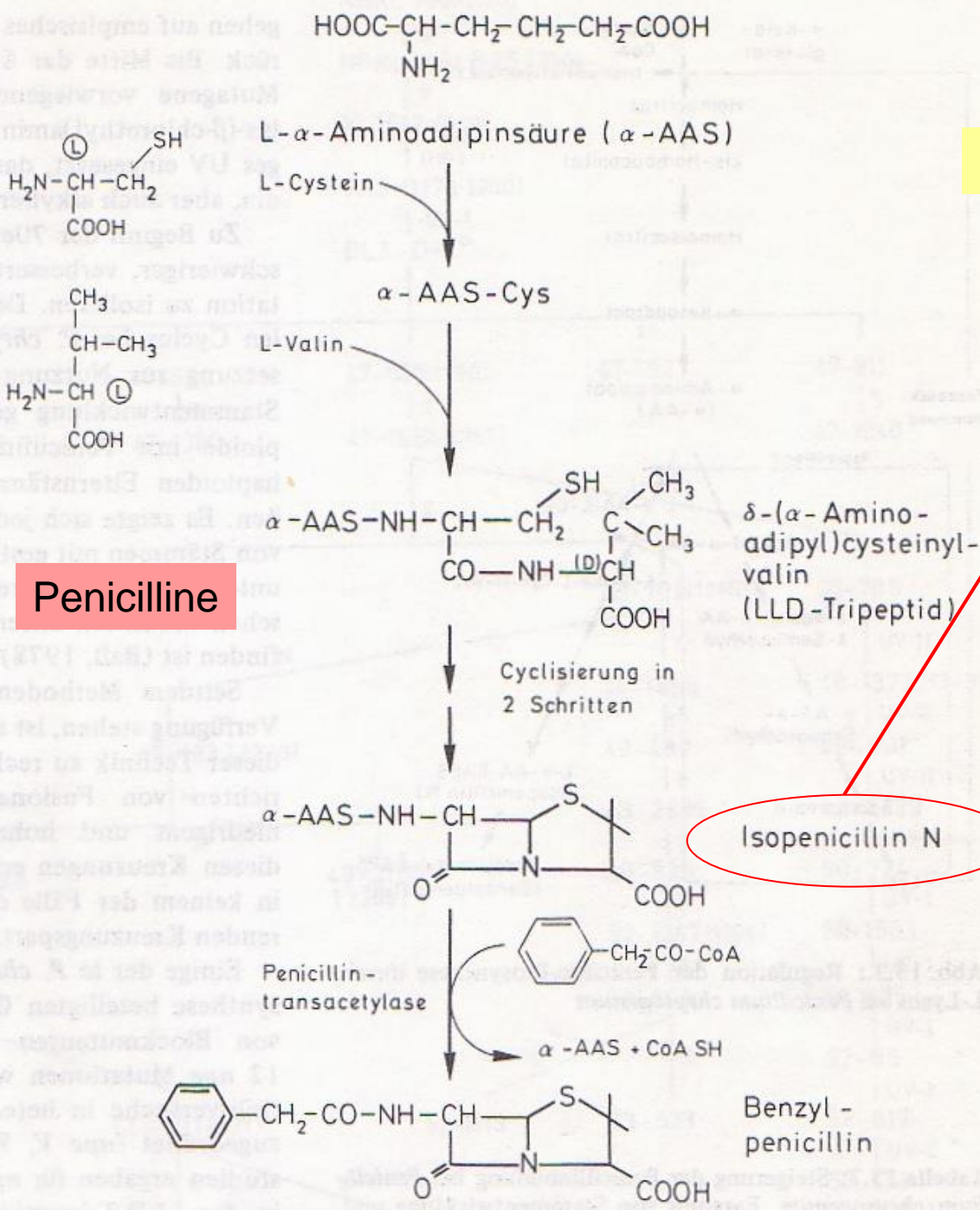


Abb. 10.2. Chemische Struktur der Penicilline und Cephalosporine, dargestellt am Beispiel des Penicillin G und des Cephalosporin C. Die antibiotische Wirkung geht in beiden Gruppen von Antibiotika von dem  $\beta$ -Lactamring aus. Die Wirkung besteht darin, daß an der wachsenden Bakterienzellwand die Verknüpfung der Peptidseitenketten des Mureins und damit auch die Verknüpfung der Mureinketten selber unterbunden wird. Aktivität und Spezifität der Wirkung des Antibiotikums werden mit von den Eigenschaften seiner Seitenketten, im Fall des Penicillin G von den Eigenschaften der Phenyllessigsäure-Seitenkette, bestimmt.



