

Licht und Leben:

**Von der Photosynthese
zur
Photodynamischen Therapie**

Hugo Scheer



Der große Aton Hymnus

Dein Aufleuchten ist schön am Rande des Himmels,
Du lebender Aton, der zuerst lebte!
Wenn Du Dich erhebst am östlichen Rande des Himmels,
So erfüllst Du jedes Land mit Deiner Schönheit.
Denn Du bist groß und funkelnd,
Du bist hoch über der Erde,
Deine Strahlen umarmen die Länder, ja alles,
was Du je gemacht hast.

**So ernähren Deine Strahlen jeden Garten,
Wenn Du dich erhebst, so leben und wachsen sie für Dich.**

Sonnengesang

Sei gelobt mein Herr,
mit all Deinen Geschöpfen,
vor allem Herr Bruder Sonne,
der den Tag bringt und uns leuchtet;
schön ist er,
und strahlend in großem Glanz:
von Dir, Höchster, ist er uns en Gleichnis.



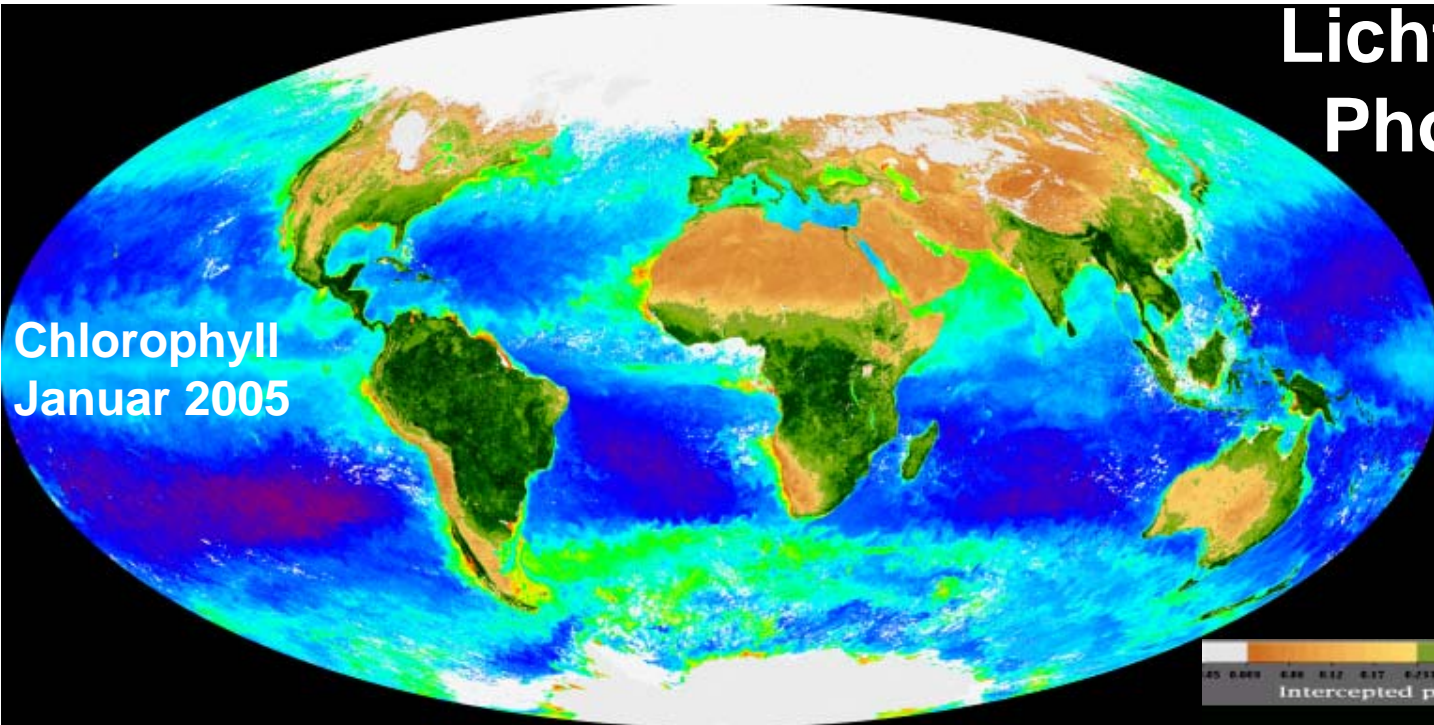
An die Sonne

Schöner als der beachtliche Mond
und sein geadeltes Licht,
schöner als die Sterne,
die berühmten Orden der Nacht,
viel schöner als der
feurige Auftritt eines Kometen,
und zu weit Schönrem berufen
als jedes andere Gestirn,
**weil Dein und mein Leben
jeden Tag an ihr hängt, ist die Sonne.**

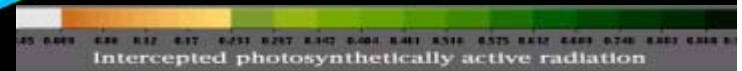
Licht als Energie: Photosynthese

Solarkonstante
1,5 W/qm

Chlorophyll
Januar 2005

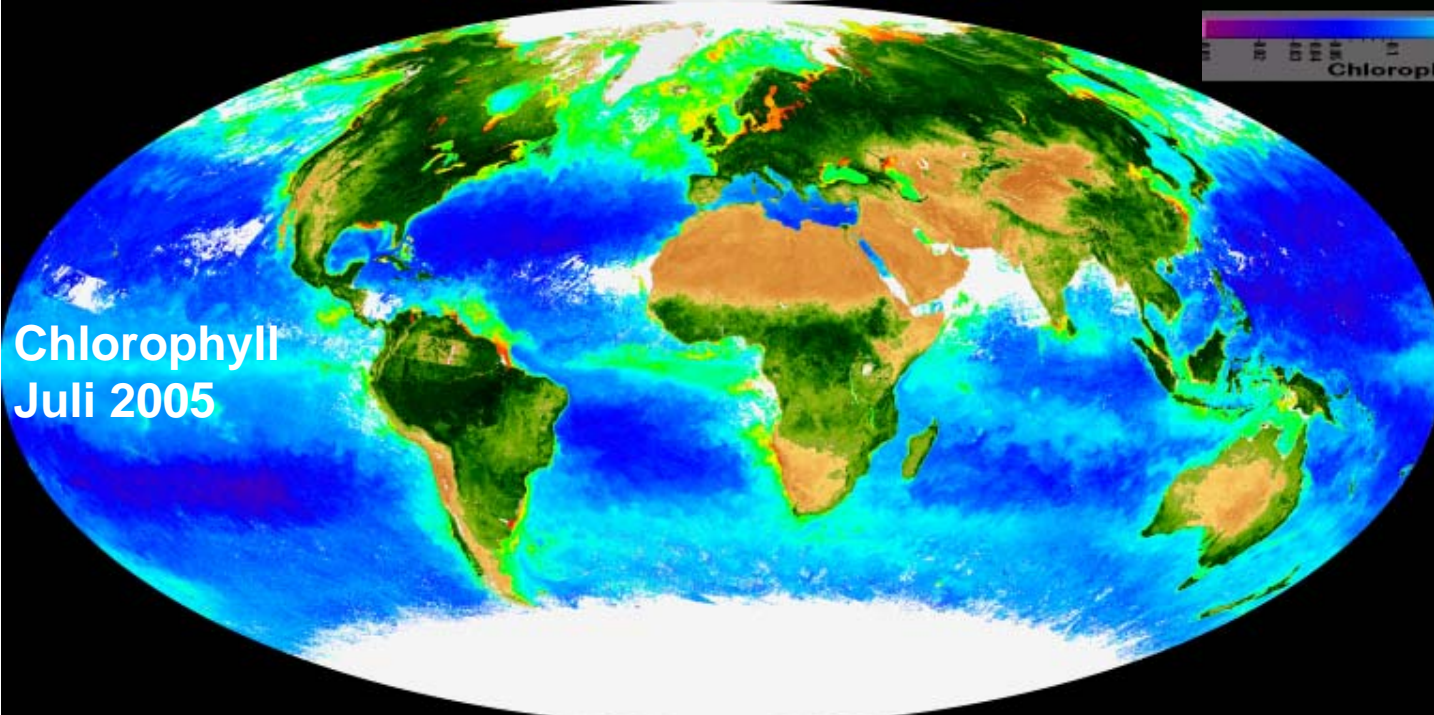


Land



Sea

Chlorophyll
Juli 2005



Scheer, Jan 05
Thanks to Norman Kuring
(norman@seawifs.gsfc.nasa.gov)
and Compton Tucker
(compton@ltpmailx.gsfc.nasa.gov)

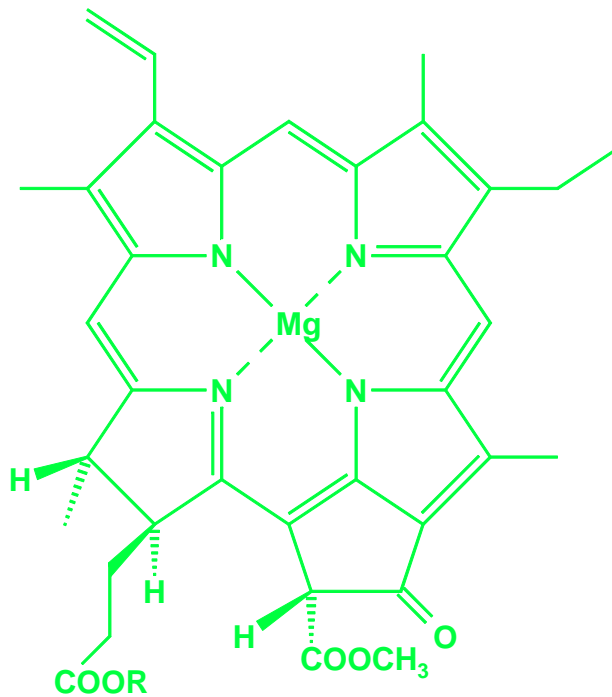
Department Biologie I - Botanik

Ludwig _____
Maximilians _____
Universität _____
München _____

LMU



Lebensdauer angeregter Zustände (1S)

