

Bioanorganische Chemie 1999

Für die Erkenntnis, daß Proteine schon bei ihrer Synthese mit einem „Adreßaufkleber“ versehen werden und – wie eine Paketsendung – anhand dieses Adreßaufklebers aktiv an ihren korrekten Wirkort in einer Zelle transportiert werden, wurde Günter Blobel im letzten Jahr mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet. Auch für Metalloproteine stellt sich die Frage: Wie findet die Zelle ein dringend benötigtes Metallion, und wie gelangt ein Metallion in das aktive Zentrum des Metalloenzym, wo es benötigt wird? Die Dimension des Problems wird klar, wenn man sich verdeutlicht, daß viele essentielle Metalle nur als Spurenelemente in der Natur vorkommen und daß der Durchmesser einer einzelnen Zelle riesig im Vergleich zu molekularen Größenordnungen ist. Ein für alle Organismen lebenswichtiges Enzym ist die Superoxid-Dismutase (SOD), die für die schnelle Beseitigung zellschädigender Superoxid-Radikationen $O_2^{\bullet-}$ sorgt, indem sie deren Disproportionierung zu O_2 und H_2O_2 katalysiert. Intrazelluläre SOD weist in ihrem aktiven Zentrum zwei Cu-Ionen (SOD1) auf, an denen die Katalyse stattfindet. Stockt der Nachschub an Cu-Ionen, so verursachen die hochreaktiven Superoxid-Radikationen sehr schnell irreparable Schäden, z. B. an der DNA, und die Zelle stirbt. Zur Verhinderung solch eines Mangels enthalten Zellen Begleiter für wichtige Metallionen, die Chaperone. Diese „molekularen Anstandsdamen“ sorgen dafür, daß die Metallionen, beispielsweise Kupferionen, auf ihrem Weg durch die Zelle an die richtige Stelle gelangen – eben zur SOD1. Der Gruppe um Rosenzweig gelang es im letzten Jahr, die Struktur eines Kupferchaperons aus Hefebakterien durch Röntgenstrukturanalyse bis 1,8 Å Auflösung zu bestimmen (siehe dazu auch den Trendbericht „Neue Proteinstrukturen“, diese *Nachrichten*, S. 291).¹⁾ Der Strukturanalyse zufolge liegt ein aus zwei Domänen bestehendes Protein vor. Die N-terminale Domäne hat große Ähnlichkeit mit dem bekannten Atx1-Metallochaperon und ist für die Kupfererkennung und -aufnahme verantwortlich. Dagegen erinnert die katalytisch inaktive Struktur der C-terminalen Domäne an die Struktur der SOD. In einer kurz zuvor erschienenen Arbeit zeigten O'Halloran und Mitarbeiter, wie effizient die Kupferchaperone ihre Aufgaben erfüllen, indem sie das Kupferion direkt in die vorgefaltete apo-SOD1 einfügen.²⁾ Aus O'Hallorans Daten kann man 10^9 als obere Grenze für die Zahl an freien Kupferionen pro Zelle abschätzen. Anders ausgedrückt: Hefezellen enthalten nicht ein einziges „unbegleitetes“ Kupferion! Gerät aber die Konzentration an Superoxidradikalen außer Kontrolle, z. B. als Folge einer gestörten Gewebedurchblutung bei einem Schlaganfall oder bei einer rheumatischen Arthritis, tragen die Superoxidradikale wesentlich zu den Entzündungsmerkmalen bei. Eine amerikanisch-italienische Forschergruppe fand nun erstmals mit dem Mangan(II)-Komplex (1) ein niedermolekulares SOD-Analogon, das die Disproportionierung von $O_2^{\bullet-}$ effizient katalysiert, ohne jedoch mit anderen reaktiven Spezies wie NO, Per-oxynitrit, H_2O_2 oder Hydroxylradikalen zu reagieren.³⁾ Mit diesem SOD-Mimetikum, dessen Wirksamkeit sie im Rattenmodell bereits nachwiesen, hoffen die Autoren, den Einfluß der verschiedenen Entzündungsfaktoren besser zu verstehen und in Zukunft auch medikamentös beeinflussen zu können.