Penicilline

Cephalosporine

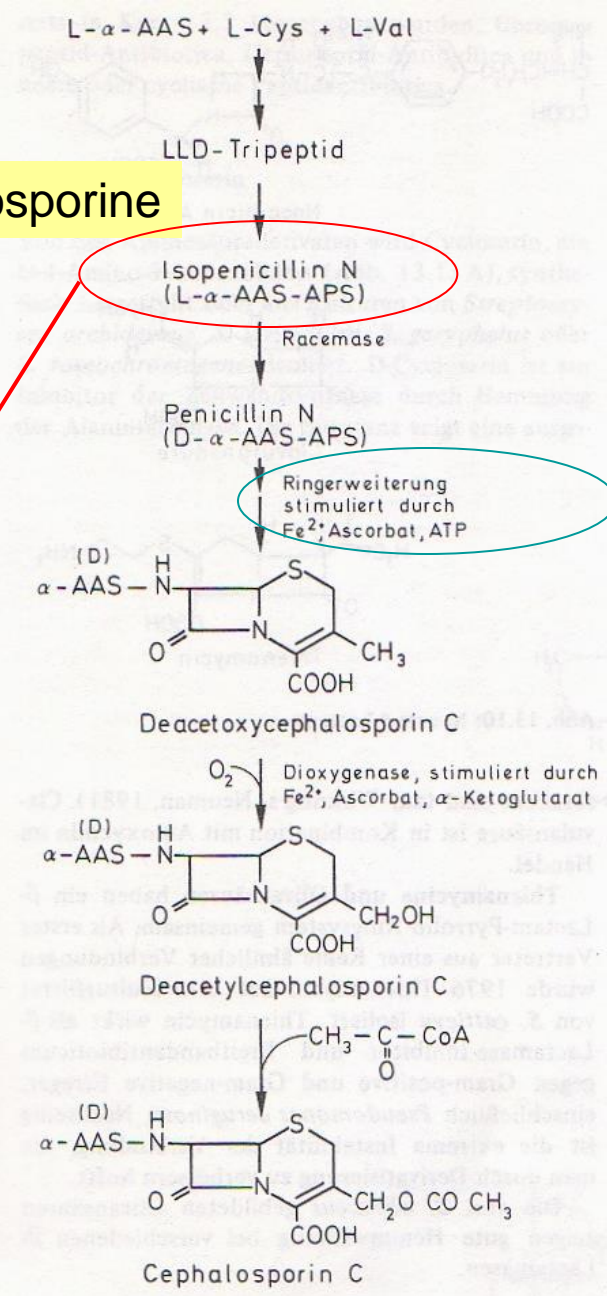
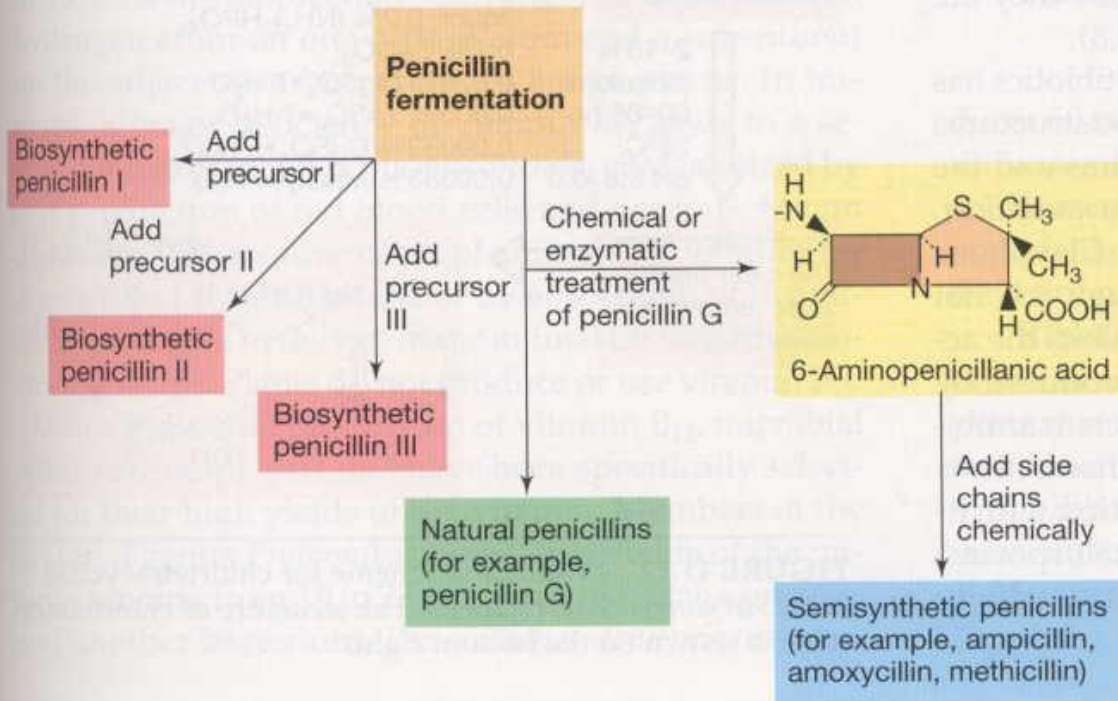
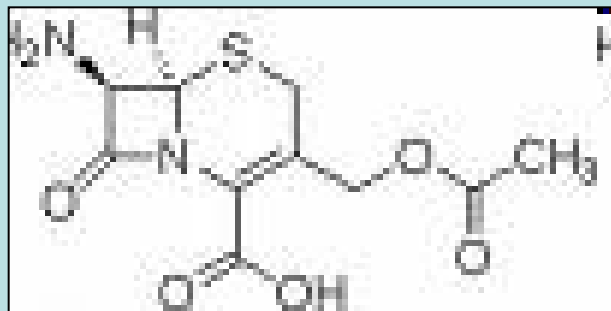


Abb. 13.8: Biosynthese von Cephalosporin C bei *Cephalosporium acremonium*

# Semi-synthetische Antibiotika

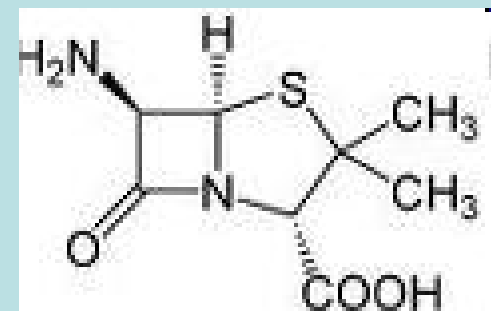


**FIGURE 11.10** Industrial production of penicillins. The normal fermentation leads to the natural penicillins. If specific precursors are added during the fermentation, various biosynthetic penicillins are formed. Semisynthetic penicillins are produced by chemically adding a specific side chain to the 6-aminopenicillanic acid nucleus.