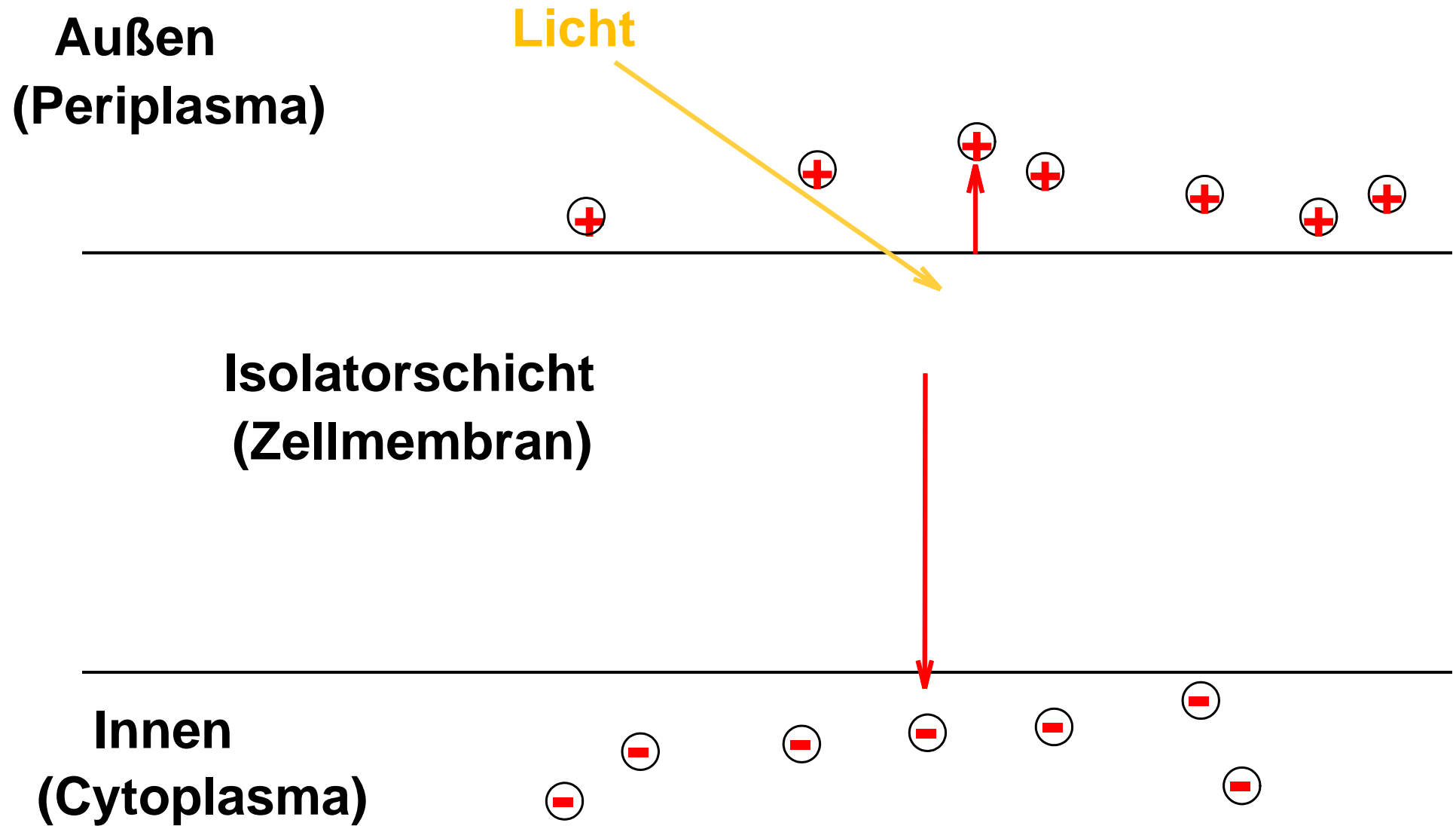


$\tau \approx 5 \text{ ns (0,000.000.005 s)}$

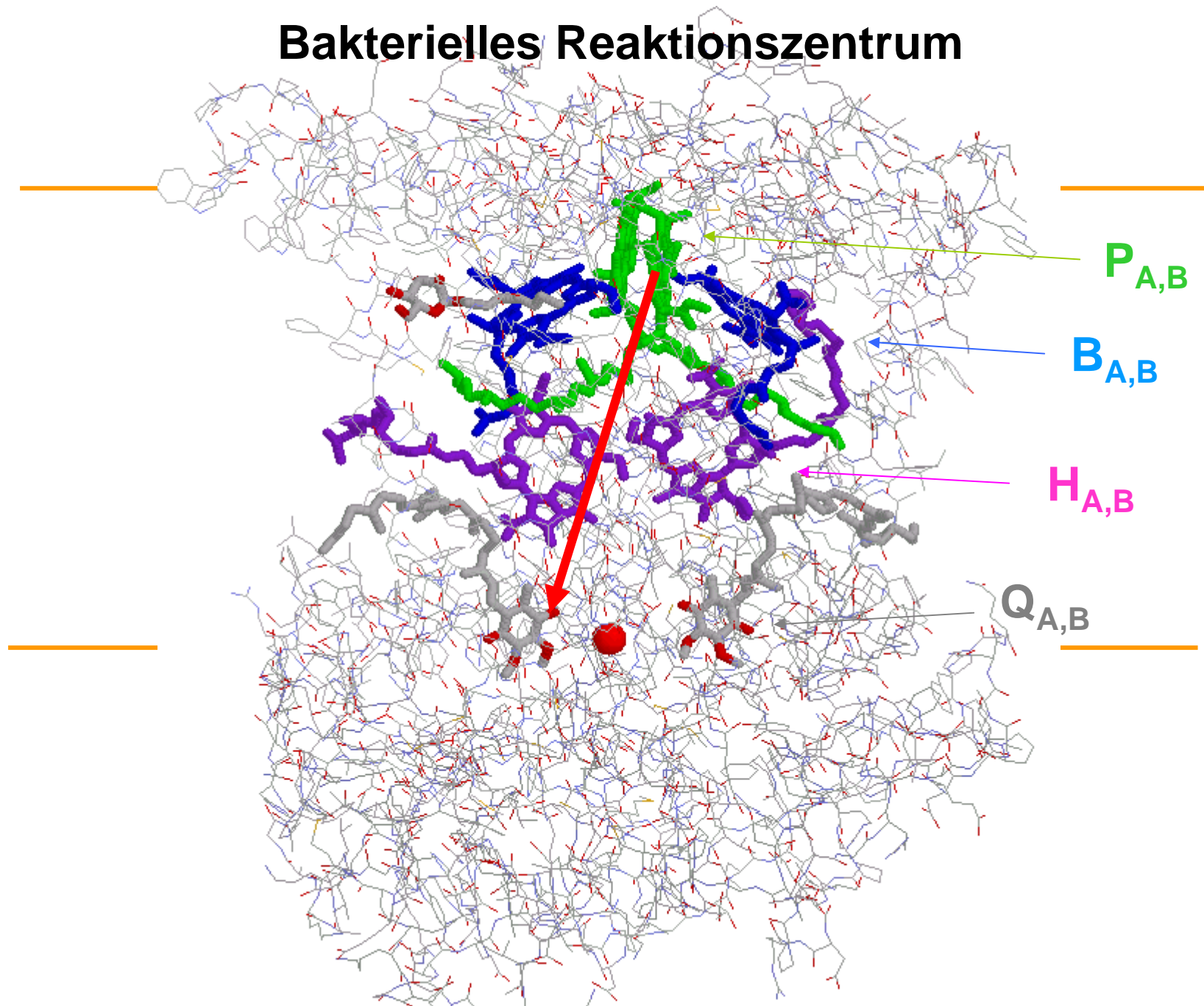


$\tau \approx 0,5 \text{ ps (0,000.000.000.000.5 s)}$

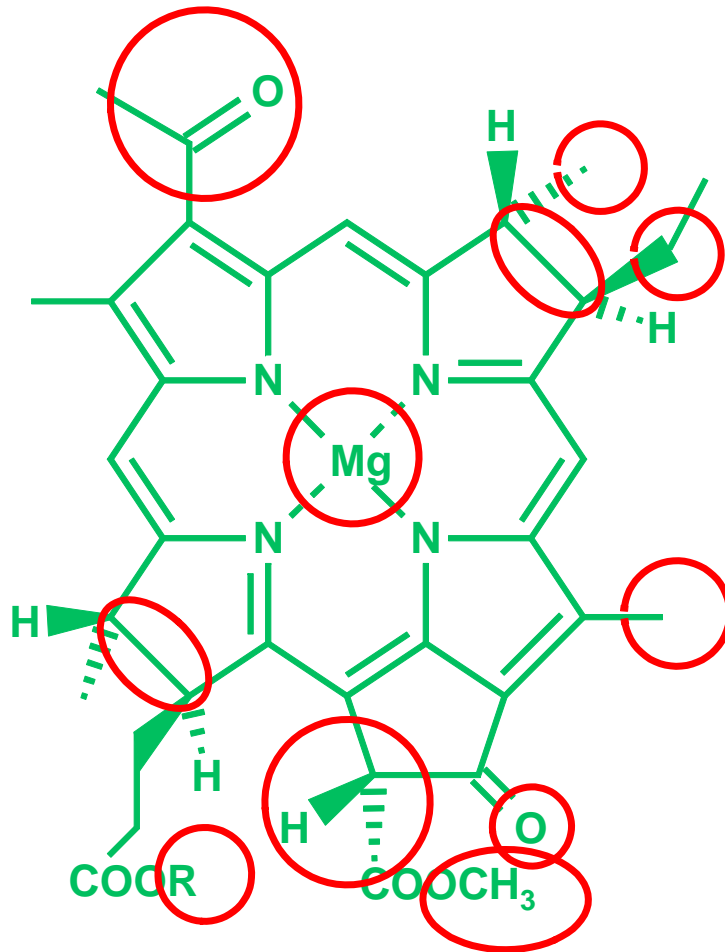
Primärreaktion: Lichtinduzierte Ladungstrennung