Radikale in der Bioanorganischen Chemie

Generell steigt die Zahl an Metalloenzymen, die in Primärschritten ihres katalytischen Zyklus erwiesenermaßen als Radikalketteninitiatoren wirken – organische Radikale sind en vogue in der Bioanorganischen Chemie. Besonders spektakuläre Ergebnisse liefert derzeit die Ribonucleotid-Reductase (RNR), ein für jedes Lebewesen essentielles Enzym, welches die 2'-OH-Gruppe in Nucleotiden durch 2'-H ersetzt. Evolutionsgeschichtlich ist RNR das Enzym, welches den Weg aus einer (möglicherweise existenten) prähistorischen, primitiven RNA-Welt zur heutigen DNA-Welt ebnete. Die mit den Methoden der organischen Synthese außerordentlich schwierig durchzuführende Umsetzung wird im Enzym durch Radikalreaktionen möglich. Vor allem die Gruppe um Stubbe hat in den letzten Jahren die Präsenz von Thiylradikalen als kritische gemeinsame Intermediate aller RNRs zweifelsfrei belegt, im letzten Jahr unter anderem in einer Hochfeld-EPR-Studie.⁴⁾ In RNR der Klasse I wird an einem Oxo-verbrückten Dieisenzentrum ein Tyrosylradikal erzeugt und stabilisiert. Näheren Einblick in den Mechanismus von RNR1 bietet die Kristallstruktur eines Azidkomplexes (2) der R2-Untereinheit, in der ein ungewöhnlich kleiner Abstand von nur 3,4 Å zwischen den beiden Eisenatomen durch die neuartige $\mu-(\eta^2, \eta^1)$ -Koordination einer Carboxylatbrücke (Glutamat 238, rot in (2)) erzwungen wird.⁵⁾ Dadurch wird eine unsymmetrische Sauerstoffspaltung wahrscheinlich, die als ein neuer Mechanismusvorschlag auch für verwandte Enzyme wie die Methan-Monooxygenase (MMO) zu gelten hat. Das spektakulärste Einzelergebnis wurde jedoch für die anaerobe RNR3 berichtet. Einer schwedischen Gruppe gelang die Röntgenstrukturanalyse einer sauerstoffunempfindlichen Mutante von RNR3, die die Nähe eines Glycinrestes, von dem angenommen wird, daß er als Glycylradikal eine Schlüsselrolle im angenommenen Mechanismus spielt, zum aktiven Zentrum belegt.⁶⁾ Fast zeitgleich wies die Arbeitsgruppe um Turecek mit Neutralisierungs-Reionisierungs-Massenspektrometrie nach, daß Glycylradikale stabile Spezies sind.⁷⁾ Radikale in der Natur inspirieren inzwischen auch synthetisch orientierte Anorganiker, wie Wieghardt und Chaudhuri mit von der Galaktose-Oxidase abgeleiteten Kupferkatalysatoren für die selektive Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden bei gleichzeitiger Bildung von H_2O_2 aus O_2 zeigten.⁸⁾

Studien an reaktiven Cu-O-Intermediaten in vielen Enzymen und Modellkomplexen fanden einen weiteren Höhepunkt in den Strukturuntersuchungen einer Brenzkatechin-Oxidase (auch o-Diphenol-Oxidase und engl. Catechol oxidase

genannt) aus Süßkartoffeln, die von Krebs und Mitarbeitern veröffentlicht wurden.⁹⁾ Brenzkatechin-Oxidase ist ubiquitär in Pflanzen und katalysiert unter Reduktion von Sauerstoff zu Wasser die Oxidation von *o*-Diphenolen zu *o*-Chinonen, die dann zu braunem Melanin polymerisieren und so die Pflanze, etwa nach Verletzungen, schützen. Wie auch Hämocyanin und Tyrosinase weist Brenzkatechin-Oxidase ein Typ-3-Dikupferzentrum auf. Die Kristallstrukturanalysen des Cu^{II}-Cu^{II}- und des Cu^I-Cu^I-Zustandes sowie eines Inhibitor-Komplexes mit Phenylthioharnstoff machen in Einklang mit EXAFS-Daten einen Mechanismus plausibel, bei dem molekularer Sauerstoff als verbrückendes Peroxid gebunden wird. Der Brenzkatechin-Oxidase ähnliche zweikernige Cu₂O₂-Komplexe wurden hauptsächlich von der Gruppe um Tolman intensiv untersucht.¹⁰⁾ Eine japanische Gruppe synthetisierte einen Cu₂O₂-Komplex, der nach der Röntgenstrukturanalyse Ähnlichkeit mit dem aktiven Zentrum von Hämocyanin hat. In der Tat ist dies der erste Komplex, der bei Normalbedingungen reversibel O₂ zu binden vermag.¹¹⁾ Die Hypothese, daß für die Aktivierung von Eisen peroxointermediaten, z. B. in Bleomycin, zuerst eine Protonierung der H₂O₂-Gruppe notwendig ist, stützen von Que und Mitarbeitern erhaltene Ergebnisse.¹²⁾ In einer Resonanz-Raman-Studie konnten sie zeigen, wie die Deprotonierung der für die Alkanhydroxylierung aktive Hydroperoxidspezies (3) zu dem katalytisch inaktiven Peroxokomplex (4) führt.

