

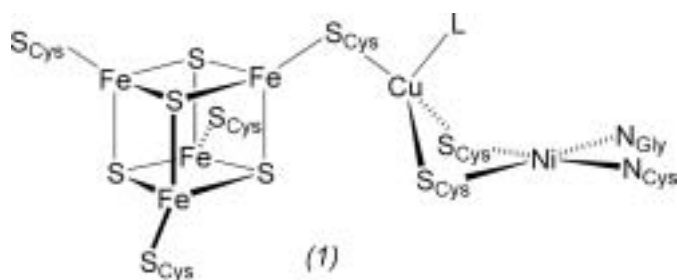
Bioanorganische Chemie 2002

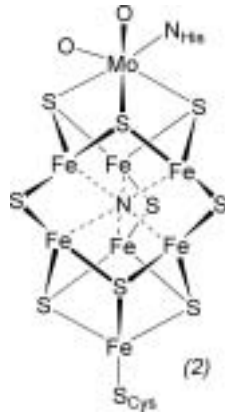
◆ Die Proteinkristallographie spielte im vergangenen Jahr wieder eine entscheidende Rolle für die Weiterentwicklung der Bioanorganischen Chemie. Ein spektakuläres Ergebnis stammt von der Arbeitsgruppe um Drennan: Die Kristallstrukturbestimmung der CO-Dehydrogenase/Acetyl-CoA-Synthase (CODH/ ACS).¹⁾ Dieses Enzym, das von vielen Essigsäure-produzierenden Bakterien für die Fixierung von CO₂ verwendet wird, besteht der Strukturanalyse zufolge aus zwei Proteinkomponenten, einer CO-Dehydrogenase und einer Acetyl-Coenzym-A-Synthase, die beide für eine effiziente Enzymkatalyse essentiell sind. Der Fe₄NiS₄-Cluster (C-Cluster) der CODH-Untereinheit sorgt zunächst dafür, dass CO₂ zu CO reduziert wird [vgl. Trendbericht „Bionanorganische Chemie“, *Nachr. Chem.* 2001, 50, 273]. Anschließend gelangt CO durch einen hydrophoben Kanal zum A-Cluster der ACS-Untereinheit, wo es mit einer Methylgruppe und Coenzym A zu Acetyl-Coenzym A umgesetzt wird. Für den A-Cluster wurde eine Struktur vorgeschlagen, in der ein einzelnes Ni-Ion über einen Cysteinyln-Rest mit einem Fe₄S₄-Cluster verknüpft ist. Überraschend war daher der nun gefundene, neuartige Komplex (1), der neben vier Eisenionen und einem Nickelion noch ein zusätzliches Kupferion enthält – das wohl erste Beispiel für ein aktives Zentrum mit drei verschiedenen Metallionen.

Auch wenn die beschriebene Struktur deutlich mögliche Transportwege der verschiedenen Sub-

strate zum aktiven Zentrum aufzeigt, liegt der Mechanismus der Acetyl-Coenzym-A-Synthese durch diesen Komplex noch weitgehend im Dunkeln. Die zweikernige CuNi-Einheit macht jedoch einen Zwei-Metallionen-Mechanismus plausibel, bei dem im entscheidenden Schritt eine Ni-gebundene Methylgruppe in (1c) zum benachbarten Cu-CO-Fragment unter Bildung des Cu-Acyl-Zwischenprodukts (1d) wandert (Abbildung 1), aber hier gibt es – einschließlich der Zuordnung der unterschiedlichen Redoxzustände dieser einzigartigen NiCu-Einheit – sicherlich noch viel zu klären.