7-ACA: 7-Amino Cephalosporanic Acid

Ausgangstoffe für viele semi-synthetische Produkte



6-APA: 6-Amino Penicillanic Acid



# Enzymtechnologie - Biokatalyse - Biotransformationen

Chemische Synthese



Biosynthese

**Heimliches Stoßgebet eines  
Organischen Chemikers:**

**Oh Herr, gewähre mir die Gunst,  
dass über meine hehre Kunst,  
neue Synthesen zu kreieren,  
nicht die Bakterien triumphieren!**

Hanswerner Dellweg, einer der Nestoren der  
Biotechnologie in Deutschland; nach D. E. Eveleigh



**Sinnvolle Synergie**

# Enzymtechnologie & Biokatalyse mit isolierten Enzymen

## Enzyme in Lebensmittelanwendungen

Kohlenhydrat-modifizierende Enzyme

Lipasen

Proteasen

Oxidasen

## Enzyme in Reinigungssystemen

Proteasen, Lipasen, Zellulasen

## Enzyme in Stoffaufbereitung und Veredelung

(Papier, Textil, Leder)

Proteasen, Kohlenhydrat-modifizierende Enzyme

## Enzyme in der chemischen (organischen) Synthese → Biokatalyse

alle Klassen von Enzymen


## Enzyme in der Forschung → Gentechnik, Molekularbiologie

## Enzyme in der Diagnostik

Enzymtests

Biosensoren

**TABLE 11.5** Microbial enzymes and their applications

Enzyme	Source	Application	Industry
Amylase (starch-digesting)	Fungi	Bread	Baking
	Bacteria	Starch coatings	Paper
	Fungi	Syrup and glucose manufacture	Food
	Bacteria	Cold-swelling laundry starch	Starch
	Fungi	Digestive aid	Pharmaceutical
	Bacteria	Removal of coatings (desizing)	Textile
	Bacteria	Removal of stains; detergents	Laundry
	Protease (protein-digesting)	Fungi	Bread
Bacteria		Spot removal	Dry cleaning
Bacteria		Meat tenderizing	Meat
Bacteria		Wound cleansing	Medicine
Bacteria		Desizing	Textile
Bacteria		Household detergent	Laundry
Invertase (sucrose-digesting)	Yeast	Soft-center candies	Candy
Glucose oxidase	Fungi	Glucose removal, oxygen removal	Food
		Test paper for diabetes	Pharmaceutical
Glucose isomerase	Bacteria	High fructose corn syrup	Soft drink
Pectinase	Fungi	Pressing, clarification	Wine, fruit juice
Rennin	Fungi	Coagulation of milk	Cheese
Cellulase	Bacteria	Fabric softening, brightening; detergent	Laundry
Lipase	Fungi	Breaks down fat	Dairy, laundry
Lactase	Fungi	Breaks down lactose to glucose and galactose	Dairy, health foods
DNA polymerase	Bacteria	DNA replication in polymerase chain	Biological research;
	Archaea	reaction (PCR) technique (  Section 10.9)	forensics

# Biokatalyse →

Einsatz von Enzymen zur Synthese

oder Modifikation

von chemischen Molekülen

Isolierte Enzyme

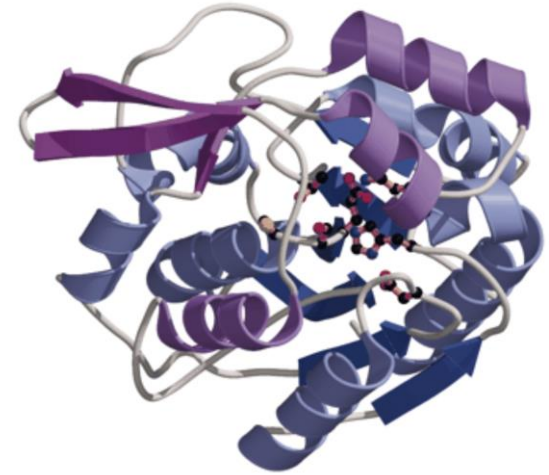
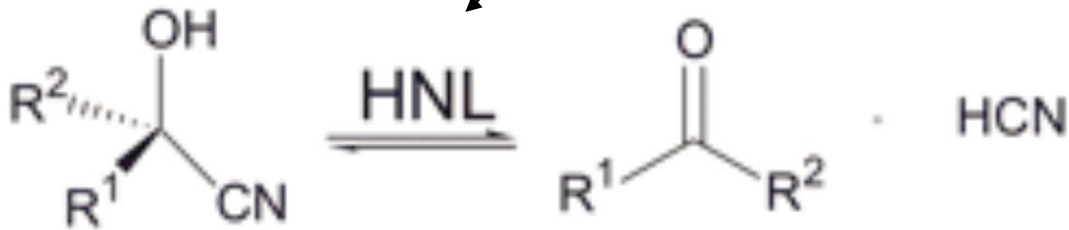
Enzymgemische

Immobilisierte Enzyme

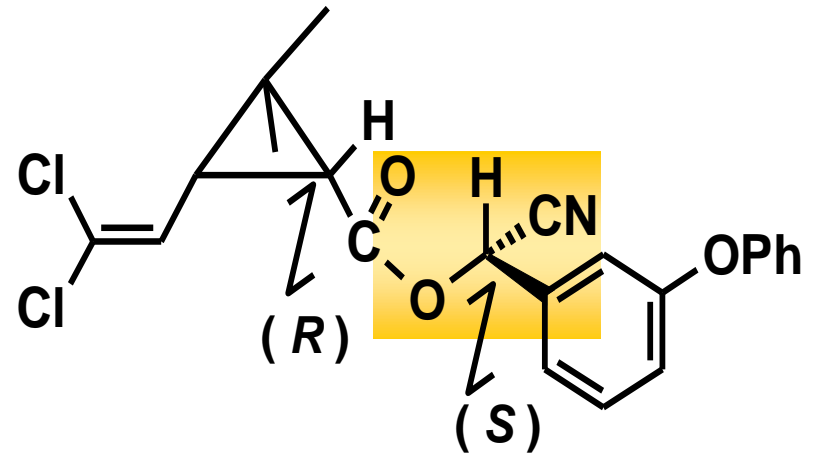
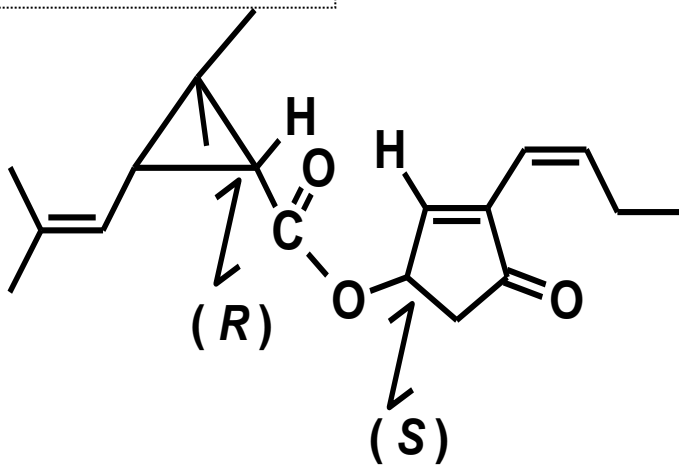
Ruhende Zellen (tot oder aktiv → Cofaktoren)

