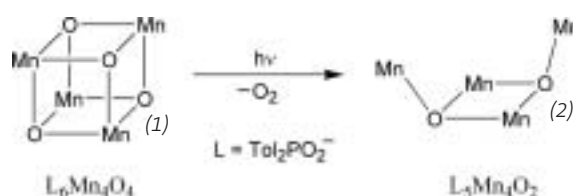


- 6) B. Kersting, *Angew. Chem.* 2001, 113, 4110.
- 7) A. F. Heyduk, D. G. Nocera, *Science* 2001, 293, 1639.
- 8) Y. Zhao, M. Hong, Y. Liang, R. Cao, W. Li, J. Weng, S. Lu, *Chem. Commun.* 2001, 1020.
- 9) H. Tanaka, Y. Okano, H. Kobayashi, W. Suzuki, A. Kobayashi, *Science* 2001, 291, 285.
- 10) C. Boskovic, M. Pink, J. C. Huffman, D. N. Hendrickson, G. Christou, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9914.
- 11) A. Müller, M. Luban, C. Schröder, R. Modler, P. Kögerler, M. Axenovich, J. Schnack, P. Canfield, S. Bud'ko, N. Harrison, *ChemPhysChem* 2001, 2, 517.
- 12) G. Klein, D. Kaufmann, S. Schürch, J.-L. Reymond, *Chem. Commun.* 2001, 561.
- 13) W. Yang, D. Jaramillo, J. J. Gooding, D. B. Hibbert, R. Zhang, G. D. Willett, K. J. Fisher, *Chem. Commun.* 2001, 1982.
- 14) S. Watanabe, S. Ikishima, T. Matsuo, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 8402.
- 15) M. Eddaoudi, J. Kim, J. B. Wachter, H. K. Chae, M. O. Keffe, O. M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 4368.
- 16) Y. Yamanoi, Y. Sakamoto, T. Kusakawa, M. Fujita, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 980.
- 17) G. De Stasio, P. Casalbore, R. Pallini, B. Gilbert et al., *Cancer Res.* 2001, 61, 4272.
- 18) M. R. McDevitt, D. Ma, L. T. Lai, J. Simon, P. Borchardt et al., *Science* 2001, 294, 1537.
- 19) J. Jiang, S. A. Koch, *Angew. Chem.* 2001, 113, 2699.
- 20) W. Mohr, J. Stahl, F. Hampel, J. A. Gladysz, *Inorg. Chem.* 2001, 40, 3263.
- 21) O. A. Babich, E. S. Gould, *Chem. Commun.* 2001, 998.
- 22) J. P. Collman, R. Boulatov, G. B. Jameson, *Angew. Chem.* 2001, 113, 1311.
- 23) V. J. Catalano, B. L. Bennett, S. Muratidis, B. C. Noll, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 173.
- 24) V. J. Catalano, M. A. Malwitz, B. C. Noll, *Chem. Commun.* 2001, 581.
- 25) J. Sander, K. Hegetschweiler, B. Morgenstern, A. Keller, W. Amrein, T. Weyhermüller, I. Müller, *Angew. Chem.* 2001, 113, 4307.
- 26) S. Tanaka, M. Akita, *Angew. Chem.* 2001, 113, 2951.
- 27) H. Adams, E. Ashworth, G. A. Breault, J. Guo, C. A. Hunter, P. C. Mayers, *Nature* 2001, 411, 763.

Bioanorganische Chemie 2001

◆ Die bioanorganische Chemie des Jahres 2001 stand wieder einmal im Zeichen der Photosynthese. Den Berliner Proteinkristallographen um Petra Fromme, Wolfram Saenger und Horst Tobias Witt gelang, was so sehnlichst erwartet wurde: die röntgenographische Strukturbestimmung beider Protein-Cofaktor-Komplexe des membrangebundenen Photosynthese-Apparats eines wasseroxidierenden Cyanobakteriums.^{1,2)} Das Photosystem I (PS I), in dem die primäre Lichtsammmlung und Ladungstrennung erfolgt, liegt in trimerer Form vor, und die räumliche Anordnung von 96 Chlorophyllen, drei Fe/S-Clustern und fast 30 weiteren Cofaktoren konnte bestimmt werden.