Vielkernige Metall/Sulfid-Cluster spielen auch bei der biologischen N₂-Fixierung eine entscheidende Rolle. Der Mechanismus der N₂-Reduktion durch das Mo-haltige Enzym Nitrogenase wird seit nunmehr fast zehn Jahren kontrovers diskutiert; umstritten ist vor allem die Frage, an welcher Stelle des FeMo-Cofaktors N₂ gebunden wird. Die Gruppe um Rees hat im letzten Jahr erneut die Struktur der Nitrogenase bei einer Auflösung von 1,16 Å bestimmt.²⁾ Die bisherigen Beugungsexperimente (bis 1,55 Å) zeigten nicht, ob im Zentrum des Fe₆-Käfigs des [MoFe₇S₉]-Clusters noch ein weiterer Clusterbaustein vorliegt. Bei der höheren Auflösung trat dort jetzt ein interstitielles Nichtmetallatom zutage, das im Mittel 2,0 Å von den Eisenionen entfernt ist ((2)). Demzufolge sind die Eisenionen also nicht trigonalplanar koordiniert, wie ursprünglich angenommen, sondern sie erreichen durch das zusätzliche Atom im Zentrum des Clusters eine verzerrt tetraedrische Koordinationsumgebung. Die Autoren sind der Ansicht, dass





es sich bei dem neuen Clusterbestandteil um ein N-Atom handelt, können aber auch ein C- oder O-Atom nicht ausschließen. Letztlich verdichten sich durch diese Beobachtung die Hinweise, dass N₂ tatsächlich im Zentrum des Fe₆-Käfigs gebunden wird.

Ionenkanäle: biologische „Schnellstraßen“ für Alkalimetall-Kationen

◆ Der Ionentransport durch Zellmembranen ist von grundlegender Bedeutung bei vielen biologischen

Vorgängen, z.B. dem Sehvorgang, der Muskelkontraktion oder der Weiterleitung von Nervenimpulsen. Seit langem bemühen sich bioanorganische Chemiker, den Mechanismus des Ionentransports zu enträtseln, letztlich mit dem Ziel, neue Antibiotika zu finden, um gezielt in den Ionenhaushalt der Zelle eingreifen zu können. Im vergangenen Jahr waren hier wichtige Fortschritte zu verzeichnen.

Ein für alle Organismen lebenswichtiges Protein ist der Kalium-Kanal, der als Membranpore die sehr rasche Diffusion von Kaliumionen durch die Cytoplasmamembran ermöglicht. Normalerweise sind die „Schleusentore“ des Kaliumkanals geschlossen, um den für die Zelle so wichtigen K⁺-Konzentrationsgradienten aufrechtzuerhalten. In Gegenwart von Ca²⁺-Ionen wird das Protein jedoch aktiviert; die Schleusen öffnen sich und es kommt zu einem schnellen Einstrom von K⁺-Ionen in die Zelle. Einen tieferen Einblick in die Funktionsweise des Ca²⁺-aktivierbaren K⁺-Kanals (MthK) bietet jetzt die Kristallstruktur, die MacKinnon und Mitarbeiter lösten.³⁾ Die Strukturanalyse zeigte,

dass acht Calcium-bindende RCK-Domänen (RCK, engl. regulated conduction of K⁺) sich ringförmig um den Kanaleingang auf der Innenseite der Cytoplasmamembran anordnen. Ein Vergleich mit der Ca²⁺-freien Form zeigt nun, dass sich die RCK-Domänen bei der Bindung der Calciumionen gegeneinander verschieben, so dass ein wesentlich kleinerer Ringdurchmesser resultiert. Dies hat Konsequenzen: Durch die Hin- und Herbewegung der RCK-Untereinheiten öffnet bzw. schließt sich die Kanalpore. Die Aktivierung des Ionenkanals beruht also auf einer mechanischen Kopplung, die durch die Bindung von acht Calciumionen induziert wird!

Studien an Ionenkanälen fanden einen weiteren Höhepunkt in der strukturellen Charakterisierung eines Anionenkanals.⁴⁾ Bei dem Cl-Kanal (ClC) handelt es sich wie beim K⁺-Kanal um ein integrales Membranprotein. Anders als der K⁺-Kanal liegt es in dimerer Form vor, wobei jede Untereinheit eine zentrale Pore aufweist. Weiterhin zeigt sich, dass an der engsten Stelle des Cl-Kanals keine positiv geladenen Aminosäurereste auftreten. Dadurch wird offenbar eine zu starke Bindung des Cl-Ions an das Protein vermieden und eine schnelle Leitung bei gleichzeitig hoher Selektivität ermöglicht.