Bakterielles Reaktionszentrum



Variable Strukturelemente in Chlorophyllen



Variable Eigenschaften

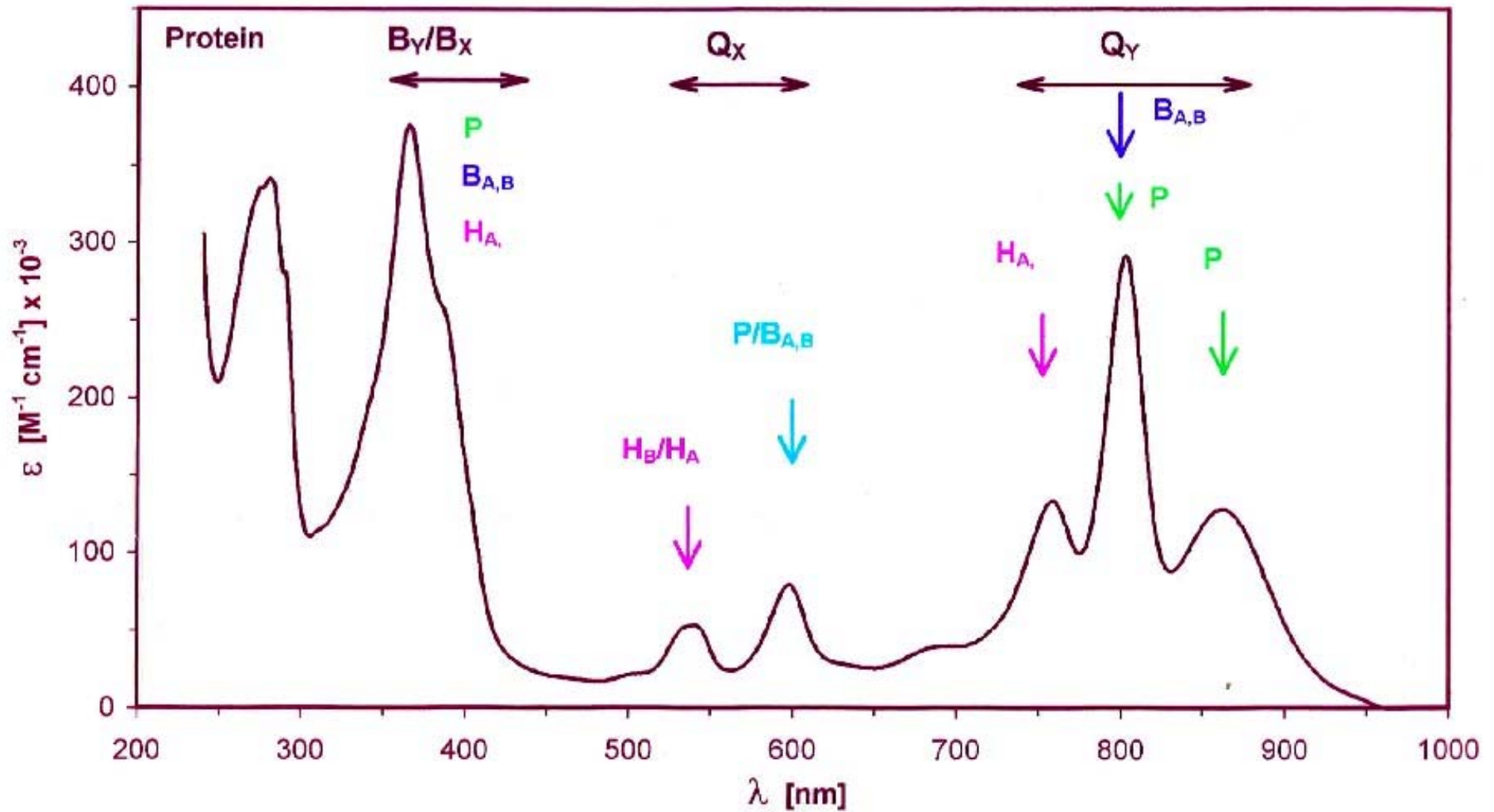
Redox Potential

Anregungsenergie

Lebensdauer angeregter
Zustände

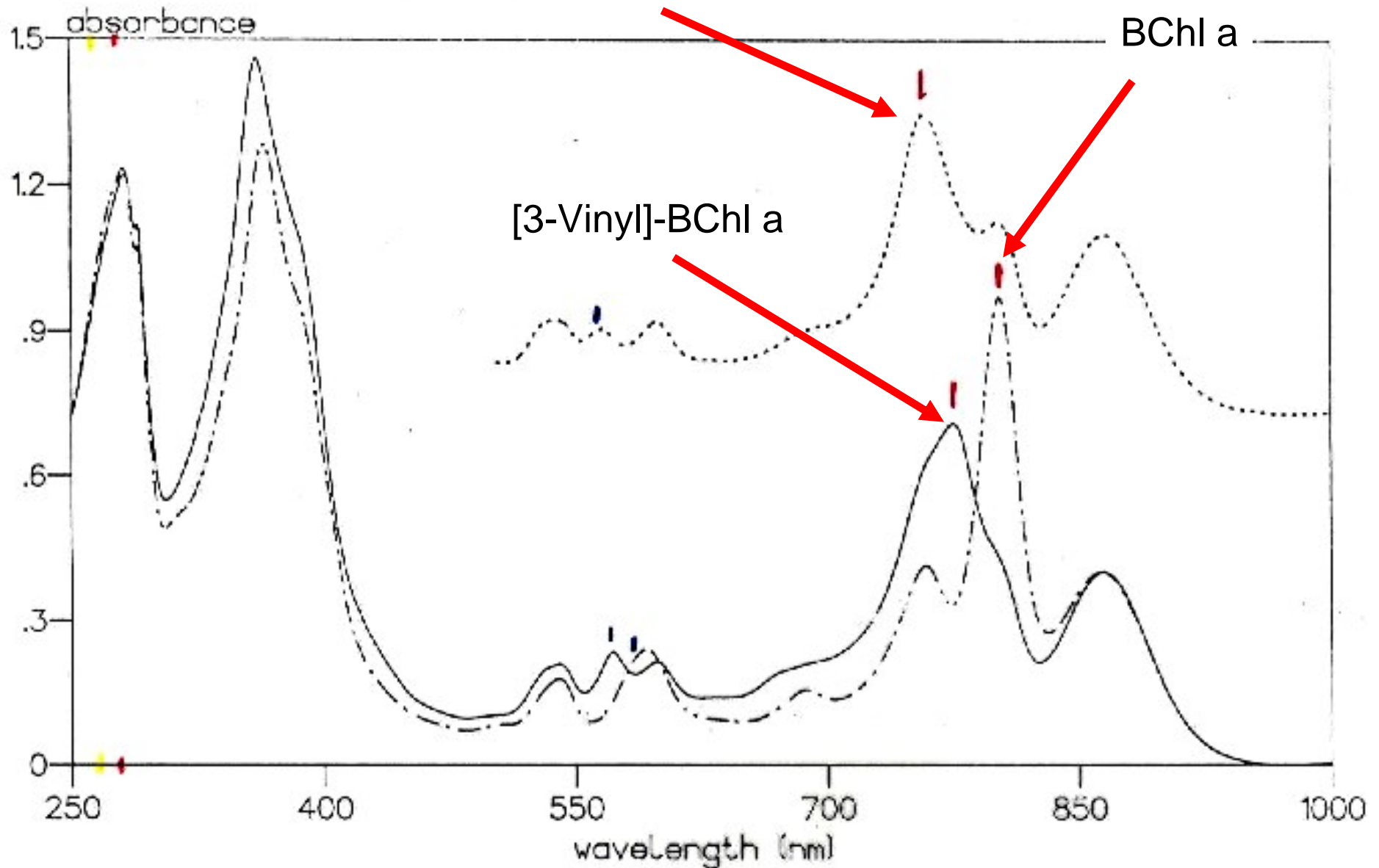
Wechselwirkungen mit
Protein

Absorptionsspektrum des RC



Austausche von BChl – B_{A,B}

[3-Hydroxyethyl]-BChl a



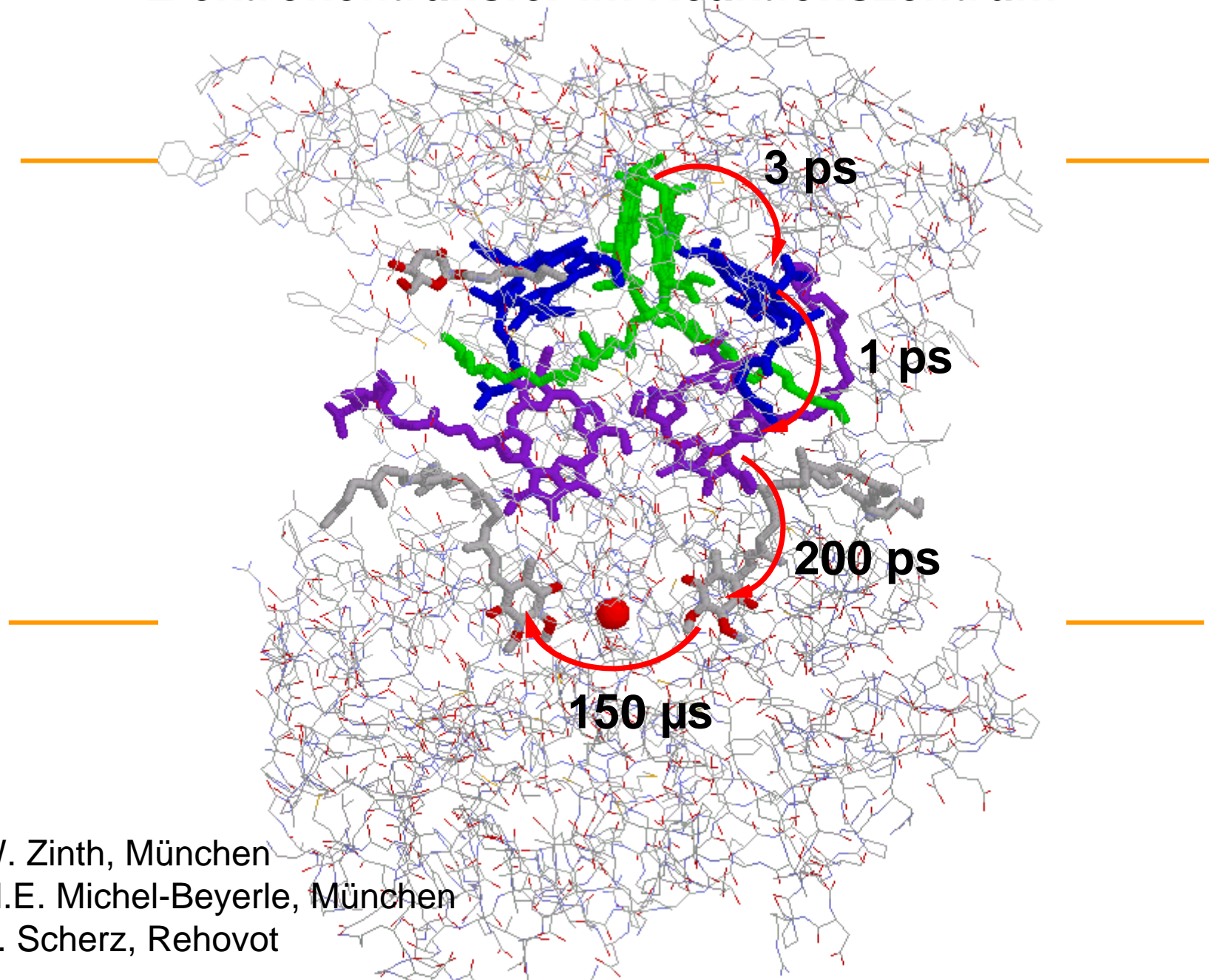
BChl a

[3-Vinyl]-BChl a

**Keine starken (excitonischen)
Wechselwirkungen von BChl-B_{A,B}
mit dem „Special pair“ P_{A,B}
oder mit Bphe H_{A,B}**

**Obere Excitonenbande von P870 liegt bei
800 nm**

Elektronentransfer im Reaktionszentrum



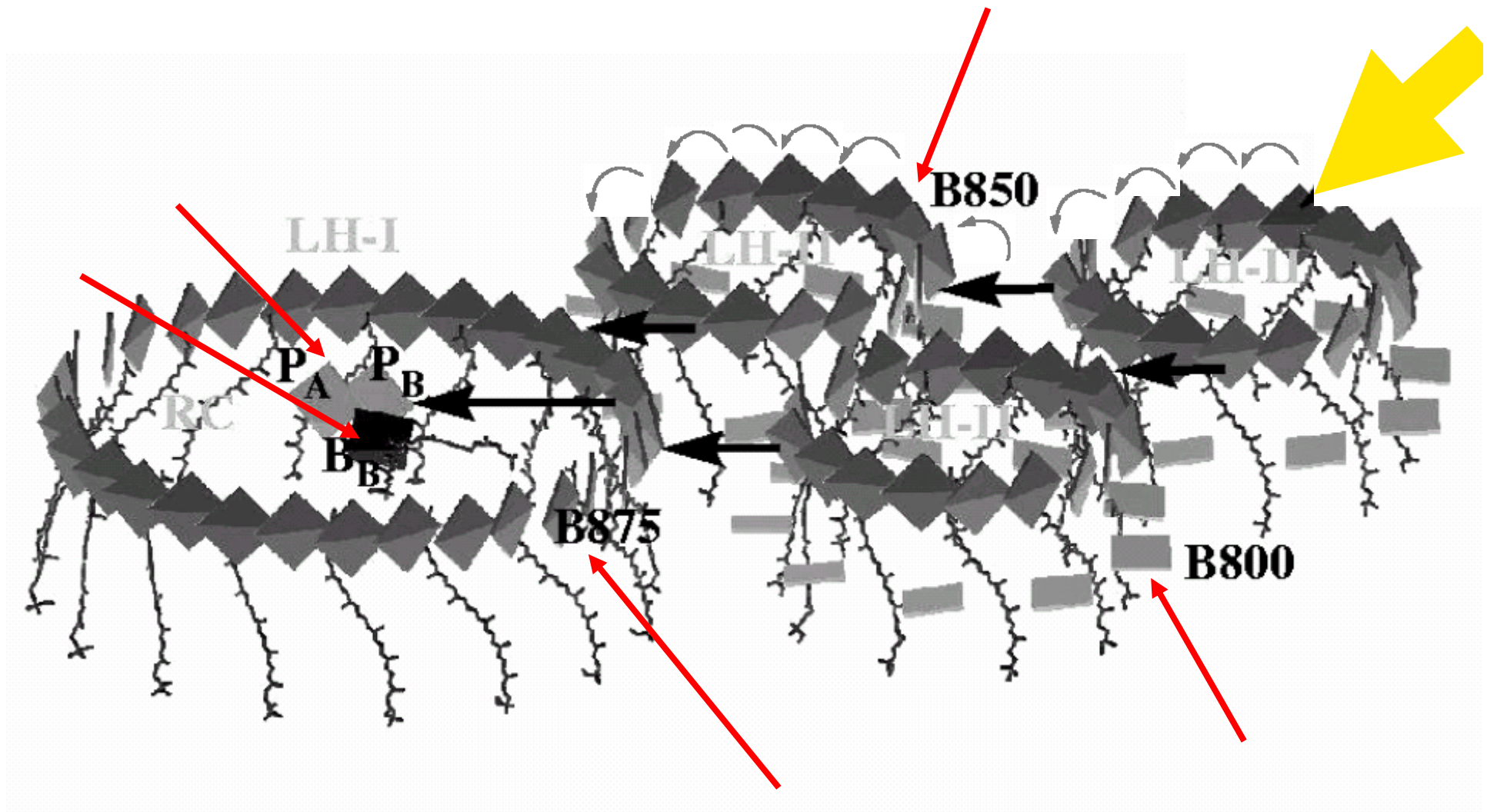
W. Zinth, München
M.E. Michel-Beyerle, München
A. Scherz, Rehovot

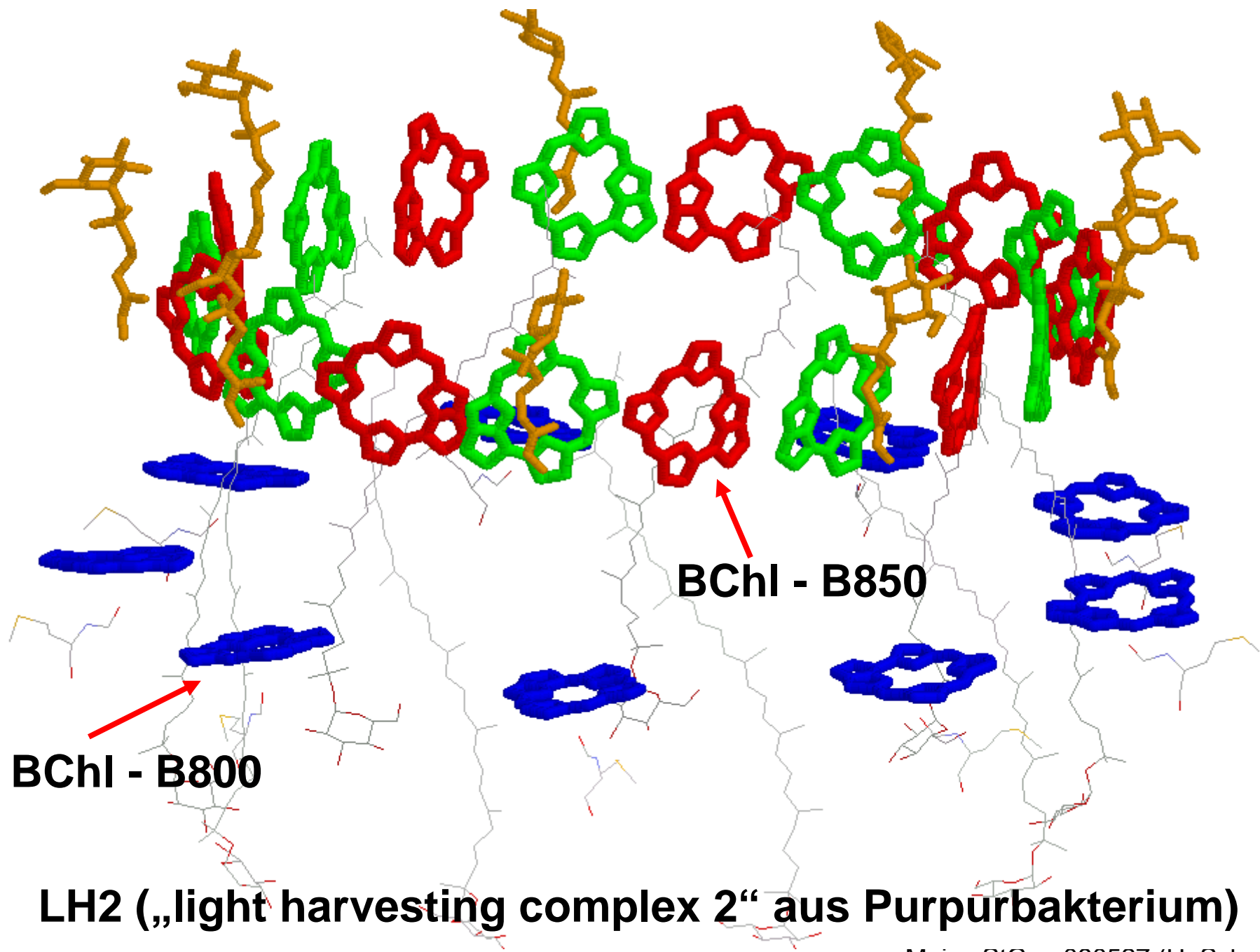
**Monomeres Bakteriochlorophyll B_A ist ein echtes
Intermediat beim Elektronentransfer**