Dabei wird der Weg des Elektronenflusses vom zentralen Chlorophyll-Paar („special pair“) über weitere Chlorophylle und Phyllochinone hin zu den Fe₄S₄-Clustern erkennbar. Interessanterweise ist das zentrale Mg²⁺ des letzten Chlorophyll-Paars, das ein besonders niedriges Redoxpotential aufweist, auch an das S-Atom einer Methionin-Seitenkette gebunden – das wohl erste Beispiel für S-Koordination von Mg²⁺ in einem Protein. Die untersuchten Kristalle des besonders labilen Photosystems II (PS II)

sind oxidationsaktiv, der Mangancluster im wasseroxidierenden Komplex ist also intakt. Zwar bleiben die Strukturdetails dieses Mn₄-Clusters aufgrund der derzeit noch ungenügenden Auflösung (3,8 Å) unklar, und auch das essentielle Ca²⁺ konnte noch nicht lokalisiert werden, aber es wird doch der grobe Umriss eines gleichseitigen Mn₃-Dreiecks mit einem vierten Mn-Atom oberhalb der Fläche sichtbar. Eine strukturelle Übereinstimmung mit einem der bislang diskutierten Strukturmodelle ist allerdings nicht erkennbar. Die derzeitigen Vorstellungen zum Mechanismus der Wasseroxidation gehen davon aus, dass die Elektronen des am Mn₄-Cluster gebundenen Wassers über ein Tyrosin-Radikal abfließen. Es zeigt sich nun, dass dieses Tyrosin ungefähr 7 Å vom Mn₄-Cluster entfernt ist, also zu weit für einen direk-

ten H-Atom-Transfer. All die neuen, strukturellen Erkenntnisse zu PS I und PS II werden letztlich helfen zu verstehen, wie die biochemische Umwandlung von Solarenergie in chemische Energie auf atomarer Ebene funktioniert.

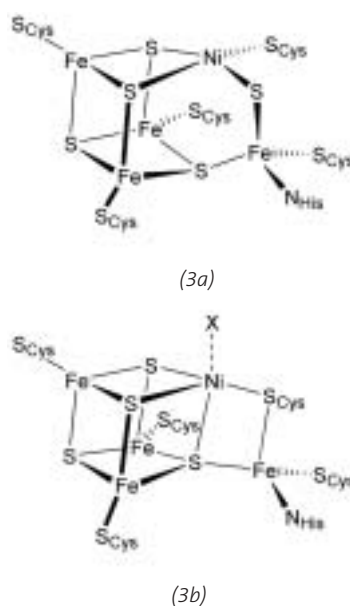
Zugleich nähert man sich auch von der Seite der Modellsysteme her dem Ziel einer lichtgetriebenen Wasseroxidation im Reagenzglas an. Massenspektrometrische Untersuchungen belegen, dass die Mn-Oxo-Verbindung (1) bei UV-Photoanregung

O₂ freisetzt und dass dabei beide O-Atome dem Mn₄O₄-Cluster entstammen.³⁾ Diese photochemische O₂-Abspaltung ist spezifisch für das Kubanngerüst, denn eine Auswahl von Mn-Oxo-Komplexen mit anderer Topologie zeigt keine derartige Reaktivität. Immerhin, der zweikernige Komplex [L(H₂O)Mn^{III}(O)₂Mn^{IV}(OH₂)L]³⁺ (L = Terpyridin) katalysiert bei der Umsetzung mit HSO₃⁻ oder OCl⁻ die Wasseroxidation unter O₂-Entwicklung, und diese Reaktion wurde nun mechanistisch untersucht.⁴⁾ Sie verläuft demnach über ein (nicht direkt beobachtetes) Mn^V=O-Intermediat, wie es auch als Schlüsselspezies bei der photosynthetischen Wasseroxidation postuliert wird. Die Details der O-O-Bindungsbildung bleiben in diesem Fall allerdings noch ungeklärt.