# Enantiomerenreine synthetische Pyrethroide

Hydroxynitrile Lyase

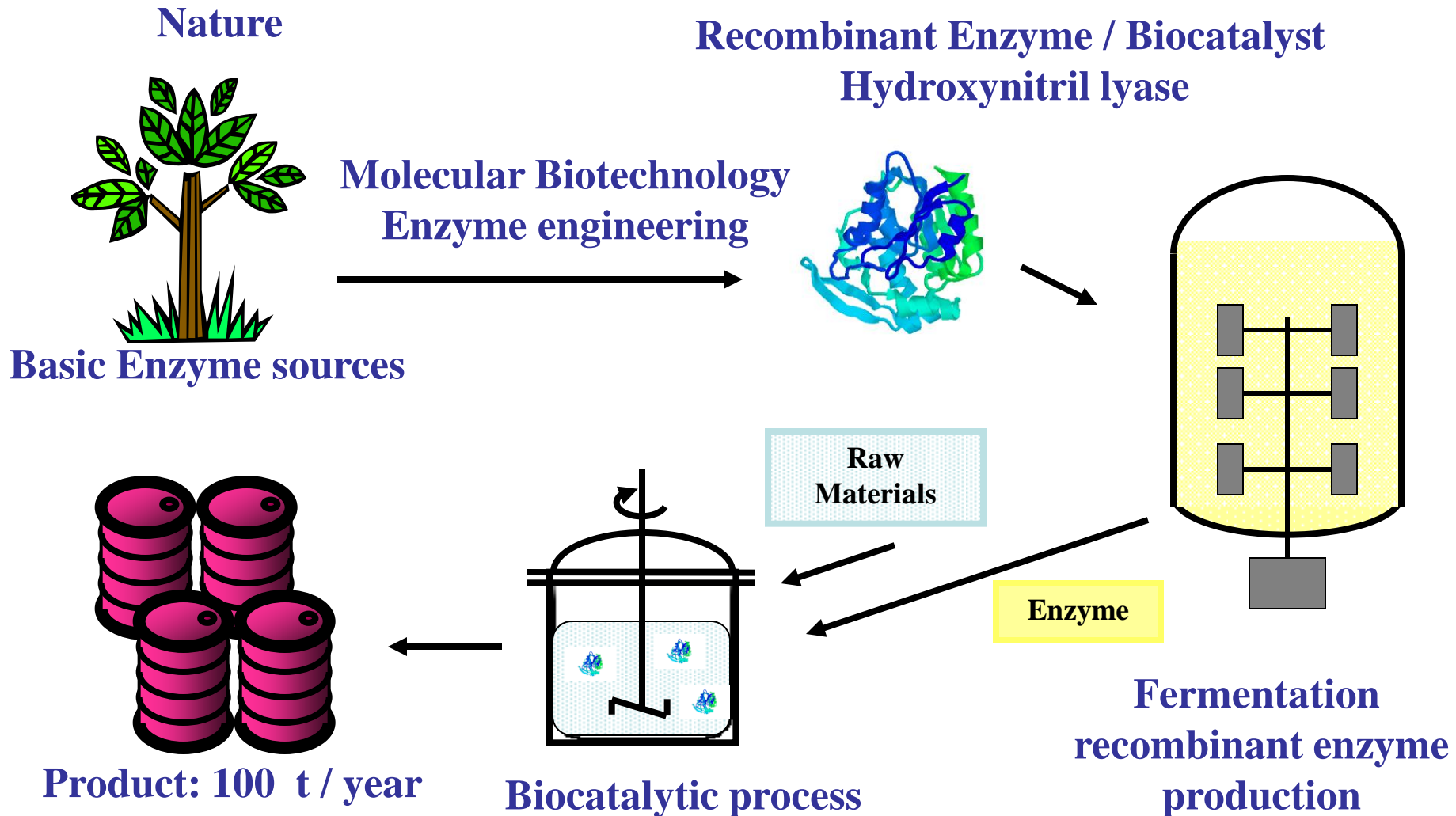


Pyrethrin I  
naturally occurring



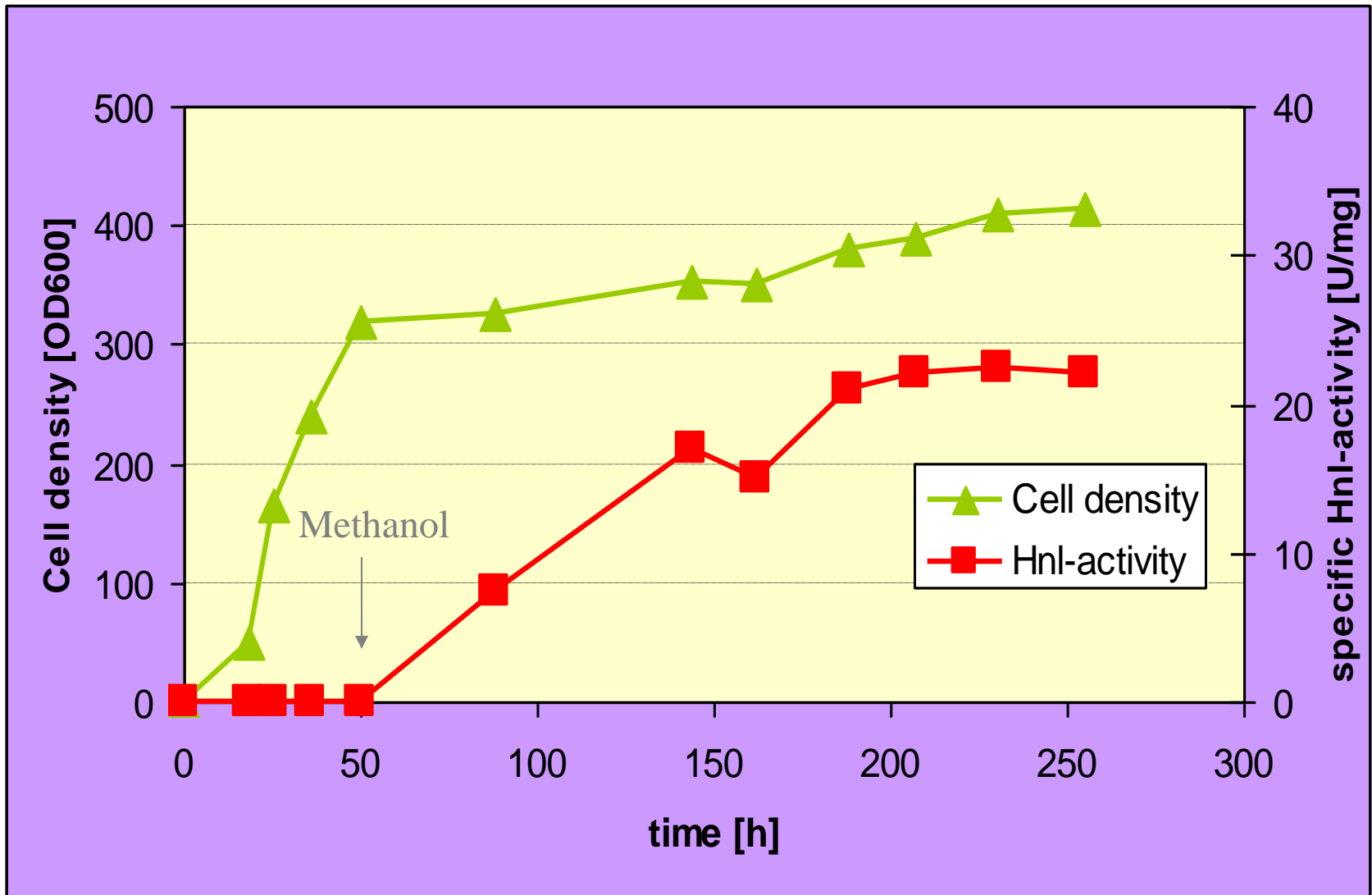
Cypermethrin

# Hydroxynitrile lyases: Chiral cyanohydrin