>>>> Viele kleine Schritte verbessern die Effizienz

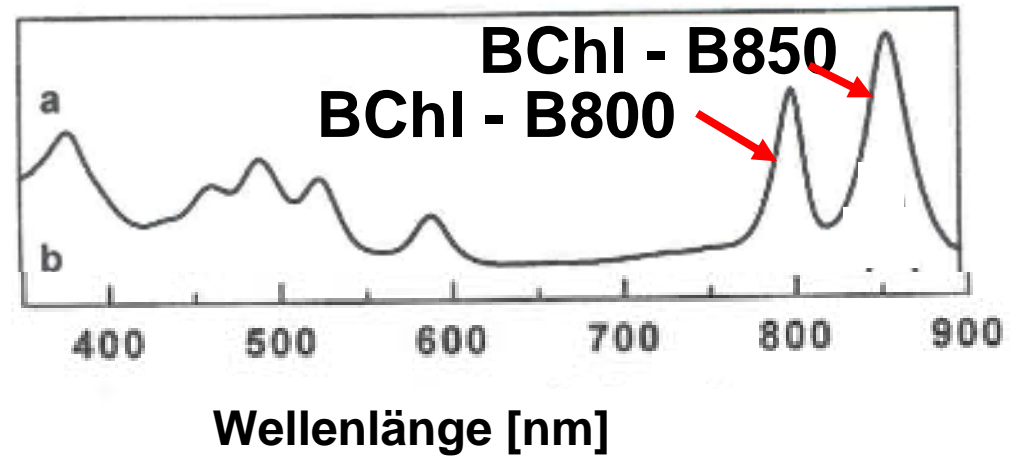
>>>> Nur der rechte Ast ist „produktiv“

Modell des bakteriellen Photosynthese-Komplexes



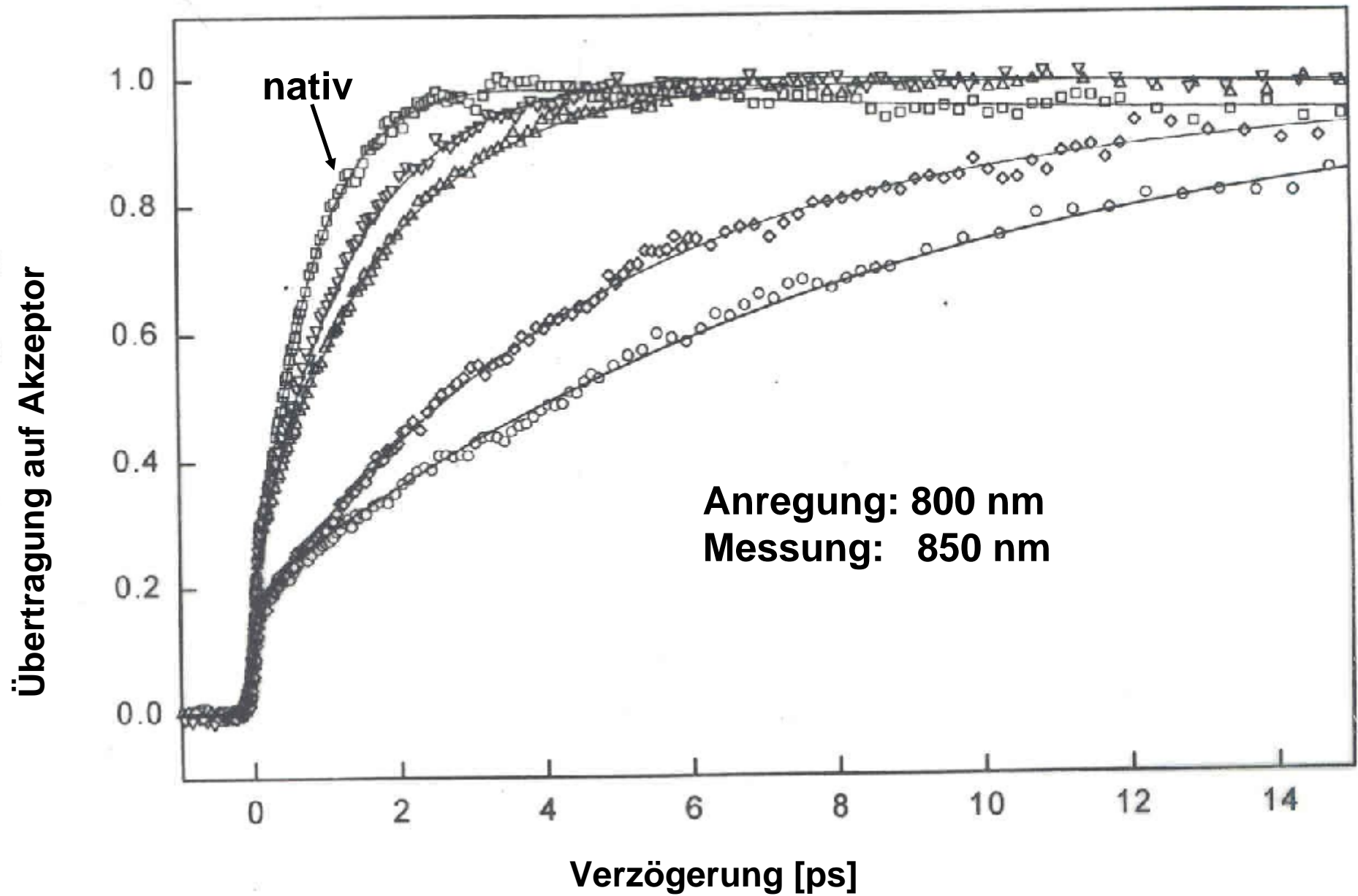


**Verstellen von Donor (= Sender)
und
Akzeptor (= Empfänger**

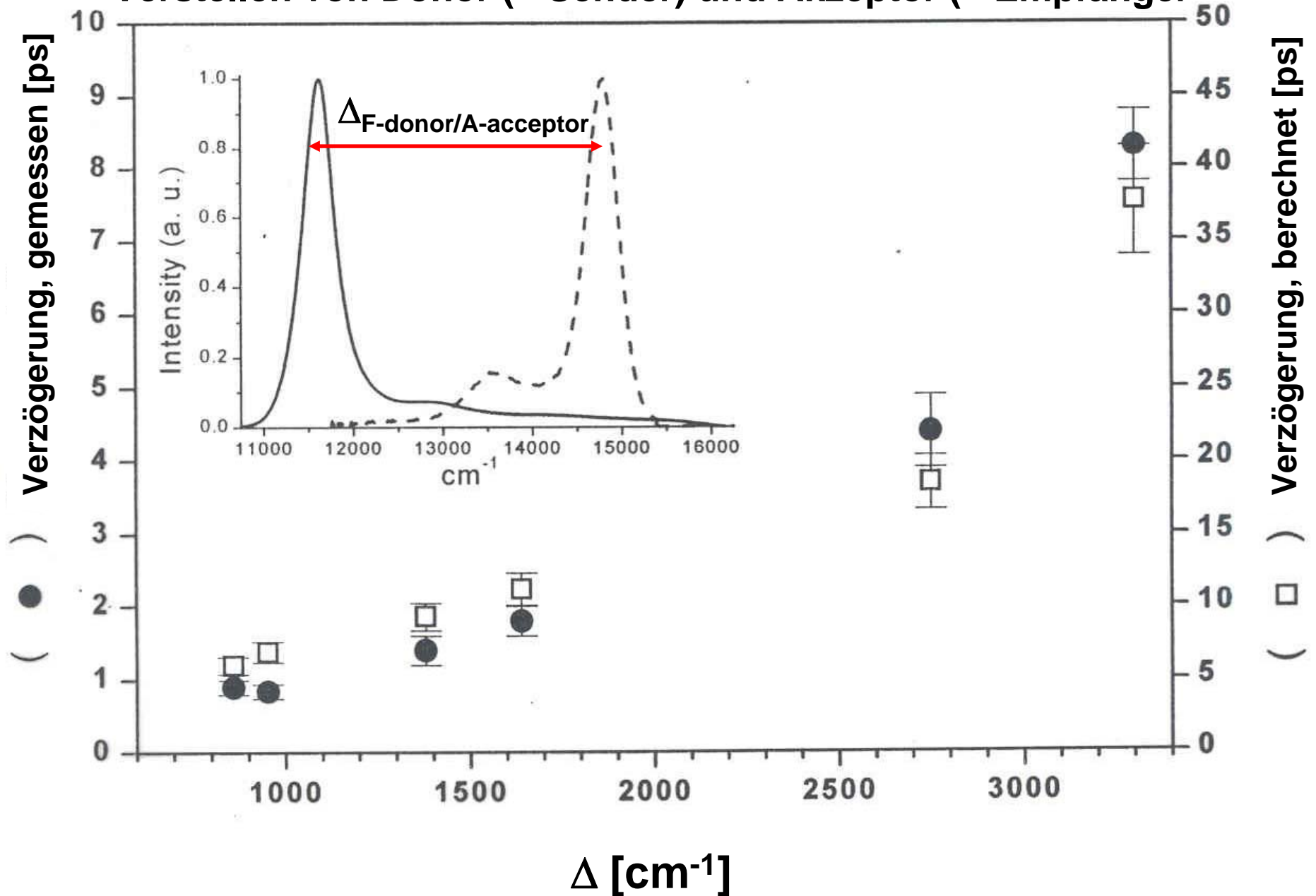


**Einbringen von modifizierten
Pigmenten in die
B800 - Bindungstasche**

R. Cogdell, Glasgow
J. Herek, Lund
D. Leupold, Berlin
L. Fiedor, Cracow



Verstellen von Donor (= Sender) und Akzeptor (= Empfänger)



BChl-B800 ist in LH2 selektiv austauschbar

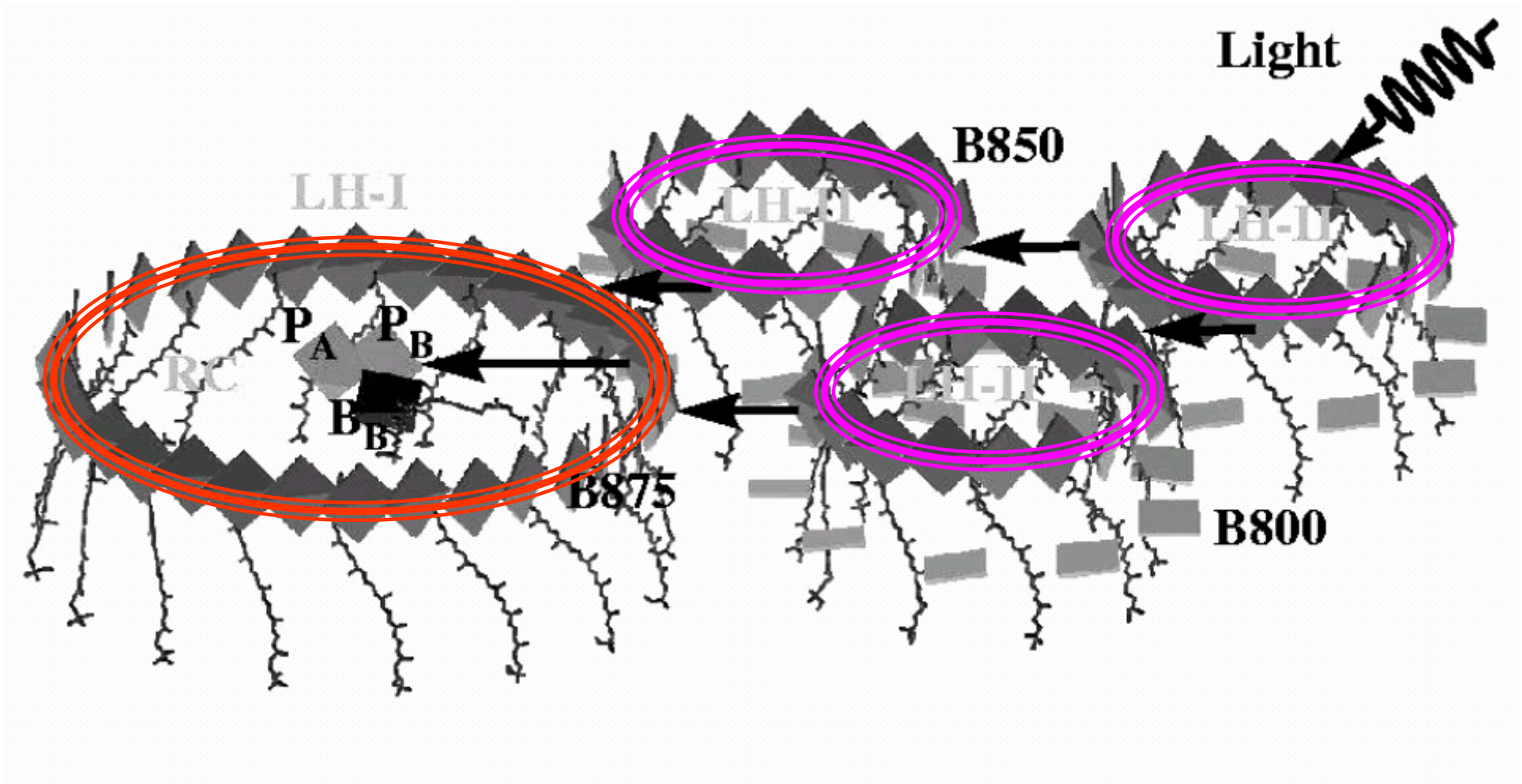
**Energieübertragung verlangsamt sich mit
Vergrößerung der Energielücke**