Integrale Membranproteine sind auch beim Siderophor-vermittelten Eisentransport von Bedeutung. Ein Beispiel ist das Transportprotein *FecA*, welches *E. coli* nutzt, um Fe^{III}-Ionen aus der Umgebung aufzunehmen. Die Kristallstrukturanalysen von *FecA* und von *FecA* mit gebundenem Substrat,⁵⁾ einem zweikernigen Fe^{III}-Citratkomplex, veranschaulichen nun den Transportvorgang. Anders als beim K⁺-Transport streifen die Fe^{III}-Ionen ihre Citratliganden nicht ab, vielmehr werden die Komplexe ohne Zersetzung durch die Membran transportiert. Dazu trägt unter anderem eine Domäne mit 35 × 47 Å² großen ellipsoidförmigen Poren bei.

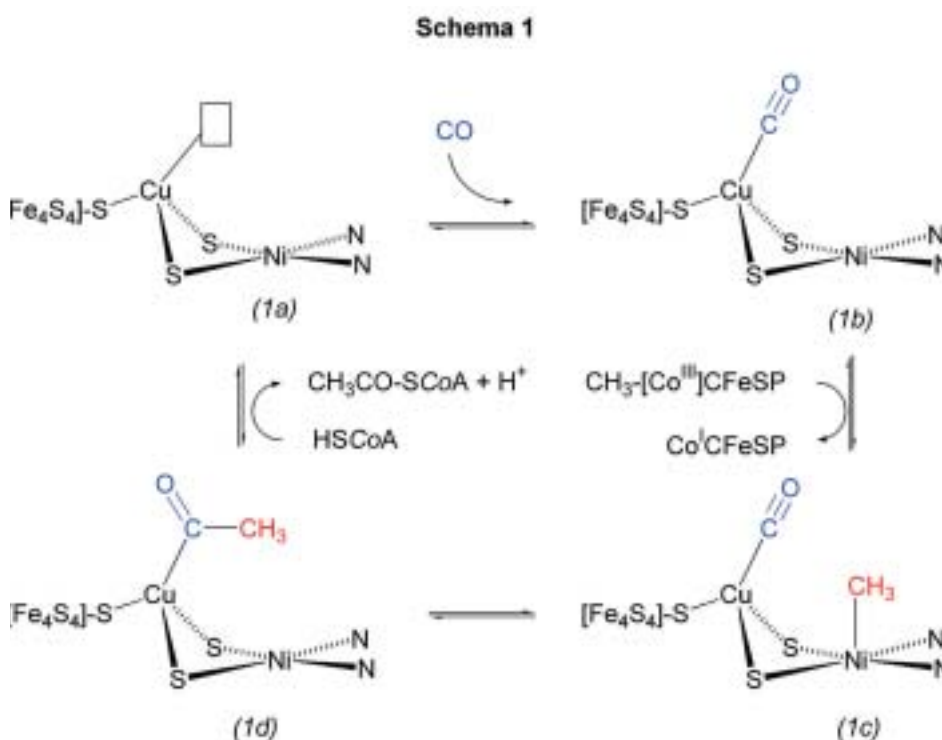
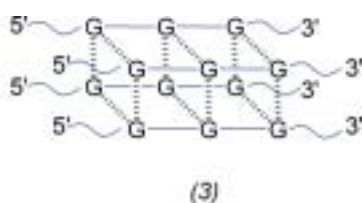


Abb. 1. Vorgeschlagener Mechanismus für die Bildung von Acetyl-Coenzym-A.