synthesis



# *Pichia pastoris* Hb\_Hnl expression strain 1-17

## Fed-batch fermentation

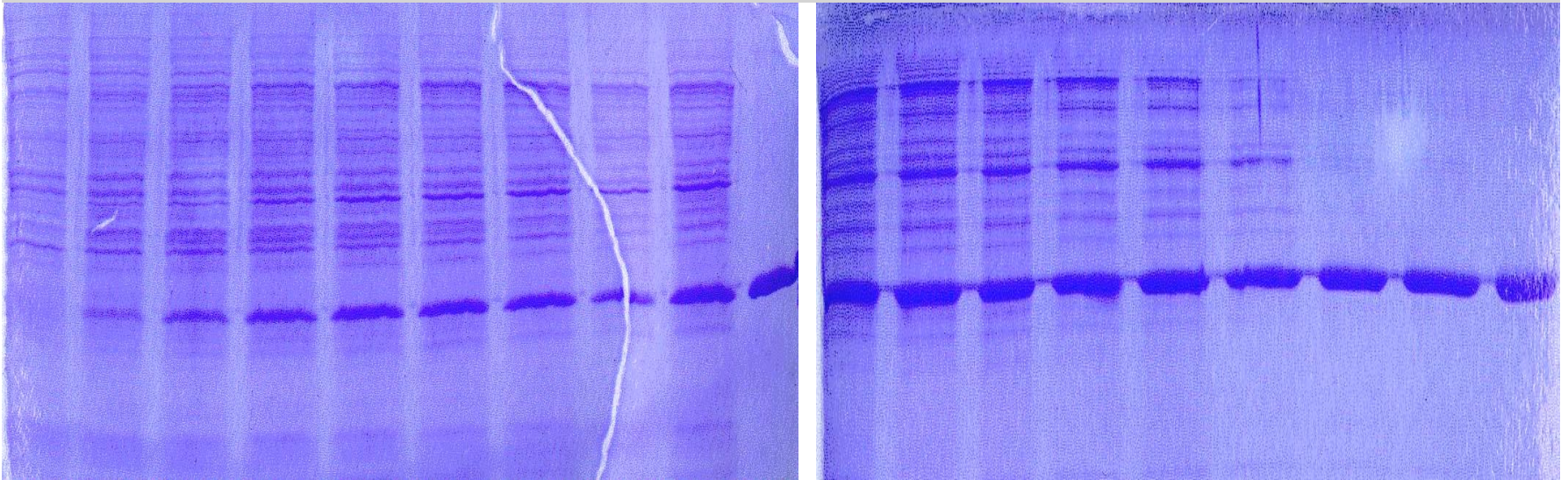


# *Pichia pastoris* Hb\_Hnl expression strain 1-17

## Fed-batch fermentation

Fermentation time (hours after induction)