**Aber: Energieübertragung ist durchgehend um
Faktor 5 schneller als nach Förster berechnet**

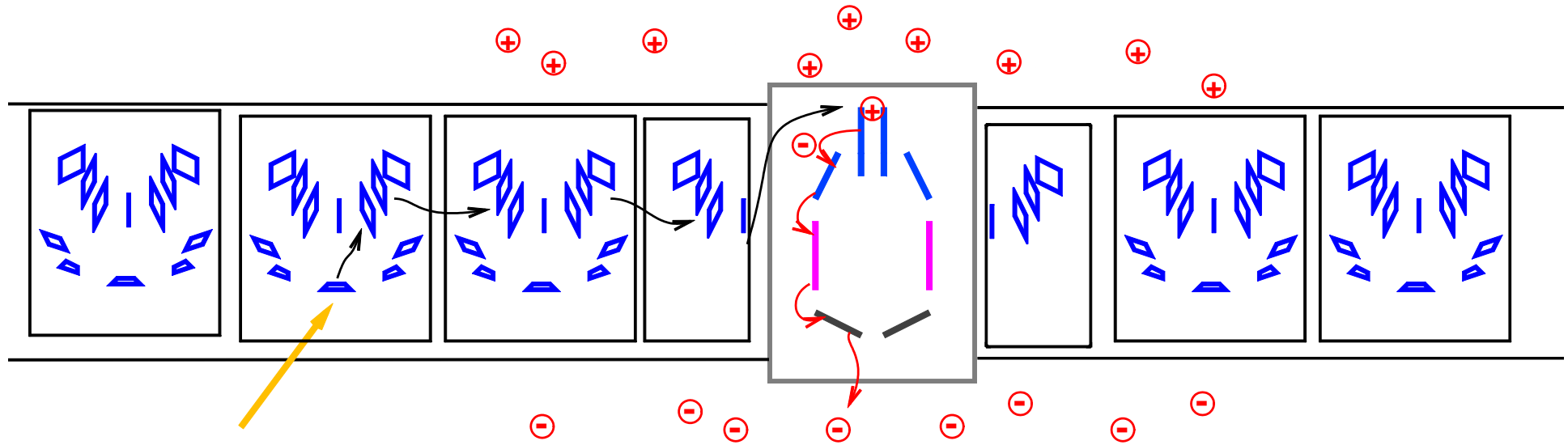
**Akzeptor ist ein „Supermolekül“
(Exciton) aus 16 BChl**

**Auch B870 in LH1 ist ein „Supermolekül“
(exciton) aus ~20 Bacteriochlorophyllen**

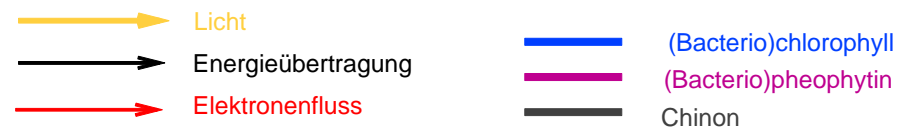
Modell des bakteriellen Photosynthese-Komplexes



Primärprozesse der Photosynthese



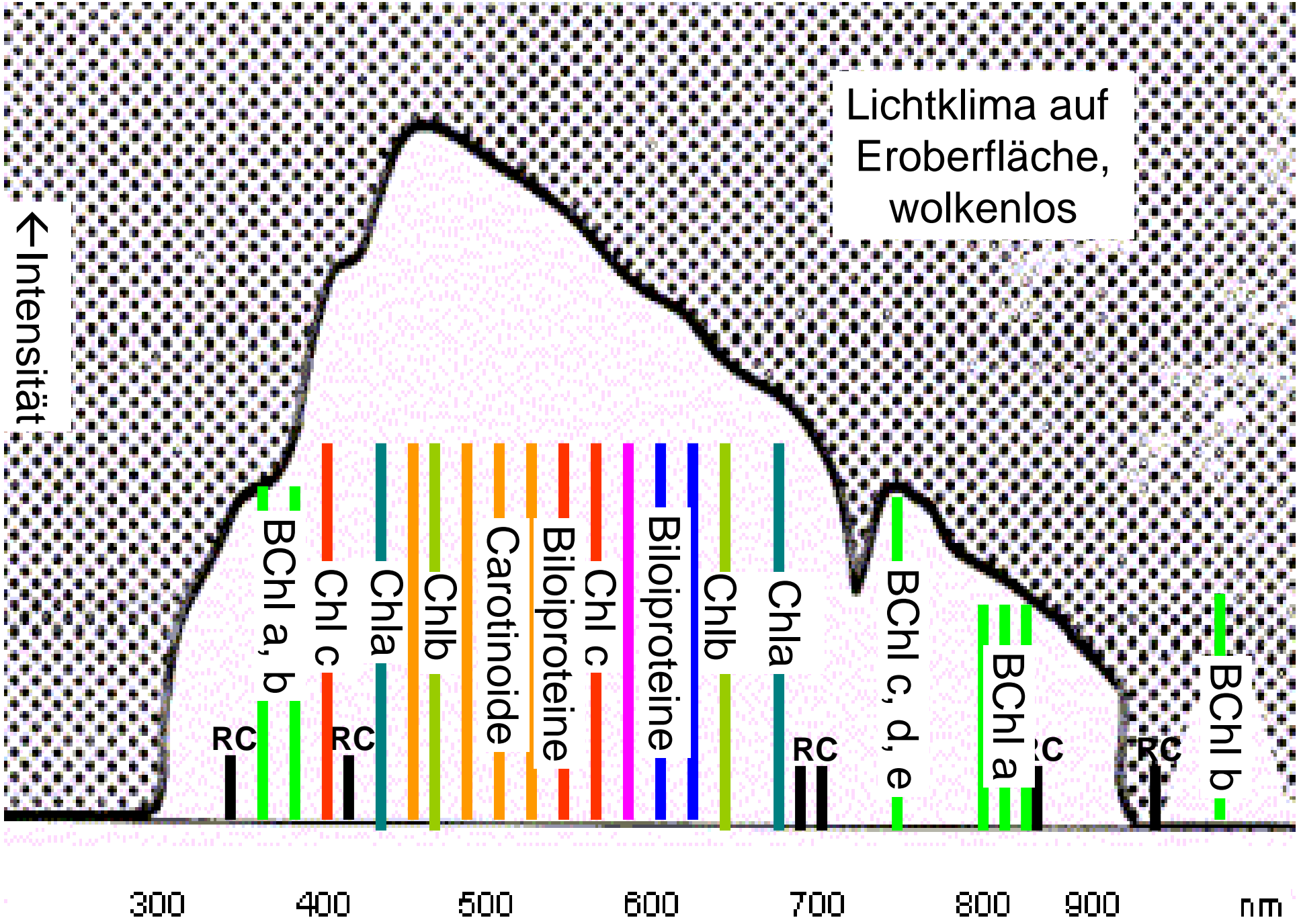
Elektronentransport im Reaktionszentrum



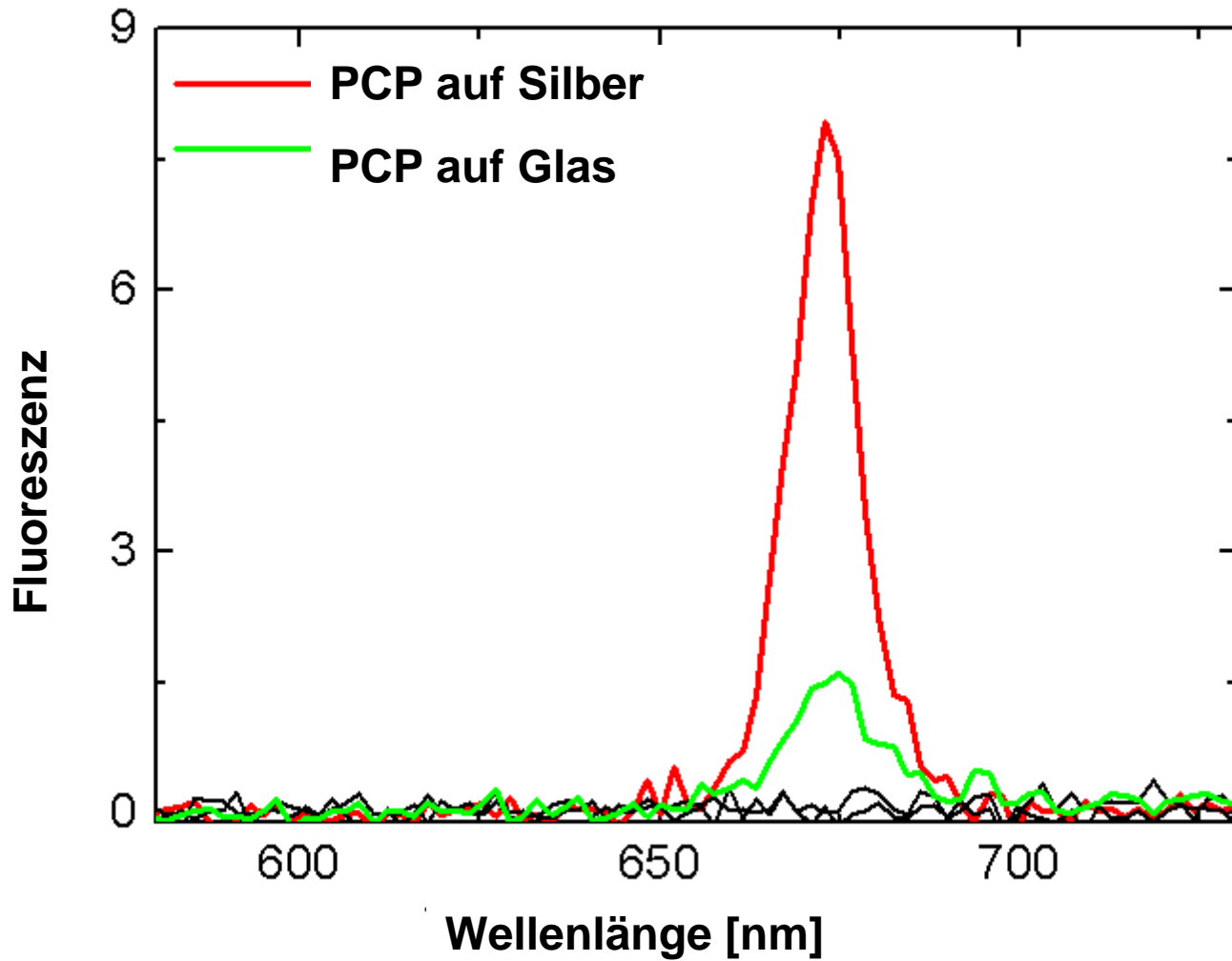
© H. Scheer
ps-membrane-Rc-schematisch.cdw