Platin und DNA – eine unendliche Geschichte

Verbindungen wie Bleomycin schlagen die Brücke zum zweiten wichtigen Interessengebiet bioanorganischer Chemiker, der DNA. Wie schon in den letzten Jahren erstreckt sich immer noch ein erheblicher Teil der Aktivitäten auf die Untersuchung des Wirkmechanismus von *cis*-Platin und die Suche nach analogen Wirkstoffen für die Tumorthherapie. Die lange Zeit akzeptierte Ansicht, daß *cis*-Platin die Replikation der Zelle verhindert, indem es zwei DNA-Stränge irreversibel verknüpft, muß zumindest erweitert werden. Wahrscheinlicher ist inzwischen, daß [(NH₃)₂Pt]²⁺ an zwei benachbarte Guanineinheiten desselben Stranges bindet, wodurch die DNA-Duplex geknickt und teilweise auseinandergezogen wird. Aufgrund der veränderten Geometrie ist eine Reparatur des Schadens durch Reparaturenzyme stark erschwert, wie eine Arbeit aus Lippards Gruppe zeigt.¹³⁾ Die veränderte DNA-Struktur bindet High-mobility-group (HMG)- und andere Proteine mit hoher Affinität und verhindert eine Annäherung der Reparaturenzyme. Eine Kristallstrukturanalyse einer platinieren DNA-Duplex mit gebundenem HMG-Protein (Abbildung 1) zeigt, daß die Helix II des HMG-Proteins mit dem Zucker-Phosphat-Rückgrat des platinieren Stranges wechselwirkt, wohingegen Helix I vor allem an den anderen Strang bindet. Die gesamte Bindungsstrecke ist nur etwa fünf Basenpaare lang, die Bindung wird aber zusätzlich erheblich verstärkt, indem sich der Phenylring des Phenylalanin 37 (F37) zwischen die beiden platinieren Guaninbasen einschiebt. So weist eine Mutante, in der F37 gegen Alanin ausgetauscht wurde, eine deutlich geringere Bindungsaffinität auf. Die Entwicklung klinisch wirksamer *cis*-Platin-Analoga konzentriert sich inzwischen auf solche Derivate, die eine tumorstatische Wirkung auch auf bereits gegen *cis*-Platin resistente Zellen aufweisen. Eine solche Verbindung ist der 2-Picolin(2-pic)-Komplex *cis*-[PtCl₂(NH₃)-(2-pic)] (5), der sich bereits in der Phase I der klinischen Erprobung befindet. Sadlers Gruppe legte erstmals aus einer NMR-Strukturuntersuchung erhaltene Daten zum Bindungsmodus dieser wichtigen neuen Substanz vor.¹⁴⁾ Wie *cis*-Platin verbrückt (5) an einer platinieren 14-mer-DNA-Doppelhelix zwei benachbarte Guaninbasen (d(GpG)-Bindungstyp). Zusätzlich paßt der 2-Picolinrest perfekt in die gebildete große Furche und liegt parallel zum Phosphatrückgrat. Aus dieser zusätzlichen stabilisierenden Wechselwirkung leiten die Autoren die hohe kinetische Stabilität des DNA-Adduktes ab, die ein Grund für die fehlende *cis*-Platin-Kreuzresistenz sein könnte. Dieselbe Gruppe verfolgt auch einen Ansatz, die Toxizität und Selektivität von *cis*-Platin-Analoga durch Kombination mit Phototherapie zu erhöhen, die „Photochemotherapie“. *cis*-Diodoplatin(IV)-Komplexe, zum Beispiel [Pt(OH)₂I₂(NH₂-C₂H₄-NH₂)] (6), reagieren bei Bestrahlung mit Licht ($\lambda = 458 \text{ nm}$) selektiv mit dem N7-Zentrum von Guanosinmonophosphat.¹⁵⁾ Die erheblichen Nebenwirkungen von Platinverbindungen ließen sich möglicherweise mindern, wenn es gelänge, wenig toxische Verbindungen wie (6) in den Tumor einzuschleusen und erst dort durch Belichtung zu aktivieren.