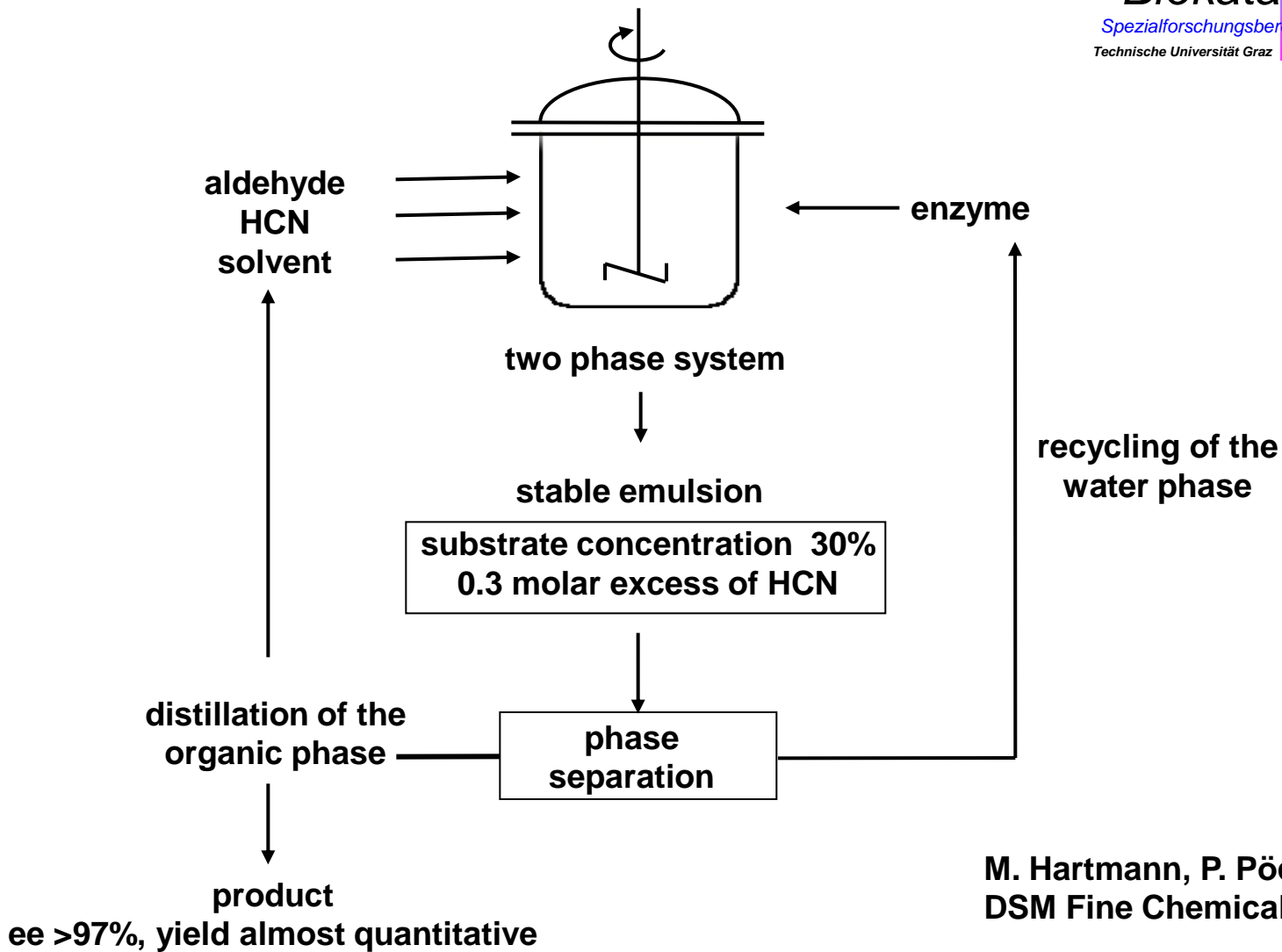
0 15 27 29 49 63 79 87 97 ST 111 119 135 145 151 159 169 194 ST



Soluble proteins in cell extracts



# Technical Process for the (S)-Cyanohydrin from 3-Phenoxybenzaldehyde



# Biotransformationen

## Stoffumwandlungen mit Hilfe von biologisch aktiven Zellen

Ausgangsmoleküle werden eingebracht in biologisches System (biologisch aktive Zellen, ruhend oder wachsend)