Lichtklima auf
Eroberfläche,
wolkenlos

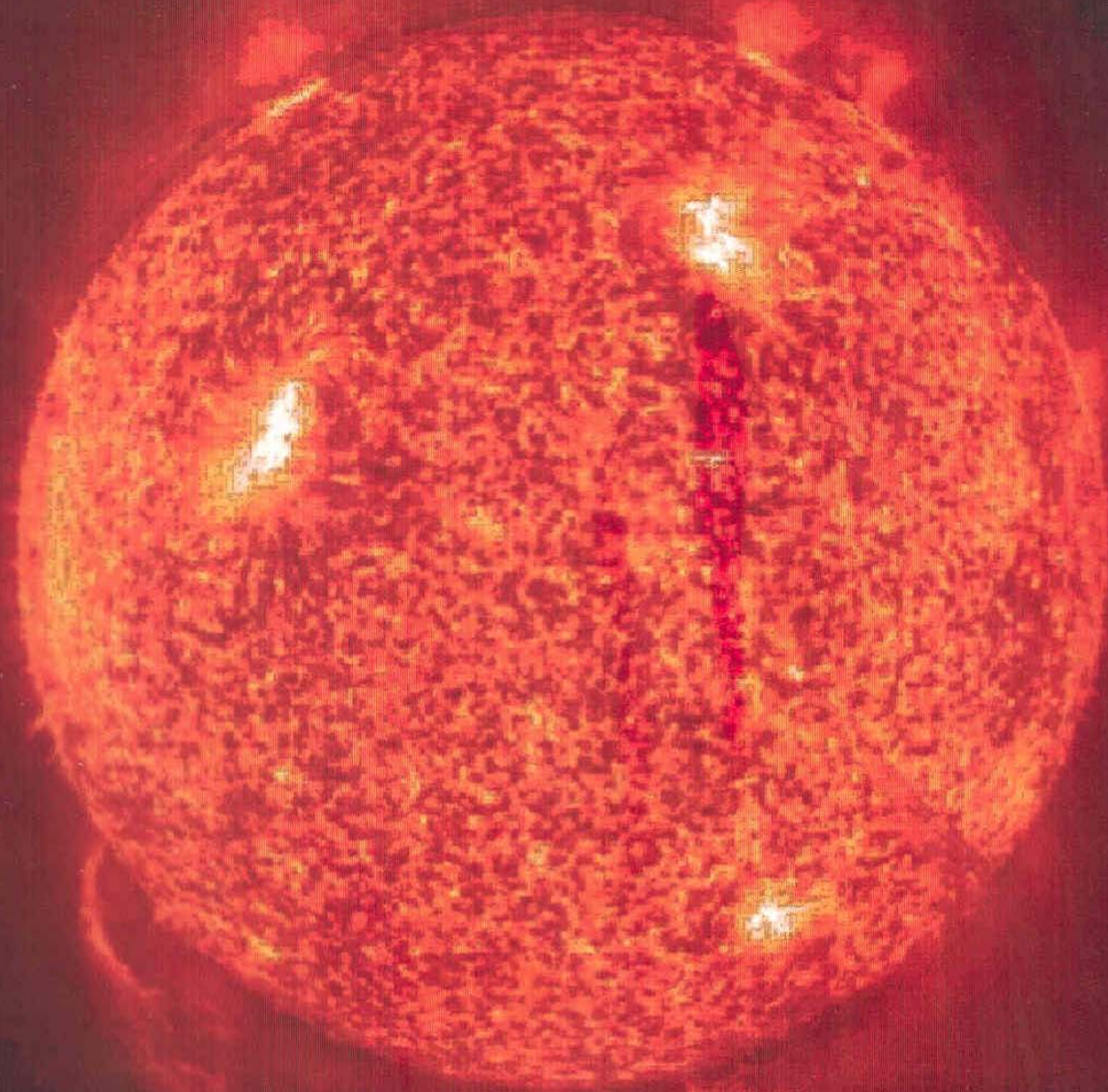
← Intensität



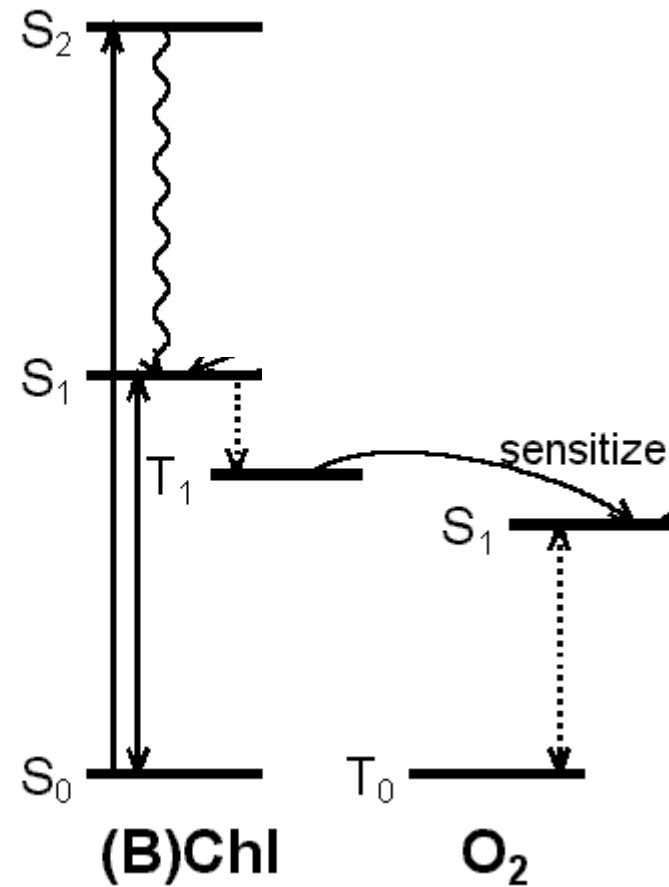
Optimierte Hybrid-Antenne aus natürlichem Peridinin-Chlorophyll-Protein und Silber Nanopartikeln



Sonne als Energiequelle: 1,5 kW/qm

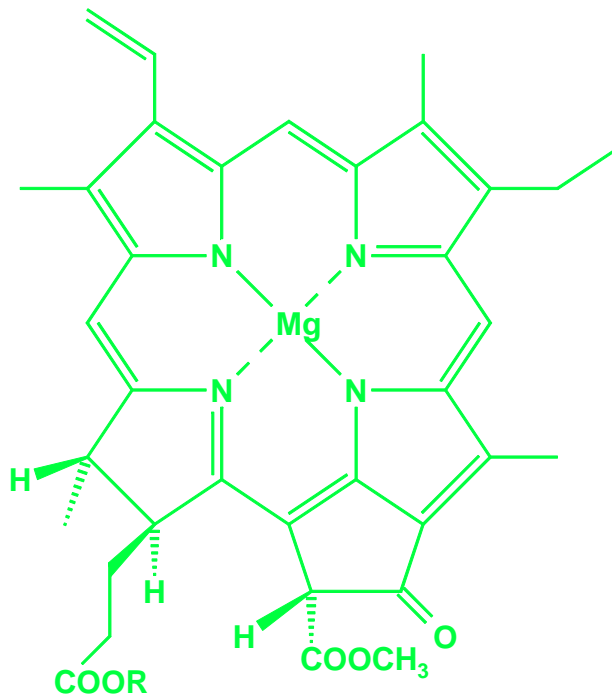


Jablonski Diagram zur $^1\text{O}_2$ Sensibilisierung



Gefahr !

Lebensdauer angeregter Zustände (1S)