Der Natur auf der Spur: Biomimetische Chemie

Auch nach Metallkomplexen, die die Hydrolyse von Phosphateestern katalysieren und zur Konstruktion synthetischer Nucleasen geeignet sind, wird weiter eifrig gesucht. Einerseits werden immer effektivere, d. h. schnellere Katalysatoren entdeckt, wie ein makrocyclischer zweikerniger La³⁺-Komplex¹⁶⁾ oder der Zirconium(IV)-Komplex (7).¹⁷⁾ Andererseits werden neue Konzepte zur Steigerung der Spezifität erprobt, so etwa durch Verknüpfung eines hydrolytisch aktiven Kupfer(II)-Terpyridinkomplexes mit einem Nuclease-resistenten 2'-O-Methyloligonucleotid¹⁸⁾ oder mit einem Kupfer(II)-Komplex des Amino-trisaccharids Kanamycin.¹⁹⁾ Über den Tag hinausweisend ist eine umfassende Untersuchung der Kinetik und Struktur von 30 Tris(pyrazolylborat)zinkkomplexen, mit der die Autoren eine Trajektorie eines allgemeinen Mechanismus für die Zink-katalysierte Phosphatesterhydrolyse verfolgen können.²⁰⁾ Die Rolle der trivalenten Metallionen in sauren Phosphatasen untersuchten Merck und Averill – und stießen dabei auf das erste (wenn auch künstlich erzeugte) aktive aluminiumhaltige Enzym.²¹⁾ In einer synthetisch orientierten Arbeit zeigten van Boom und Reedijk, wie durch Wahl geeigneter Schutzgruppen auch bei der Festphasensynthese von Oligonucleotiden der Ort der Platinierung gezielt gesteuert

werden kann.²²⁾ Lippert und Mitarbeiter nutzten das *trans*-[(NH₃)₂Pt]²⁺-Fragment und eine geschickt erzwungene Kombination von Wasserstoffbrückenbindungen zum Aufbau eines molekularen Vierecks aus allen vier Nucleobasen (8).²³⁾ Den Aufbau eines synthetischen Ruthenium(II)-DNA-Hairpin-Motivs mit Standardmethoden der DNA-Festphasensynthese publizierte eine amerikanische Gruppe. Die Fluoreszenzeigenschaften des Rutheniumkomplexes machen diese Verbindung zum Studium von Elektronen- und Energietransfer in DNA geeignet.²⁴⁾

Auch bei Lanthanverbindungen für bildgebende Verfahren (magnetic resonance imaging, MRI) gibt es Fortschritte. Nachdem Probleme wie Wasserlöslichkeit und Aufnahme in Zellen weitgehend gelöst sind, geht die Entwicklung von Verbindungen der zweiten Generation dahin, die Relaxationseigenschaften durch äußere Einflüsse zu verändern – z. B. durch Variieren des pH-Wertes²⁵⁾ oder Hinzufügen von Ca²⁺-Ionen.²⁶⁾ Besonders vielversprechend ist die Kombination von MRI-Kontrastreagenzien mit Tumormarkern. Anders als in bisherigen Arbeiten zur Verknüpfung von Tumorantigenen mit Gd³⁺-Komplexen nutzen Bertozzi et al. den veränderten Sialylsäurestoffwechsel von Tumorzellen für die selektive Einführung von Lanthanoidkomplexen.²⁷⁾ Erste Fluoreszenzdaten weisen auf eine genügend hohe und selektive Beladung der Zellen mit den Metallkomplexen hin, so daß man auf die ersten MRI-Bilder gespannt sein darf.