**Definierte Reaktionen** am eingebrachten Molekül

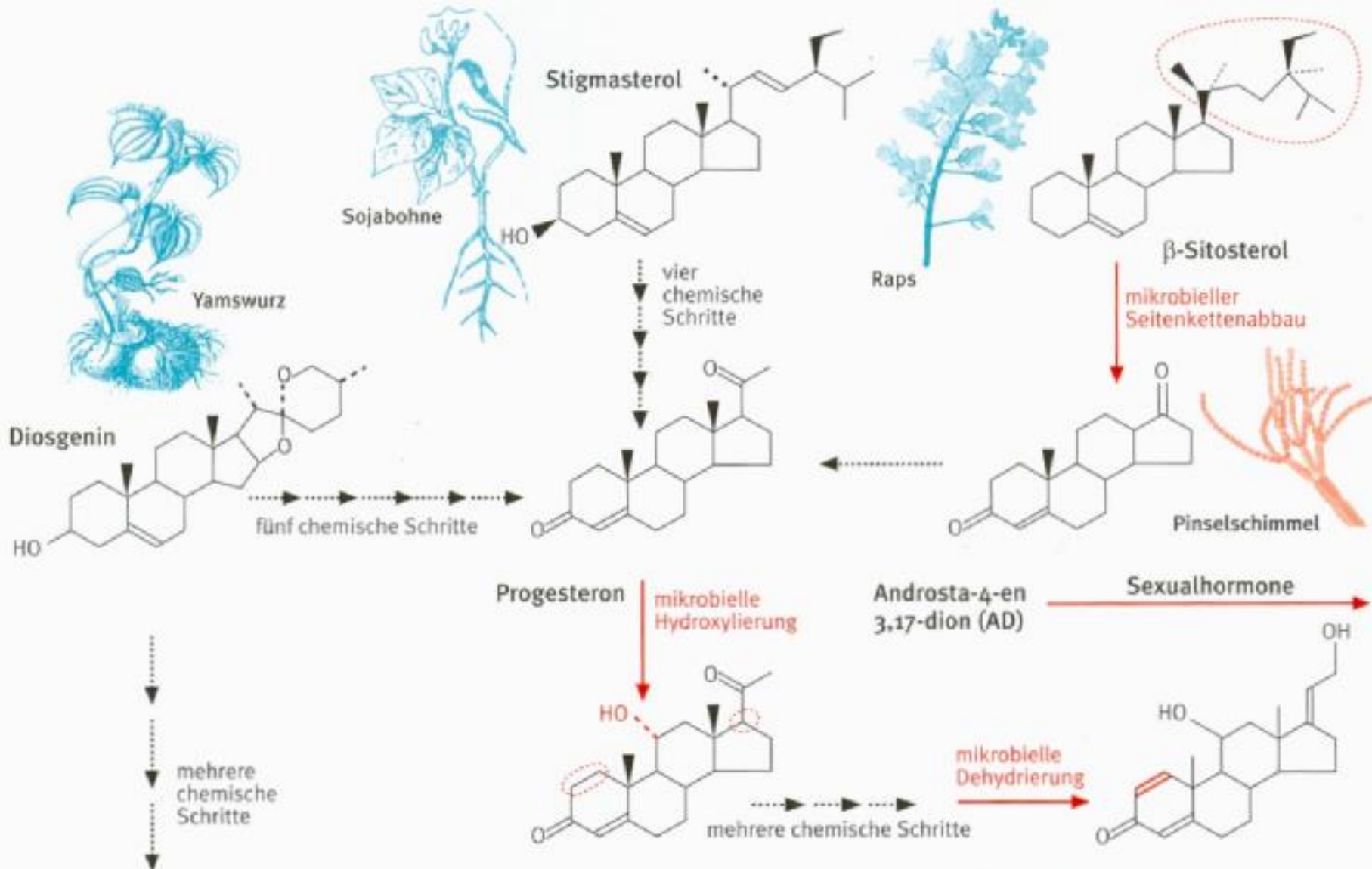
→ neue Produkte

→ **Positionsspezifische** und **enantioselektive** Reaktionen an komplexen Molekülen

Gegensatz dazu: Fermentationsverfahren

Hier werden einfache Substrate eingesetzt, diese werden durch Stoffwechsel verarbeitet und daraus Produkte aufgebaut

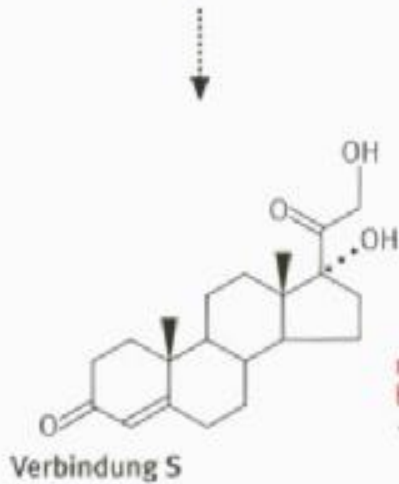
# Biotransformationen



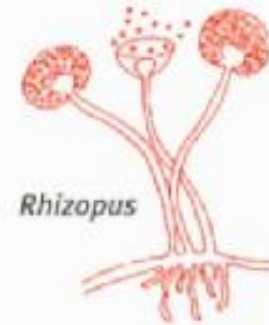
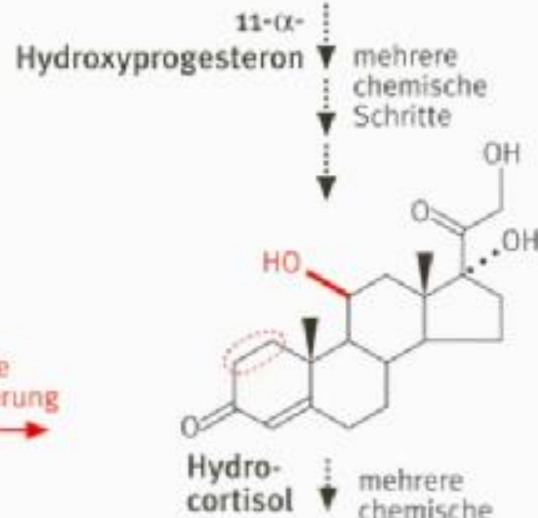
# Biotransformationen

Diosgenin

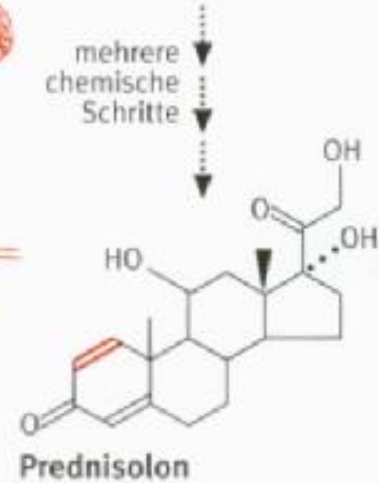
Progesteron



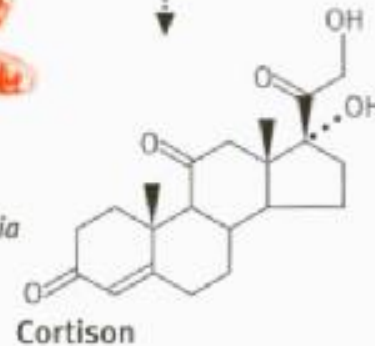
mikrobielle Hydroxylierung



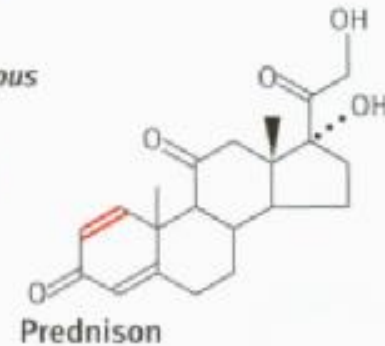
mikrobielle Dehydrierung



Positionen am Steroidskelett



mikrobielle Dehydrierung



# Proteine und Biopharmazeutika

## Rekombinante Proteine

Technische und analytische Enzyme

Pharmazeutisch nutzbare Proteine

→ therapeutische humane/tierische Proteine

Hormone (Insulin)