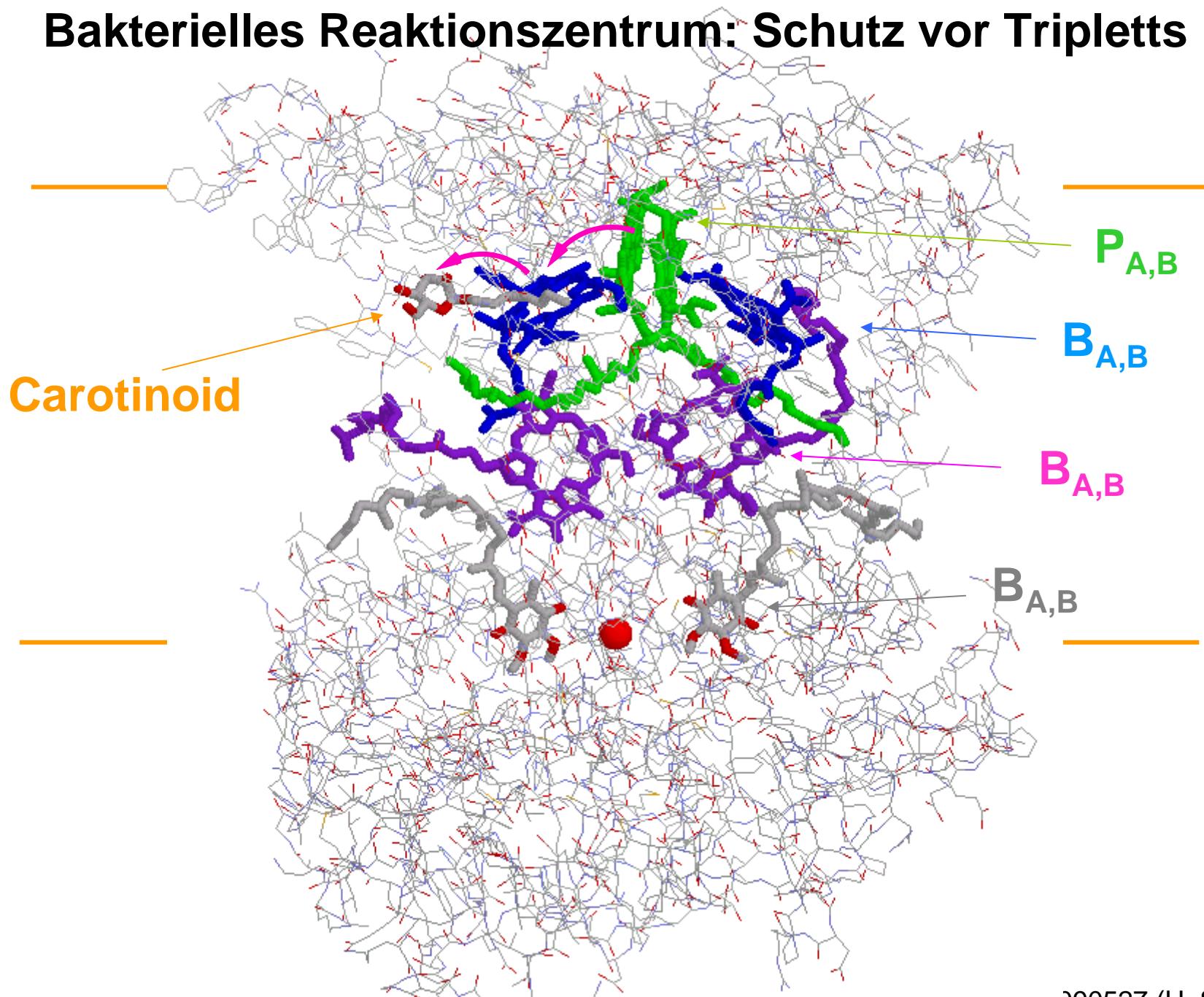


$\tau \approx 5 \text{ ns (0,000.000.005 s)}$



$\tau \approx 0,5 \text{ ps (0,000.000.000.000.5 s)}$

Bakterielles Reaktionszentrum: Schutz vor Triplets



**Das symmetrisch positionierte B_B ist ein Intermediat
beim Triplett Transfer zum Carotinoid**

**>>>>> Rechter Ast ist „produktiv“,
linker Ast ist „Blitzableiter“**

Photodynamischer Effekt

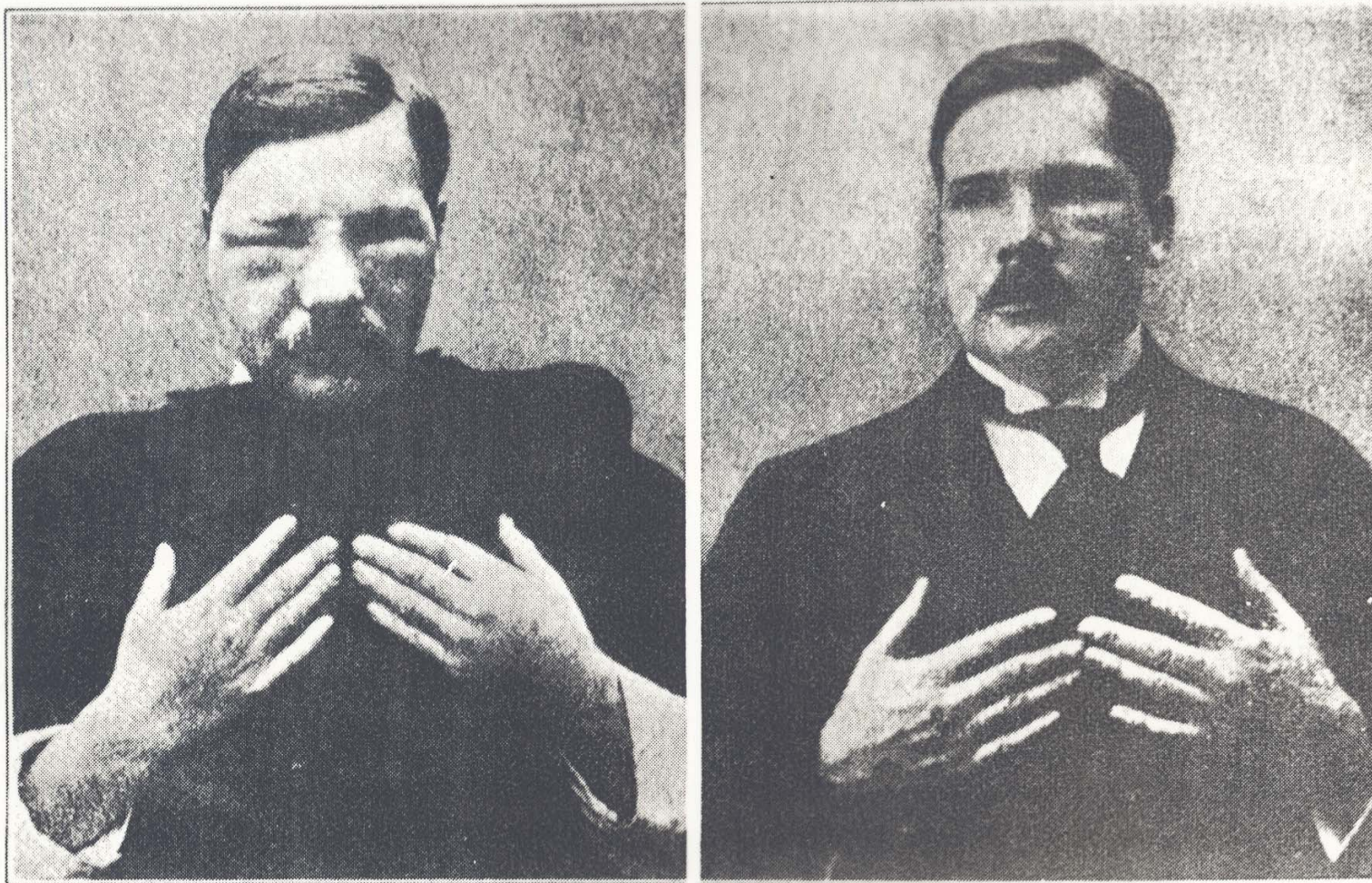
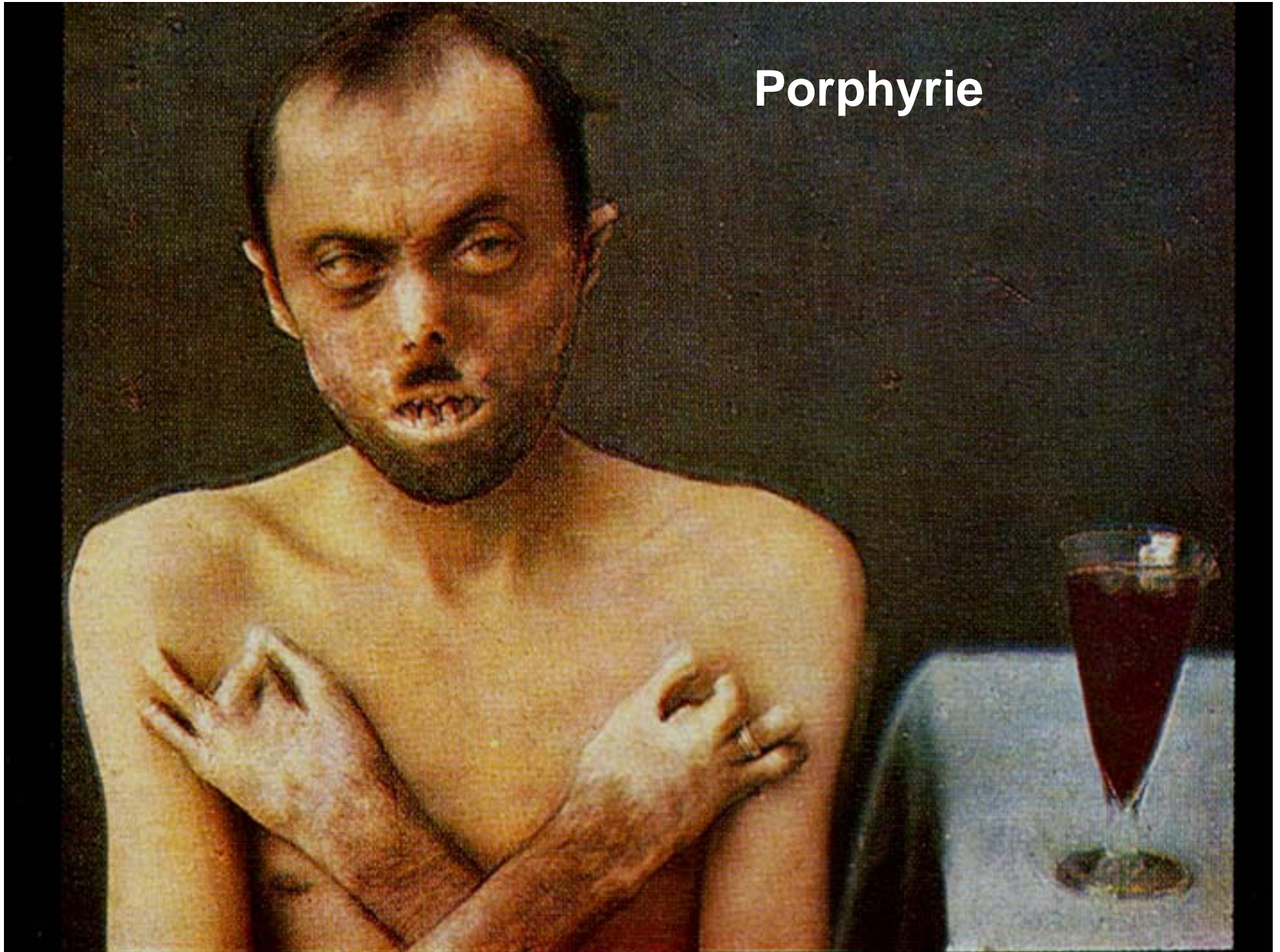
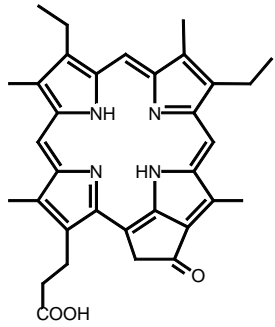


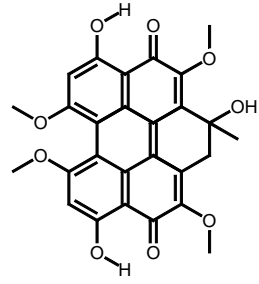
FIG. 10. Swelling observed on exposure to light after intravenous injection of 0.2 gm hematoporphyrin. Meyer-Betz, who performed this "Selbsversuch" on Oct. 14, 1912, was still sensitive to light at the beginning of December. By spring he was completely desensitized. (From Laurens, 1933, p. 496.)

Porphyrie

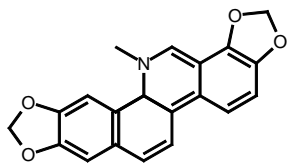




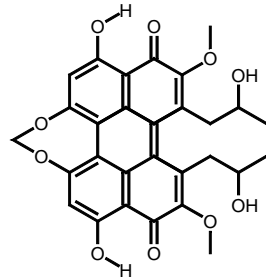
Phylloerythrin



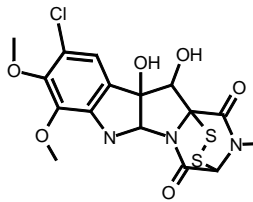
Hypocrellin (*Hypocrella bambusae*)



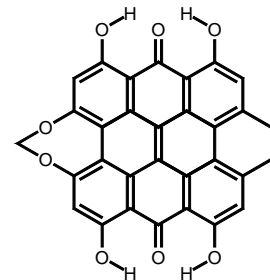
Saguinarin (*Saguinaria canadensis*)



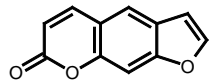
Cercosporin (Pilze)



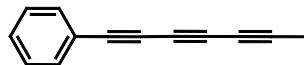
Sporodesmin (*Pithomyces chartarum*)



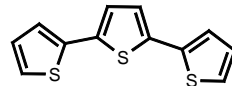
Hypericin (*Hypericum perforatum*)



Furocoumarine (Umbelliferen)



Polyacetylene (Compositen, Pilze)



Terthienyl (*Tagetes*)

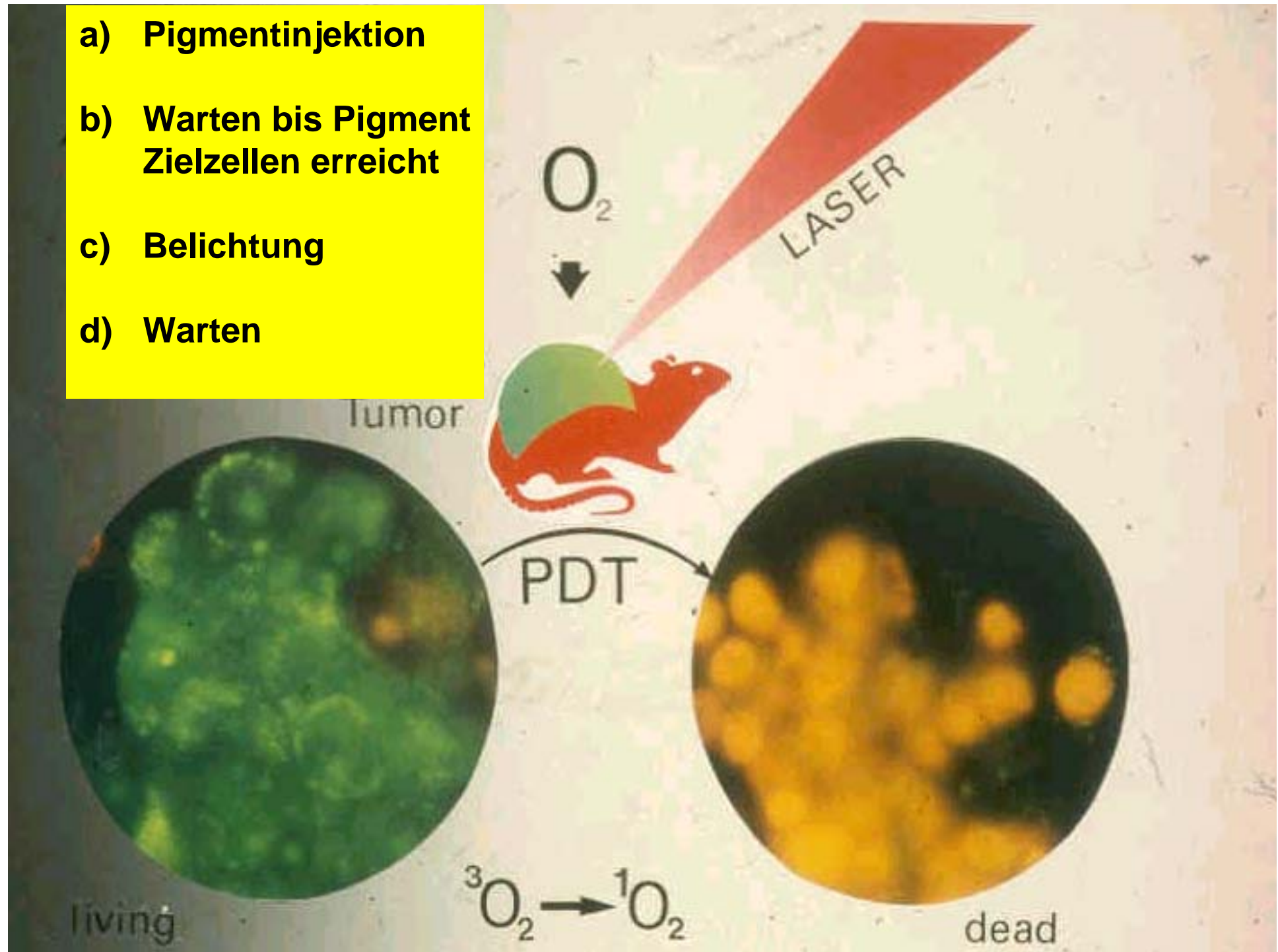
Natürliche Photosensibilisatoren zur Abwehr von Freßfeinden

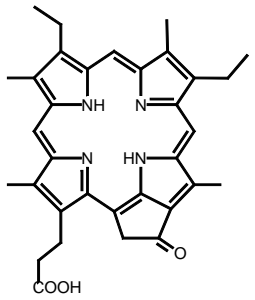
a) Pigmentinjektion

b) Warten bis Pigment Zielzellen erreicht

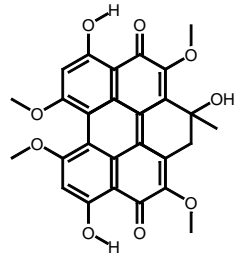
c) Belichtung

d) Warten

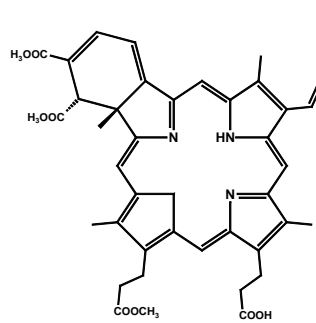




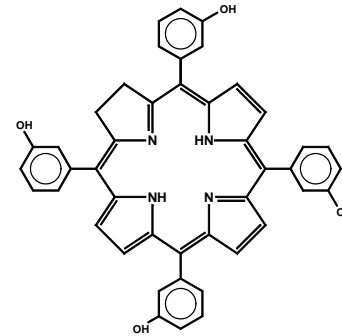
Phylloerythrin



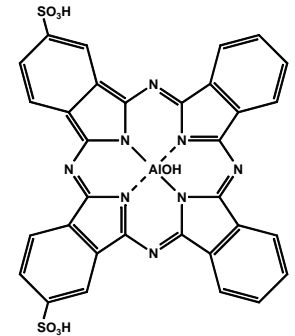
Hypocrellin (Hypocrella bambusae)