Strukturen und Strukturvariationen... und Modelle

◆ Blaue Kupferproteine gehören zu den Klassikern der bioanorganischen Chemie. Wieso ist das kürzlich gefundene Nitrosocyanin (NC) – ein mononukleares Kupferprotein mit bislang unbekannter Funktion, aber gewisser Sequenzhomologie zu den blauen Kupferproteinen – hingegen rot? Die Frage wird auf der Basis der Strukturbestimmung von NC beantwortet werden, die Rosenzweig und Mitarbeiter vorgestellt haben.⁵⁾ Das Cu-Zentrum befindet sich bei NC in einer His₂CysGlu-Umgebung, hat allerdings noch einen zusätzlichen H₂O-Liganden, so dass die Vermutung nahe liegt, es könne sich bei dem „Roten Kupferprotein“ sogar um ein Enzym handeln.

Viel Neues gab es von den nickelhaltigen Proteinen. So wurde offenbar, wie sich das pathogene Bakterium *Helicobacter pylori*, das für die Entstehung von Magengeschwüren verantwortlich ist, die Urease-Reaktion zunutze macht: Durch massenhafte Ammoniak-Freisetzung gelingt es ihm, die Magensäure abzuf puffern und unser unwirtliches Magenmilieu zu kolonisieren. Zur Säureresistenz des Ni₂-haltigen Urease-Enzyms trägt unter anderem die supramola-



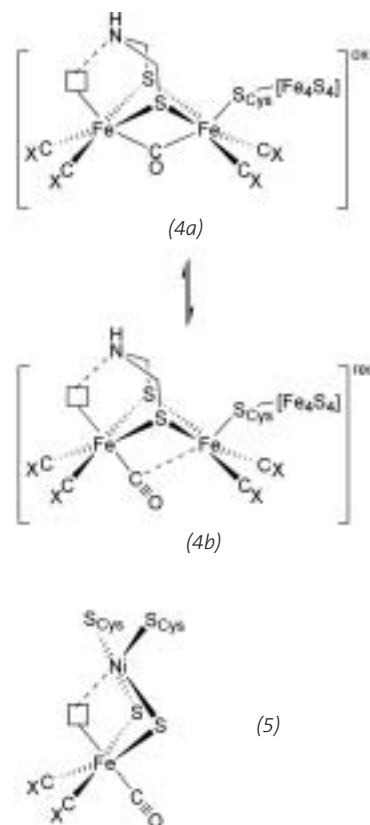
kulare Strukturbildung eines 160 Å durchmessenden Komplexes aus 12 katalytisch aktiven Untereinheiten bei.⁶⁾

Mit der Ni/Fe-haltigen CO-Dehydrogenase (CODH), die die reversible Umwandlung $\text{CO} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$ katalysiert und im globalen Kohlenstoffzyklus wichtig ist, konnte ein bedeutendes Metalloenzym strukturell charakterisiert werden. Bislang ging man davon aus, dass im aktiven Zentrum der CODH ein einzelnes Ni-Atom über eine SCys-Brücke mit einem Fe₄S₄-Cluster verknüpft sei. Überraschend war daher der nun gefundene, neuartige NiFe₄S₅-Käfig (3a), bei dem das Ni-Atom vollständig in das Clustergerüst integriert ist.⁷⁾ Die daraus resultierende elektronische Struktur erklärt wohl auch, weshalb das Ni-Zentrum CO binden und während des Katalysezyklus doch im ESR-unsichtbaren Ni²⁺-Zustand verbleiben kann.