Auch einige interessante biomimetische Modellsysteme wurden im letzten Jahr publiziert. Das bisher beste biomimetische Modell für die wasseroxidierende Triade des Photosystems II (PS II) stellte die Gruppe von Strying vor.²⁸⁾ Die synthetische Redoxtriade besteht aus einem Ruthenium(II)-Komplex, der nach Photo oxidation durch ein kovalent gebundenes Tyrosin reduziert wird. Das intermediär entstehende Tyrosylradikal, dessen transientes EPR-Signal unter Belichtung aufgezeichnet werden kann, oxidiert einen Mangankomplex als drittes Element der Triade. Auch wenn die Quantenausbeute dieses synthetischen Systems noch nicht besonders hoch ist, so stimmen doch die Redoxpotentiale mit denen des PS II recht gut überein. Kürzlich wurden auch die kinetischen Parameter des Elektronentransfers in ähnlichen, synthetisch anspruchsvollen Systemen untersucht.²⁹⁾ Abzuwarten bleibt, ob der aufsehenerregende Befund einer amerikanischen Gruppe, die über O₂-Entwicklung aus Wasser an einem zweikernigen Mn-Komplex in Gegenwart von Hypochlorit berichtet, in unabhängigen Experimenten auch bestätigt werden kann.³⁰⁾ Einen schaltbaren, künstlichen Kaliumionenkanal entwickelte eine englische Gruppe.³¹⁾ Zwar mutet das System aus vier verbundenen Kronenethern mit einem kovalent gebundenen Ferrocen ausgesprochen anorganisch an, jedoch könnte die Funktionsprüfung an isolierten Hamsterneuronen mit „Patch-Clamp-Technik“ kaum biologischer sein. Für den Aufbau synthetischer Biopolymere könnte das von Beck et al. durch Sonogashira-Kopplung synthetisierte Hexakis(*p*-ethinylphenyl alaninyl)benzol als Templat dienen, wie die Autoren durch Synthese von Dendrimeren des Poly(ornithin)-Derivates zeigen konnten.³²⁾

Zwei schon in den letzten Jahren stark beachtete Enzyme wurden von mehreren Gruppen weiterhin intensiv bearbeitet. Für die Nitrogenase, die die Reduktion von N₂ zu NH₃ katalysiert, lieferte die Gruppe um Pickett den Nachweis, daß der isolierte [MoFe₇S₉]-Cofaktor (FeMoCo) bei Potentialen kleiner als – 100 mV katalytisch H₂ entwickelt.³³⁾ Diese katalytische Umsetzung wird durch Zugabe von CN⁻ inhibiert, und der FeMoCo kann bei noch niedrigerem Potential reversibel CO binden.³⁴⁾ Unter geeigneten Bedingungen – so hoffen die Autoren – könnte der isolierte FeMoCo sogar alleine die Reduktion von Distickstoff zu Ammoniak katalysieren. Immerhin konnte in einem Diazen-Modellkomplex erstmals die Bildung von HD durch D₂/H⁺-Austausch nachgewiesen werden.³⁵⁾ Im Falle der Hydrogenasen – nach Cobalaminen und den nickelhaltigen Methyl-Reduktasen die dritte große Klasse von Organometalloenzymen – belegen die inzwischen bekannten Kristallstrukturanalysen der [NiFe]- sowie der lediglich Eisen enthaltenden [Fe-only]-Form einmal mehr, daß Strukturdaten allein keine Probleme lösen. So machen theoretische Arbeiten wahlweise Fe oder Ni als Zentren der Katalyse plausibel, und in der Tat spricht einer der Autoren von „a relatively flat potential energy surface for geometrical change at Fe, CO, S and bound H“³⁶⁾ – was derzeit durchaus als eine vornehme Umschreibung für eine gewisse Unsicherheit bei der Interpretation der bekannten Daten gelten darf. Auch bei der Darstellung von Modellsystemen kann noch viel verbessert werden, wie ein Vergleich der Koordinationsweisen des derzeit besten Modellkomplexes³⁷⁾ (9) und der aus einer kristallstrukturanalytisch bestimmten Umgebung der Metallzentren in [NiFe]-Hydrogenasen (10) zeigt. Zwar gelang es erstmals, zwei verbrückende Sulfidliganden zwischen die Metallzentren in (9) einzuführen – aber die weiteren Liganden stimmen wie die Koordinationsweisen der Metallzentren nur näherungsweise. Allerdings ist eine genaue Übereinstimmung gar nicht unbedingt nötig, um z. B. die IR-Spektren im Bereich der Streckschwingungen von Cyanid- und Carbonylliganden in verschiedenen Oxidationszuständen zu reproduzieren. Erstaunlicherweise weist der lange bekannte Komplex [CpFe(CN)₂CO]⁻ eine hervorragende Übereinstimmung mit den von der [NiFe]-Hydrogenase erhaltenen Spektren auf, wie die Darensbourgs in einer Reihe von Publikationen zeigten.