Eukaryotische DNA: Auch lange Moleküle haben zwei Enden

◆ Wie schon in den letzten Jahren wird weiterhin nach Metallkomplexen gesucht, die mit den Nucleobasen der DNA wechselwirken. Das Interesse rührt hauptsächlich daher, dass durch die Anbindung der Komplexe Einfluß auf die Basenpaarung und damit auch auf die Tertiärstruktur der DNA genommen werden kann. Ein Beispiel ist die telomere



DNA, die für die DNA-Replikation von zentraler Bedeutung ist. Die als Telomere bekannten Enden von eukaryotischen Chromosomen enthalten viele Wiederholungen der G-reichen Sequenz d(TTAGGG) und bilden häufig eine viersträngige Struktur mit zentralen G-Quadruplex-Einheiten (3).

Alle Verbindungen, die die G-Quadruplex-Struktur telomerer DNA stabilisieren, verhindern die Zellteilung und kommen daher als potentielle Wirkstoffe für die Tumorthherapie in Frage. Parkinson und Mitarbeiter konnten im vergangenen Jahr zwei Oligonucleotide mit Guanin-reichen Sequenzen (DNA-12-mer d[(TAGGGT)₂] und DNA-22-mer d[AGGG(TTAGGG)₃]) strukturell charakterisieren.⁶⁾ Die DNA-Stränge der beiden Oligonucleotide sind parallel angeordnet, so dass sich drei G₄-Einheiten bilden, die durch Trinucleotid-Schleifen (TTA) verbrückt werden. Zwischen die G₄-Einheiten sind K⁺-Ionen eingelagert, die möglicherweise das G-Quadruplex stabilisieren. Die externen Schleifen bieten sich als Stellen für die Intercalation geradezu an. Es bleibt jetzt abzuwarten, ob auf der Basis dieser Strukturen neue, effiziente Chemotherapeutika entwickelt werden können.

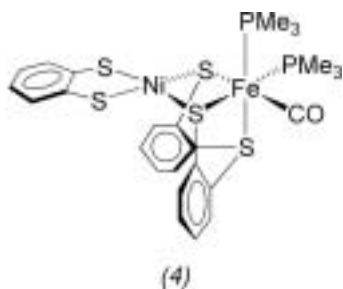
Der Einfluß, den Pt^{II}-Ionen auf die Basenpaarung der Purinbasen Adenin (A) und Guanin (G) aus-

üben, konnte von der Arbeitsgruppe um Lippert durch strukturelle Charakterisierung einer ganzen Reihe von Komplexen des Typs *trans*-[Pt(NH₂R)AG]²⁺ untersucht werden.⁷⁾ In solchen Komplexen werden bestimmte H-Brückenbindungsstellen der Purinbasen durch die Metallkoordination blockiert. Es verbleiben jedoch noch einige Stellen, über die eine Basenpaarung erfolgen kann. Durch Variation der Reste R am Hilfsliganden sind dann beliebige Muster von intermolekularen Basenpaarungen zwischen den Komplexbausteinen zugänglich. Auch die Bildung eines G₄-Quartetts erscheint möglich. Die erheblichen Nebenwirkungen von Platinkomplexen könnten durch weniger toxische Verbindungen vermieden werden. Vahrenkamp et al. erprobten, ob Tris(pyrazolyl)borat-Komplexe des Zinks wie Tp^{Cum,Me}Zn-OH mit Nucleobasen reagieren.⁸⁾ Mehrere Kristallstrukturanalysen der Reaktionsprodukte belegten die Anbindung der

Nucleobasen. Wie bei den Platin-komplexen tritt auch bei den TpZn-Nucleobase-Komplexen eine intermolekulare Assoziation über Watson-Crick- oder Hoogsteen-Basenpaarung auf.