Dass das Nickel tatsächlich der Ort der CO-Anbindung ist, wird durch eine wenig später veröffentlichte, zweite CODH-Struktur untermauert, in der sich Hinweise auf einen CO-ähnlichen, fünften Liganden am Nickel zeigen.⁸⁾ In jener Arbeit wird das Nickel ebenfalls als Clusterbestandteil beschrieben, allerdings bei andersartiger Clusterstruktur (3b). Dies sollte aufgrund der weitaus geringeren Auflösung (2,8 vs. 1,6 Å) zwar mit Vorsicht bewertet werden,

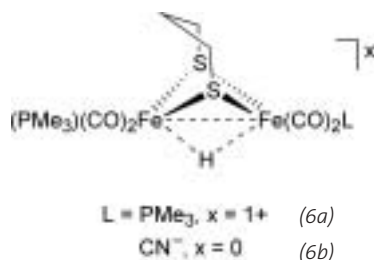
könnte aber auf wesentliche strukturelle Unterschiede zwischen den verschiedenen Zuständen des Enzyms hindeuten.

Rasant entwickelt sich das De-novo-Design von Metalloproteinen. Laplaza und Holm synthetisierten Helix-Loop-Helix Peptide aus 63 Aminosäuren, die maßgeschneidert sind, Ni-SCys-Fe₄S₄-Einheiten aufzunehmen und zu stabilisieren.⁹⁾ Allerdings dienten für diese CODH-Modelle noch die alten, jetzt revidierten Vorstellungen zur Struktur des CODH-Clusters als Vorgabe. Zwei weitere, besonders eindrucksvolle Beispiele für De-novo-Metallopeptide mit dem ubiquitären Strukturmotiv des 4-Helix-Bündels seien erwähnt: Cys-His₂-koordiniertes Kupfer in einem Sortiment von kombinatorisch erzeugten Proteinen¹⁰⁾ und carboxylatverbrückte Mn₂- und Fe₂-Einheiten in der Tasche eines Homodimers aus zwei Helix-Loop-Helix Sequenzen.¹¹⁾ Es ist also inzwischen möglich, sowohl ein- als auch mehrkernige Baugruppen mit struktureller Analogie zu natürlichen Enzymzentren in synthetische Peptide einzuarbeiten. Diese Peptide haben definierte Sekun-



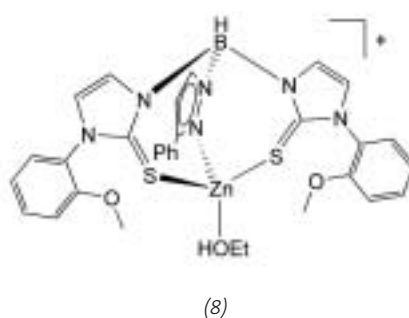
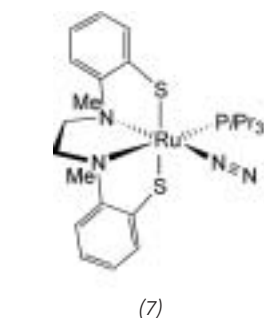
där- und Tertiärstrukturen und weisen gegebenenfalls auch Substrat-Bindungstaschen auf – das erste De-novo-Metalloprotein mit enzymaloger, katalytischer Aktivität wird sicherlich nicht mehr lange auf sich warten lassen.

Durch Kombination röntgenographischer und FTIR-spektroskopischer Experimente konnten Unklarheiten früherer Strukturbestimmungen von Fe₂Fe-Hydrogenasen beseitigt und die strukturellen Änderungen beim Oxidationsstufenwechsel des Enzyms beobachtet werden.¹²⁾ Der verbrückende CO-Ligand in (4a) wechselt bei Reduktion in eine terminale/semi-verbrückende Stellung *trans*-ständig zur H₂-Bindungsstelle (4b). Ei-



ne Strukturüberlagerung zeigt, dass sich das N-Atom des S₂-verbrückenden Di(thiomethyl)amin-Liganden der Fe₂Fe-Hydrogenase dabei ziemlich genau an jenem Ort befindet, den in der Fe₂Ni-Hydrogenase (5) das Ni-Atom einnimmt. Die Katalysemechanismen der zwei Klassen von Hydrogenasen scheinen doch ähnlicher zu sein als bislang angenommen.