Benzoporphyrin-Derivat (Verteporfin, Visudyne® QLT)

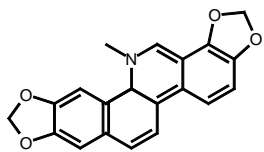


meso-Tetrahydroxyphenyl-Chlorin (m-THPC, Foscan® Scotia)

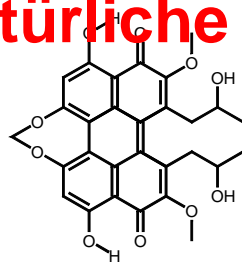


Al-Phthalocyanin-disulfonat (Verteporfin, Visudyne® QLT)

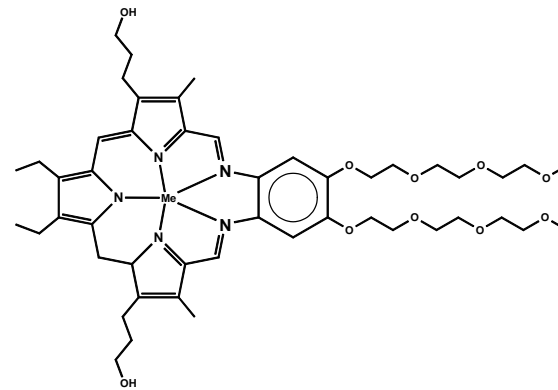
Natürliche und künstliche Photosensibilisatoren



Saguinarin (Saguinaria canadensis)



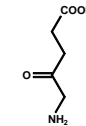
Cercosporin (Pilze)



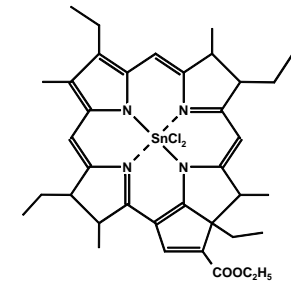
Metallo-Texaphyrin

Me = Lu: Lutrin®, Lutex Pharmaceuticals

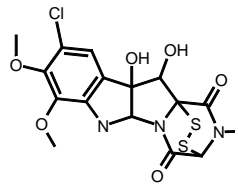
Me = Gs: Xcytrin®, Gadolite® Pharmaceuticals



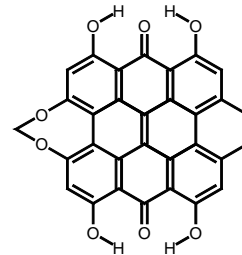
5-Amino-levulinic acid (ALA, Levulan® DUSA)



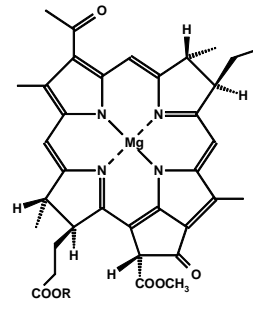
Sn-Etiopurpurin (Purlytin® Miravant)



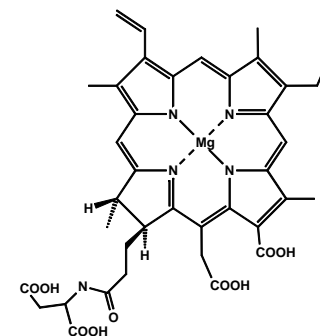
Sporodesmin (Pithomyces chartarum)



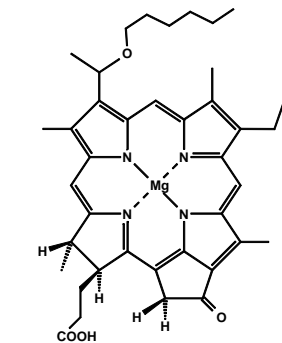
Hypericin (Hypericum perforatum)



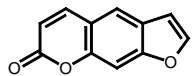
Sn-Etiopurpurin (Purlytin® Miravant)



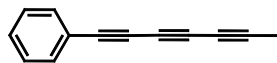
Aspartyl-chlorin e₆ (NPe 6000, N6000)



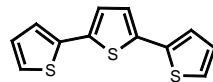
5-Amino-2-hydroxyethylpyropheophorbate (Roswell Park Cancer Inst.)



Furocoumarine (Umbelliferen)

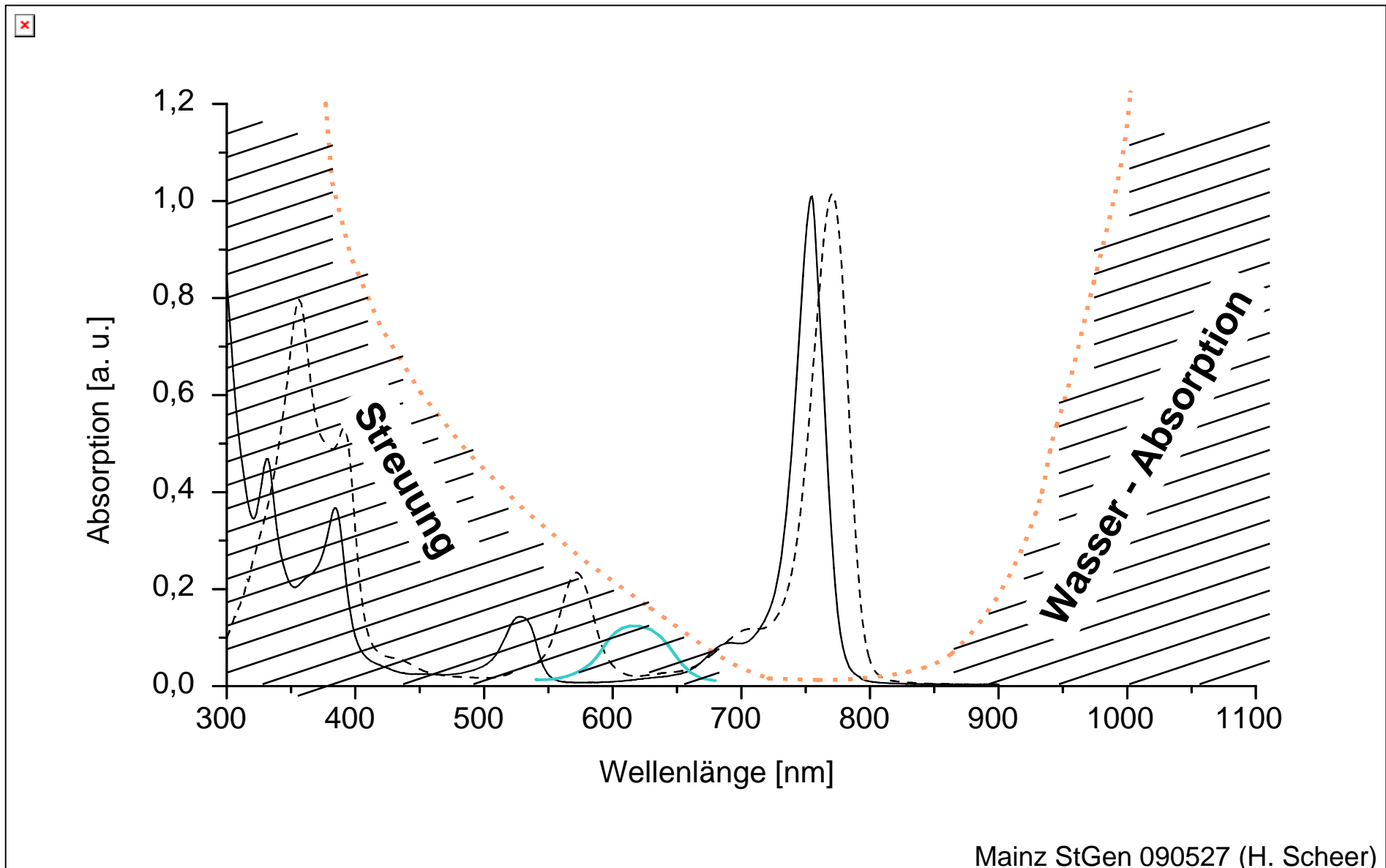


Polyacetylene (Compositen, Pilze)



Terthienyl (Tagetes)

Absorption von **Photofrin**[®] und Bacteriochlorophyllen



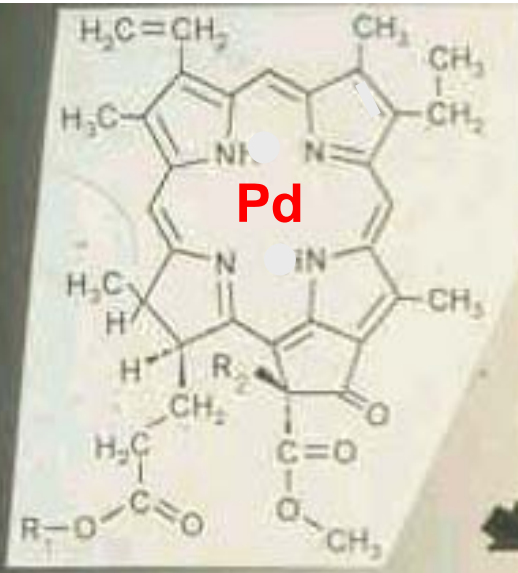
Bakteriochlorophyll im Vergleich zu HPD

Vorteile

- a) Sehr hohe Absorption
- b) Sehr gute spektrale Lage im „therapeutischen Fenster“
- c) Schneller Abbau

Nachteile

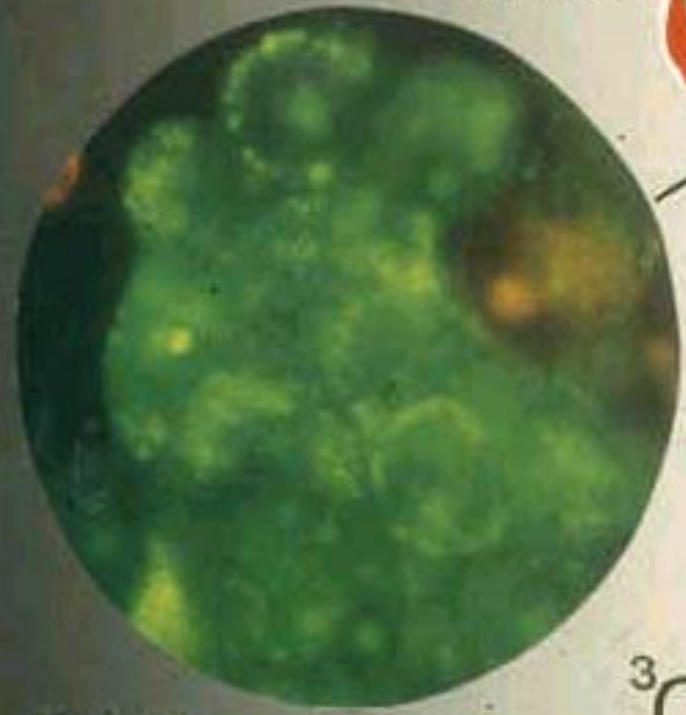
- a) Schlecht zugänglich
- b) Geringe Triplettausbeute
- c) Geringe Wasserlöslichkeit
- d) hemisch und photochemisch sehr empfindlich



O₂

LASER

Tumor



living

PDT



dead



Pd – Bacteriopheophorbid ist sehr guter Sensibilisator

- a) Intensive Absorption im nahen Infrarot
„Therapeutisches Fenster“
- b) Sehr gute Triplettausbeute (>90 %)
- c) Langlebiges Triplett
- d) Anreicherung im High Density Lipoprotein (HDL)
- e) Keine untere Grenzdosis
- f) Schneller Abbau
- g) Angriffsort sind neu gebildete Gefäße,
die den Tumor versorgen

Stand der klinischen Experimente mit Tookad®

Prostatakrebs: Klinische Phase 2/3

Makula – Degeneration: Klinische Phase 2

Vorversuche und neue Verbindungen

Meinen Mitarbeitern

Michael Bandilla
Tatas Brotosudarmo
Jörg Dandler
Gerhard Hartwich
Nina Kälin
Leenawaty Limantara
Heike Snigula
Andreas Struck
Beate Ücker

Ich danke:

Unseren Partnern

Christoph Bräuchle, München
Richard Cogdell, Glasgow
Leszek Fiedor, Krakau
Wolfgang Haehnel, Freiburg
Roger Hiller, Sydney
Eckhard Hoffmann, Bochum
Yasushi Koyama, Japan
Sebastian Mackowski, Torun
Avigdor Scherz, Israel
Kai-Hong Zhao, Wuhan
Wolfgang Zinth, München

Unseren Geldgebern

Deutsche Forschungsgemeinschaft
Deutsch-Israelische Stiftung
Hans-Fischer-Gesellschaft
NEDO
Volkswagen Stiftung

Ende