Modellverbindungen – Übertragung enzymatischer Funktionsprinzipien in die niedermolekulare Chemie

◆ Die Suche nach biomimetischen Modellverbindungen, die kleine Moleküle wie H₂, O₂ und H₂O aktivieren können, geht weiter. Es kommen immer kompliziertere Ligandensysteme zum Einsatz. Besondere Aufmerksamkeit gilt auch den sekundären Wechselwirkungen, die in natürlichen Metalloenzymen von der Proteinmatrix ausgehen (z. B. H-Brückenbindungen, lokale Mikroumgebungen, Bindungstaschen) und eine Schlüsselfunktion bei den Substratumwandlungen innehaben. So beleuchteten Rauchfuss et al. die Rolle des Di(thiomethyl)amin-Liganden



($\text{SCH}_2\text{NHCH}_2\text{S}$), der im H-Cluster der [FeFe]-Hydrogenase ein dinukleares Eisenzentrum überbrückt. Eine Art biomimetische Mannich-Kondensation eröffnete den Zugang zu einer Palette von Komplexen des Typs $\text{Fe}_2[(\text{SCH}_2)_2\text{NR}](\text{CO})_{6-x}(\text{CN})_x$; darunter auch erstmals eine mit dem H-Cluster fast deckungsgleiche Spezies ($\text{R} = \text{H}$, $x = 2$). Die R_2NH -Gruppe der Modellverbindung wirkt als starke Base und läßt sich ohne Zersetzung des Komplexes protonieren. Bei der biologischen HH-Spaltung ($\text{H}_2 = \text{H}^- + \text{H}^+$) kommt dem ungewöhnlichen Chelatligand somit eine Schlüsselfunktion zu, indem seine Aminogruppe als externe Base fungiert und das Proton bindet.⁹ In der Tat konnte vor kurzem an einem ähnlichen Modellsystem ein solcher Protonentransfer beobachtet werden.¹⁰ Auch im Fall der [NiFe]-Hydrogenase stimmt die Struktur der Modellkomplexe immer besser mit dem aktiven Zentrum des Enzyms überein. Ein Beispiel ist der Komplex (4), dessen Struktur Sellmann et al. kürzlich vorstellten.¹¹ Es bleibt abzuwarten, welche Ergebnisse die Untersuchungen zur Reaktivität

dieser und ähnlicher Zweikernsysteme liefern werden.

Sterisch anspruchsvolle Hilfs-liganden bewähren sich auch bei der Synthese reaktiver M_2O_2 -Komplexe ($\text{M} = \text{Mn}$, Fe , Cu). Solche Verbindungen gelten als reaktive Intermediate in den katalytischen Prozessen vieler O_2 -aktivierender Enzyme und werden dementsprechend als Katalysatoren für die Oxidation organischer Verbindungen in Betracht gezogen.¹² So hat ein von Stack beschriebener Cu_2O_2 -Komplex eine Tyrosinase-ähnliche Reaktivität, indem er wie das Enzym Catechol zu 1,2-Benzochinon oxidiert.¹³ Die Gruppe um Lippard zeigte, dass bei der Reaktion des Dieisen(II)-Komplexes $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O}_2\text{CAr}^{\text{Tot}})_4(\text{py})_2]$ ($\text{Ar}^{\text{Tot}}\text{CO}_2^- = 2,6\text{-Di}(p\text{-tolyl})\text{benzoat}$) mit Sauerstoff reaktive, nur bei tiefen Temperaturen haltbare $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ -Komplexe entstehen. Die Spektren der hochvalenten Eisenspezies ähneln denen der als Intermediat X bezeichneten Form der Ribonucleotid-Reduktase (RNR-R2).¹⁴ Tatsächlich oxidiert der $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ -Komplex bei Raumtemperatur Phenole zu Phenoxyradikalen. Schließlich beschrieben Pecoraro, Krebs et al. zweikernige Mn_2O_2 -Komplexe, die dem aktiven Zentrum der manganhaltigen Katalase gleichen.¹⁵

Auch bei quantenmechanischen Rechenverfahren zur Bestimmung der Eigenschaften der aktiven Zentren von Metalloenzymen werden sekundäre Wechselwirkungen der Proteinmatrix mit berücksichtigt, wie kürzlich in einer Studie von Noodleman et al. zu lesen war.¹⁶



Berthold Kersting
(Jahrgang 1965) studierte Chemie in Münster und promovierte 1993 bei Bernt Krebs. Nach einem zweijährigen

Postdoc-Aufenthalt bei Ken Raymond an der University of California in Berkeley ging er an das Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Universität Freiburg, wo er sich im letzten Jahr habilitierte. Seine Forschungsinteressen gelten der anorganischen Synthese, dem molekularen Magnetismus und der bioanorganischen Chemie.