Durch elektronische Feinabstimmung des Fe₂-Gerüsts metallorganischer Modellkomplexe konnten Schlüsselschritte der Aktivität von Fe₂Fe-Hydrogenasen nachgeahmt werden. So katalysiert der an der Fe-Fe-Bindung protonierte Komplex (6a) bei Reaktion mit D₂ den H/D-Austausch,¹³⁾ nicht jedoch die



H⁺-Reduktion zu H₂. Dies vollbringt hingegen (6b), der mit seinem Cyanidliganden über einen zweiten Protonenacceptor verfügt.¹⁴⁾

Metall/Schwefel – die biologische Vielzweck-Kombination

◆ Die besonderen Eigenschaften von biologischen Koordinationseinheiten mit Schwefelliganden werden zunehmend besser verstanden. Gleichzeitig werden die ihnen zugeschriebenen Funktionen immer vielfältiger, und ihre Nachbildung wird immer ausgefeilter.

Die biologische N₂-Fixierung verläuft über die Anbindung und Reduktion von N₂ am Fe₇MoS₉-Cofaktor der Nitrogenase. Mit der Synthese von (7) gelang erstmals die Anbindung von N₂ an eine M(SR)_x-Einheit unter milden Bedingungen (1 bar N₂, Raumtemperatur).¹⁵⁾ Durch Verwendung eines neuen N,S,S-Liganden konnte ein nahezu exaktes Strukturmodell (8) für die funktionelle Einheit der Alkohol-Dehydrogenase erhalten werden.¹⁶⁾

Nachdem Phenoxyl-Radikale in Metalloenzymen wie der kupferhaltigen Galactose-Oxidase in den vergangenen Jahren viel Aufsehen erregt hatten, wurde jetzt über die erste Kristallstruktur eines Cu^{II}-Phenoxylradikal-

Komplexes berichtet.¹⁷⁾ Zudem wurde erstmals die spektroskopische Signatur von metallkoordinierten Phenylthiyl-Radikalen ermittelt.¹⁸⁾

Metalle, Schwefel und Radikale spielen noch auf ganz andere Weise zusammen, wie Arbeiten von Jarrett et al. zeigen: Für das Enzym Biotin-Synthase, welches die Bildung von Biotin aus Dethiobiotin vermittelt, wird vorgeschlagen, dass ein 2Fe-2S-Cluster als Schwefelquelle für die S-Übertragungsreaktion wirkt (Abbildung 1).¹⁹⁾ Nachdem Fe/S-Cluster in biologischen Systemen hauptsächlich für die Speicherung und den schnellen Transfer von Elektronen zuständig sind, treten also immer neue Funktionen zutage: So gilt inzwischen als gesichert, dass ein 4Fe-4S-Cluster in S-Adenosylmethionin-abhängigen Radikalenzymen reduktiv das 5'-Desoxyadenosylradikal erzeugt, das spezifische, radikalische Folgereaktionen einleitet.²⁰⁾ Die nun gefundene, weitergehende Reaktivität von Fe/S-Einheiten könnte sich sogar als ein grundsätzliches Biosyntheseprinzip für die Insertion von S-Atomen in nichtaktivierte C-H-Bindungen erweisen. ➔