Abschließend ist auf einige Zeitschriftenbände und Übersichtsartikel hinzuweisen: Der gesamte Septemberband der *Chemical Reviews* (9/99) ist dem Thema „Medicinal Inorganic Chemistry“ gewidmet. Zum Thema „Metals in Medicine“ präsentierte die *Angewandte Chemie* kürzlich einen Übersichtsartikel von Sadler.³⁸⁾ Die *Coordination Chemistry Reviews* widmeten einen Teil des Bandes 184 dem Thema „Transition Metal and Lanthanide Complexes as Diagnostic Tools“. Auch der Band 182, gewidmet der „Coordination Chemistry in Germany“, enthält einige interessante Übersichtsartikel deutscher Autoren zum Thema Bioorganische Chemie. Schließlich ist der gesamte Band 589 des *Journal of Organometallic Chemistry* der „Bioorganometallic Chemistry“ gewidmet und gibt einen Überblick über aktuelle Trends dieses jungen Gebietes.

Zusätzliche Literatur zu verschiedenen Teilgebieten der Bioanorganischen Chemie des letzten Jahres ist auf der Homepage des Autors aufgeführt (http://www.mpi-muelheim.mpg.de/mpistr_metzler.html).

Nils Metzler-Nolte, Max-Planck-Institut für Strahlenchemie, Mülheim/Ruhr

- 1) A. L. Lamb, A. K. Wernimont, R. A. Pufahl, V. C. Culotta, T. V. O'Halloran, A. C. Rosenzweig, *Nature Struct. Biol.* 1999, 6, 724.
- 2) T. D. Rae, P. J. Schmidt, R. A. Pufahl, V. C. Culotta, T. V. O'Halloran, *Science* 1999, 284, 805.
- 3) D. Salvemini, Z.-Q. Wang, J. L. Zweier, A. Samouilov, H. Macarthur, T. P. Misko, M. G. Currie, S. Cuzzocrea, J. A. Sikorski, D. P. Riley, *Science* 1999, 286, 304.
- 4) C. C. Lawrence, M. Bennati, H. V. Obias, G. Bar, R. G. Griffin, J. Stubbe, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, 8979.
- 5) M. E. Andersson, M. Hogbom, A. Rinaldo-Matthis, K. K. Andersson, B. M. Sjoberg, P. Nordlund, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 2346.
- 6) D. T. Logan, J. Andersson, B. M. Sjoberg, P. Nordlund, *Science* 1999, 283, 1499.
- 7) F. Turecek, F. H. Carpenter, M. J. Polce, C. Wesdemiotis, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 7955.
- 8) P. Chaudhuri, M. Hess, T. Weyhermuller, K. Wieghardt, *Angew. Chem.* 1999, 38, 1165.
- 9) T. Klabunde, C. Eicken, J. Sacchettini, B. Krebs, *Nature Struct. Biol.* 1998, 5, 1084.
- 10) L. M. Berreau, S. Mahapatra, J. A. Halfen, R. P. Houser, V. G. Young Jr., W. B. Tolman, *Angew. Chem.* 1999, 38, 180.
- 11) M. Koder, K. Katayama, Y. Tachi, K. Kano, S. Hirota, S. Fujinami, M. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1106.
- 12) R. Y. N. Ho, G. Roelfes, R. Hermant, R. Hage, B. L. Feringa, L. Que Jr., *Chem. Commun.* 1999, 2161.
- 13) U. M. Ohndorf, M. A. Rould, Q. He, C. O. Pabo, S. J. Lippard, *Nature* 1999, 399, 708.
- 14) Y. Chen, J. A. Parkinson, Z. Guo, T. Brown, P. J. Sadler, *Angew. Chem.* 1999, 38, 2192.
- 15) N. A. Kratochwil, J. A. Parkinson, P. J. Bednarski, P. J. Sadler, *Angew. Chem.* 1999, 38, 1566.