Blutproteine (Albumin, Gerinnungsfaktoren)

Signalproteine (Interferone, Interleukine, )

Immunogene Proteine → rekombinante Impfstoffe  
(Hepatitis Oberflächenantigen)

→ therapeutische Antikörper / katalytische Antikörper

## Nukleinsäuren

Gentherapie  
DNA Impfstoffe

# Biopolymere

**Tabelle 22.1.** Die acht chemischen Klassen der Biopolymere und Besonderheiten ihrer Synthese

Klasse	Beispiele	Matrizen-abhängige Synthese	Substrate der Polymerase	Synthese in Prokaryoten	Synthese in Eukaryoten
Polynucleotide	DNA, RNA	ja	dNTPs, NTPs	ja	ja
Polyamide Proteine	Lipase, Insulin, Flagellin, Thaumatin	ja	Aminoacyl-tRNAs	ja	ja
Polyaminosäuren	Poly(Glu), Poly(Lys), Cyanophycin	nein	Aminosäuren	ja	ja
Polysaccharide	Cellulose, Stärke, Dextran, Xanthan	nein	Zucker-NDP, Sucrose	ja	ja
Polyoxoester	Poly(3HB), Poly(3HO), Poly(malat)	nein	Hydroxyacyl-Coenzym A	ja	(nein)
Polythioester	Poly(3MP)	nein	Mercaptoacyl-Coenzym A	ja	nein
Polyanhydride	Polyphosphat		ATP	ja	ja
Polyisoprenoide	Naturkautschuk Guttapercha	nein	Isopentenylpyrophosphat	nein	Pflanzen, einige Pilze
Polyphenole	Lignin, Huminsäuren	nein	Radikalische Intermediate aromatischer Verbindungen	nein	nur Pflanzen

# Polyhydroxyalkanoate

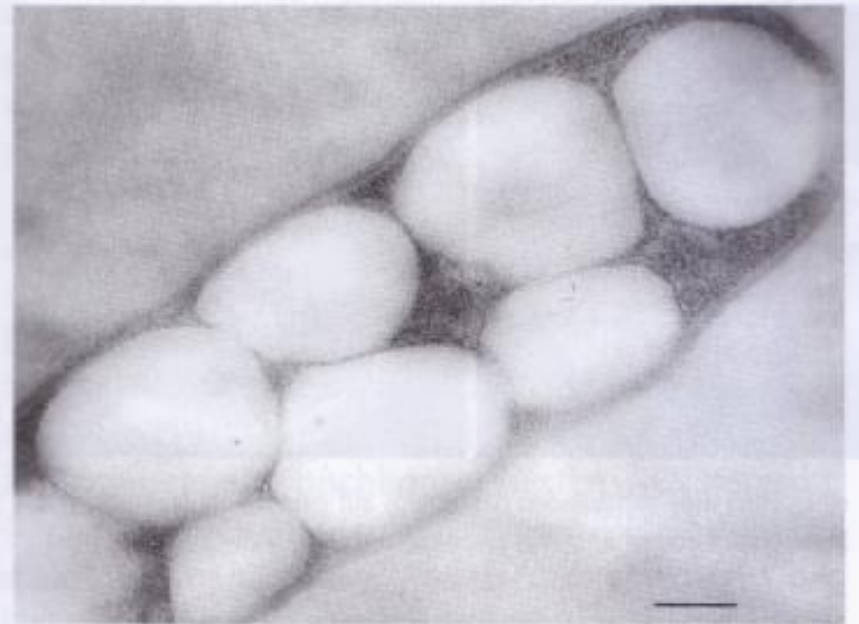


Abb. 22.2. Elektronenmikroskopische Aufnahme einer Zelle von *Ralstonia eutropha* mit Poly(3HB)-Grana

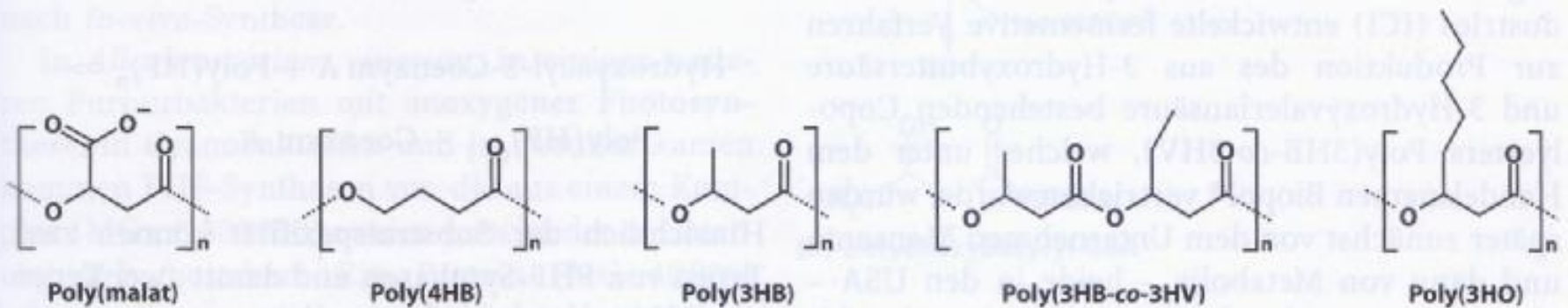


Abb. 22.3. Strukturformeln von fünf aus Hydroxyfettsäuren bestehenden und von Mikroorganismen synthetisierten Polyestern (Polyhydroxyalkanoaten)

# Umweltbiotechnologie

Biologische Abfallbehandlung  
Schwermetall-Belastungen

Biologische Lagerstättenaufbereitung  
Erzleaching  
Erdöl

Nachwachsende Rohstoffe - Abfälle  
Aufbereitung  
Bioenergie

## Grüne Biotechnologie

Transgene Pflanzen  
Nahrungs- und Futtermittel  
Nachwachsende Rohstoffe  
Bioenergie

Herbizidresistenzen → Totalherbizide  
Abwehr gegen Insekten → Bt Toxin  
Designer Rohstoffe → Industriestärke