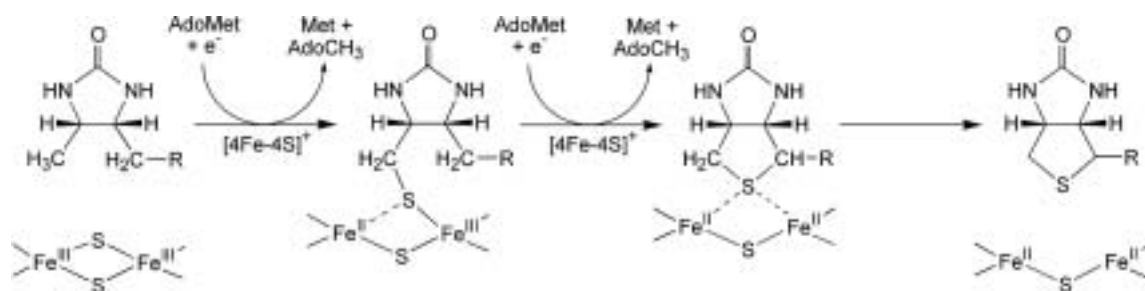


Abb. 1.
2Fe-2S-Cluster als S-Quelle in der enzymatischen Biotin-Synthese.

Neues vom Fe/O₂-Puzzle

◆ Durch vereinte Anstrengungen von Strukturaufklärung, Theorie und präparativer Chemie (Synthese von Modellkomplexen) konnten weitere Teile im Fe/O₂-Puzzle eingefügt werden. So gelang die röntgenographische Bestätigung, dass ein Fe^{III}-Peroxid-Komplex als Zwischenstufe bei der Peroxidation mehrfach ungesättigter Fettsäuren durch das Enzym Lipoxigenase auftritt: Die Struktur der violetten, aktiven Form des Enzyms zeigt ein Fettsäureperoxid, das kovalent an das Eisenatom gebunden ist.²¹⁾ Die elektronische Struktur von Fe^{III}-Alkyperoxo-Verbindungen, die als Modellsysteme für den Enzym-Produkt-Komplex der Lipoxigenase-Reaktion gelten, sowie die Reaktionskoordinate der O-O-Bindungsspaltung wurde mittels Spektroskopie und Theorie analysiert.²²⁾ Demnach ist der Spinzustand des Fe^{III}-Alkyperoxo-Komplexes wesentlich für dessen Reaktivität: Im Low-spin-Fall ist die Fe-O-Bindung stark und die O-O-Bindung schwach, und somit ist die O-O-Bindungshomolyse erlaubt, während die Verhältnisse für die High-spin-Konfiguration genau umgekehrt liegen.

Im Fall der Methan-Monooxygenase (MMO), die die bakterielle Umwandlung von Methan zu Methanol katalysiert, konnte die Struktur des Dieisenzentrums mit gebundenem Methanol aufgeklärt werden.²³⁾ Das Oxidationsprodukt befindet sich O-verbrückend zwischen den Fe-Atomen, was die Annahme unterstützt, dass die Substrat-Hydroxylierung durch ein verbrückendes O-Atom der aktiven Enzymform erfolgt. Bei dieser handelt es sich wohl um eine Di(μ-oxo)eisen(IV)-Spezies, was auch durch neue, theoretische Arbeiten untermauert wird.²⁴⁾ Ein synthetisches Modell für die aktive Enzymform – das Intermediat Q – konnte bei tiefer Temperatur gefasst und spektroskopisch charakterisiert werden.²⁵⁾

Und wie kommen die Metalle eigentlich in die Proteine?

◆ Diese Frage fasziniert die Bioanorganiker spätestens seitdem es detaillierte Einblicke in den Mechanismus gibt, nach dem Kupfer mit Hilfe von regulatorischen Begleitproteinen – Metallochaperonen – an seinen Bestimmungsort in den Zellen transportiert und über spezielle Erkennungsprozesse in seine jeweiligen Zielproteine eingefügt wird.²⁶⁾ Dieser Vorgang wird jetzt durch die Struktur eines Proteinassoziiats veranschaulicht, in dem das Enzym Cu/Zn-Superoxid-Dismutase (SOD) im Komplex mit seinem spezifischen Cu-Chaperon (CCS) vorliegt – ein authentisches Abbild des Geschehens bei der Kupferübertragung!²⁷⁾