- 16) P. E. Jurek, A. E. Martell, *Chem. Commun.* 1999, 1609.
- 17) E. Stulz, C. Leumann, *Chem. Commun.* 1999, 239.
- 18) H. Inoue, T. Furukawa, M. Shimizu, T. Tamura, M. Matsui, E. Ohtsuka, *Chem. Commun.* 1999, 45.
- 19) A. Sreedhara, A. Patwardhan, J. A. Cowan, *Chem. Commun.* 1999, 1147.
- 20) M. Rombach, C. Maurer, K. Weis, E. Keller, H. Vahrenkamp, *Chem. Eur. J.* 1999, 5, 1013.
- 21) M. Merckx, B. A. Averill, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 6683.
- 22) R. J. Heetebrij, R. A. Tromp, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, J. Reedijk, *Chem. Commun.* 1999, 1693.
- 23) R. K. O. Sigel, S. H. Thompson, E. Freisinger, B. Lippert, *Chem. Commun.* 1999, 19.
- 24) F. D. Lewis, S. A. Helvoigt, R. L. Letsinger, *Chem. Commun.* 1999, 327.
- 25) S. Aime, M. Botta, S. G. Crich, G. Giovenzana, G. Palmisano, M. Sisti, *Chem. Commun.* 1999, 1577.
- 26) W. Li, S. E. Fraser, T. J. Meade, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1413.
- 27) G. A. Lemieux, K. J. Yarema, C. L. Jacobs, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 4278.
- 28) A. Magnuson, Y. Frapart, M. Abrahamsson, O. Horner, B. Åkermark, L. Sun, J.-J. Girerd, L. Hammarström, S. Styring, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 89.
- 29) D. Burdinski, K. Wieghardt, S. Steenken, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 10781.
- 30) J. Limburg, J. S. Vrettos, L. M. Liable-Sands, A. L. Rheingold, R. H. Crabtree, G. W. Brudvig, *Science* 1999, 283, 1524.
- 31) C. D. Hall, G. J. Kirkovits, A. C. Hall, *Chem. Commun.* 1999, 1897.
- 32) B. Kayser, J. Altman, W. Beck, *Chem. Eur. J.* 1999, 5, 754.
- 33) T. Le Gall, S. K. Ibrahim, C. A. Gormal, B. E. Smith, C. J. Pickett, *Chem. Commun.* 1999, 773.
- 34) S. K. Ibrahim, K. Vincent, C. A. Gormal, B. E. Smith, S. P. Best, C. J. Pickett, *Chem. Commun.* 1999, 1019–1020.
- 35) D. Sellmann, A. Fürsattel, *Angew. Chem.* 1999, 38, 2142.
- 36) I. Dance, *Chem. Commun.* 1999, 1655.
- 37) S. C. Davies, D. J. Evans, D. L. Hughes, S. Longhurst, J. R. Sanders, *Chem. Commun.* 1999, 1935.
- 38) Z. Guo, P. J. Sadler, *Angew. Chem.* 1999, 38, 1610.

Abb. 1. **Ergebnis der Einkristall-Röntgenstrukturanalyse eines DNA-16-mers mit d(GpG)-gebundenem cis-[(NH₃)₂Pt]²⁺ (blau) und HMG-Protein. Man erkennt die Wechselwirkung der beiden helicalen Domänen des Proteins (gelb) mit dem DNA-Rückgrat sowie das intercalierende Phenylalanin F37. Ein „molekulares Viereck“ aus allen vier Nucleobasen. A – Adenin; C – Cytosin; G – Guanin; U – Uracil. – – – symbolisiert Wasserstoffbrücken, —•— symbolisiert ein trans-[(NH₃)₂Pt]²⁺-Fragment. Geometrie und erste Koordinationssphäre des aktiven Zentrums der [NiFe]-Hydrogenase (10) und des bisher besten Modellkomplexes (9) in schematischer Darstellung.**