Im Fall des häufig verwendeten und viel weniger toxischen Metalls Zink nahm man bislang an, dass dies in ausreichender Menge im Zellcytosol vorhanden sei und sich die Proteine, die Zink benötigen, einfach aus dem Pool bedienen. Diese Vorstellung ist falsch, wie O'Halloran und Mitarbeiter mit Hilfe zweier regulatorischer Proteine, die als Zn-Sensoren dienen, zeigen: Eines (Zur) unterbindet die Zn-Aufnahme bei Zn²⁺-Konzentrationen > 10⁻¹⁶ M, das andere (ZntR) initiiert die Zn-Ausschlebung bei > 10⁻¹⁵ M. Diese Größenordnung bedeutet, dass es kein freies Zn²⁺ im Cytoplasma gibt (ein freies Zn²⁺ pro Zelle entspräche 10⁻⁹ M)!²⁸⁾ Zudem bindet ZntR die Zn-Ionen weit stärker (Diss.konst. ≈ 10⁻¹⁵ M) als die meisten Zn-Proteine (10⁻⁶ – 10⁻¹² M).²⁹⁾ Wie bekommen all diese Proteine dann überhaupt ihr Zink? Erfolgt dies unter kinetischer Kontrolle durch Zn-Chaperone? Die Antworten hierauf werden mit Spannung erwartet.

Metalle in biologischen Systemen – letztlich nicht nur ein Segen

◆ Metallatome scheinen auch eine wesentliche Rolle in zwei Proteinen zu spielen, die im vergangenen Jahr unrühmliche Bedeutung erlangt haben. Zahlreiche Befunde deuten darauf hin, dass es sich beim Prion-Pro-

tein (PrP), dessen Konformations- und Sekundärstrukturänderungen unter anderem für die Creutzfeld-Jakob-Krankheit und für BSE verantwortlich sind, in vivo um ein Metalloprotein handelt. Zwei Metallionen-Bindungsregionen mit hoher, spezifischer Cu²⁺-Affinität konnten nun auf PrP identifiziert werden.³⁰⁾ Die Autoren schlagen vor, dass PrP am Cu-Transport oder -Metabolismus beteiligt ist und dass eine Störung dieser Funktion bei den Prion-abhängigen Krankheiten von Bedeutung sein könnte.

Fatale Konsequenzen hat die Proteaseaktivität eines Zn²⁺-Ions im aktiven Zentrum des Letalen Faktors (LF), einem der drei synergetisch arbeitenden Proteinkomponenten des Anthrax-Toxins, dem Gift des Milzbranderreger. Das Zn²⁺-Ion befindet sich in der für Hydrolasen typischen HisHisGlu-Koordinationsumgebung, und die Strukturaufklärung von LF zeigt, auf welche Weise ein Zn-gebundenes H₂O-Molekül die Erkennungssequenz eines essentiellen, zellulären Signalübermittlers – der Kinase MAPKK-2 – abspaltet.³¹⁾ Mit der tödlichen Konsequenz, die die Welt in den letzten Monaten in Atem hielt.

Franz Meyer

Institut für Anorganische Chemie der
Georg-August-Universität Göttingen

- 1) P. Jordan, P. Fromme, H. T. Witt, O. Klukas, W. Saenger, N. Krauß, *Nature* 2001, 411, 909.
- 2) A. Zouni, H. T. Witt, J. Kern, P. Fromme, N. Krauß, W. Saenger, P. Orth, *Nature* 2001, 409, 739.
- 3) M. Yagi, K. V. Wolf, P. J. Baesjou, S. L. Bernasek, G. C. Dismukes, *Angew. Chem.* 2001, 113, 3009.
- 4) J. Limburg, J. S. Vrettos, H. Chen, J. C. de Paula, R. H. Crabtree, G. W. Brudvig, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 423.
- 5) R. L. Lieberman, D. M. Arciero, A. B. Hooper, A. C. Rosenzweig, *Biochemistry* 2001, 40, 5674.
- 6) N.-C. Ha, S.-T. Oh, J. Y. Sung, K. A. Cha, M. H. Lee, B.-H. Oh, *Nature Struct. Biol.* 2001, 8, 505.
- 7) H. Dobbek, V. Svetlitchnyi, L. Gremer, R. Huber, O. Meyer, *Science* 2001, 293, 1281.
- 8) C. L. Drennan, J. Heo, M. D. Sintchak, E. Schreiter, P. W. Ludden, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2001, 98, 11973.

- 9) C. E. Laplaza, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 10255.
- 10) R. Schnepf, P. Hörth, E. Bill, K. Wieghardt, P. Hildebrandt, W. Haehnel, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 2186.
- 11) L. Di Costanzo, H. Wade, S. Geremia, L. Randacchio, V. Pavone, W. F. DeGrado, A. Lombardi, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 12749.
- 12) Y. Nicolet, A. L. de Lacey, X. Vernède, V. M. Fernandez, E. C. Hatchikian, J. C. Fonticella-Camps, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 1596.
- 13) X. Zhao, I. P. Georgakaki, M. L. Miller, J. C. Yarbrough, M. Y. Darensbourg, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9710.
- 14) F. Gloaguen, J. D. Lawrence, T. B. Rauchfuss, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9476.
- 15) D. Sellmann, B. Hautsch, A. Rösler, F. W. Heinemann, *Angew. Chem.* 2001, 113, 1553.
- 16) J. Seebacher, M. Shu, H. Vahrenkamp, *Chem. Commun.* 2001, 1026.
- 17) L. Benisvy, A. J. Blake, D. Collinson, E. S. Davies, C. D. Garner, E. J. L. McInnes, J. McMaster, G. Whittaker, C. Wilson, *Chem. Commun.* 2001, 1824.
- 18) S. Kimura, E. Bill, E. Bothe, T. Weyhermüller, K. Wieghardt, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 6025; D. Herebian, E. Bothe, E. Bill, T. Weyhermüller, K. Wieghardt, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 10012.
- 19) N. B. Ugulava, B. R. Gibney, J. T. Jarrett, *Biochemistry* 2001, 40, 8343; N. B. Ugulava, C. J. Sacanell, J. T. Jarrett, *Biochemistry* 2001, 40, 8352.
- 20) P. A. Frey, *Annu. Rev. Biochem.* 2001, 70, 121.
- 21) E. Skrzypczak-Jankun, R. A. Bross, R. T. Carroll, W. R. Dunham, M. O. Funk, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 10814.
- 22) N. Lehnert, R. Y. N. Ho, L. Que, Jr., E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 12802.
- 23) D. A. Whittington, M. H. Sazinsky, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 1794.
- 24) B. F. Gherman, B. D. Dunietz, D. A. Whittington, S. J. Lippard, R. A. Friesner, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3836.
- 25) M. Costas, J.-U. Rohde, A. Stubna, R. Y. N. Ho, L. Quaroni, E. Münck, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 12931.
- 26) D. L. Huffman, T. V. O'Halloran, *Annu. Rev. Biochem.* 2001, 70, 677; A. C. Rosenzweig, *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 119.
- 27) A. L. Lamb, A. S. Torres, T. V. O'Halloran, A. C. Rosenzweig, *Nature Struct. Biol.* 2001, 8, 751.
- 28) C. E. Outten, T. V. O'Halloran, *Science* 2001, 292, 2488.
- 29) Y. Hitomi, C. E. Outten, T. V. O'Halloran, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 8614.
- 30) G. S. Jackson, I. Murray, L. L. P. Hoszu, N. Gibbs, J. P. Waltho, A. R. Clarke, J. Collinge, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2001, 98, 8531.
- 31) A. D. Pannifer, T. Y. Wong, R. Schwarzenbacher, M. Renatus, C. Petosa, J. Bienkowska, D. B. Lacy, R. J. Collier, S. Park, S. H. Leppla, P. Hanna, R. C. Liddington, *Nature* 2001, 414, 229.