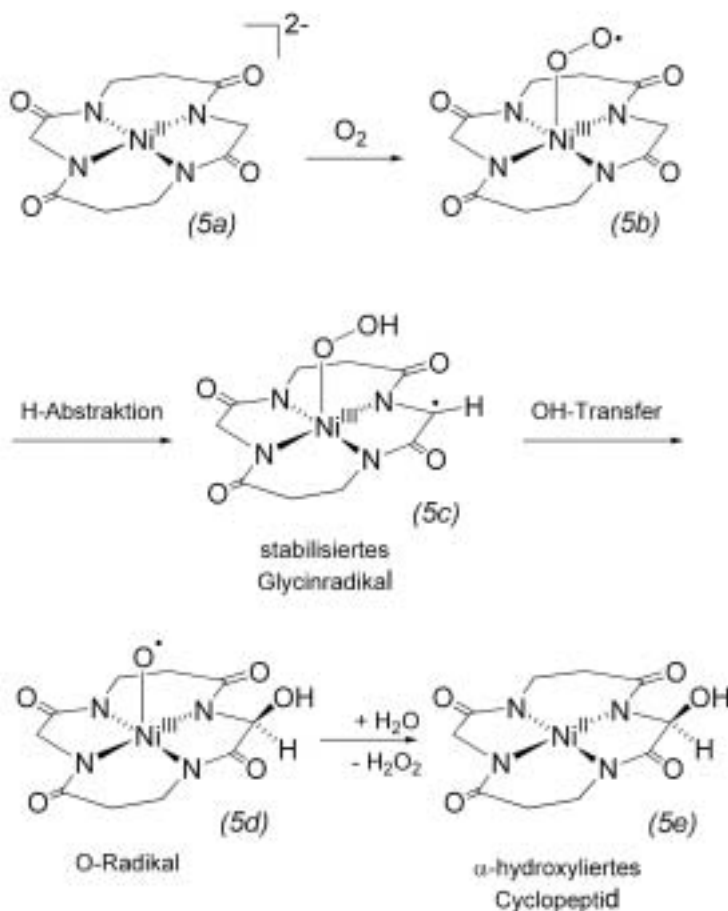
Manche Modellkomplexe müssen mit dem aktiven Zentrum des betrachteten Metalloenzym gar nicht genau übereinstimmen, um eine Enzym-analoge Reaktivität zu reproduzieren. Ein repräsentatives Beispiel ist der von Beck et al. beschriebene Ni^{II} -Cyclotetrapeptid-Komplex (5a).¹⁷ Dieser Nickelkomplex ist eine funktionelle Modellverbindung für ein kupferhaltiges Enzym, die Peptidylglycin- α -amidierende Monooxygenase (PAM). Die Autoren führen die beobachtete α -Hydroxylierung von (5a) auf einen Mechanismus zurück, bei dem ein stabilisiertes Glycinradikal (5c) als Zwischenstufe auftritt (Abbildung 2). Dass solche Metall-Ligandradikal-Komplexe auch durch geeignete Wahl der Hilfs-liganden als bei Raumtemperatur stabile Verbindungen erhalten werden können, demonstrierte die Arbeitsgruppe um Wieghardt in mehreren eindrucksvollen Arbeiten.¹⁸ Damit sind jetzt spektroskopische Untersuchungen an definierten, ansonsten

Nachrichten
aus der Chemie

Das **Jahresregister 2002** der
„Nachrichten aus der Chemie“
finden Sie unter
[Nachr. Chem. 2002, 50, 1435]
und
www.gdch.de/nch/index.htm



Schema 2



nur schwer zugänglichen Proben möglich, so dass einer Charakterisierung der Elektronenstrukturen dieser biologisch relevanten Verbindungen nichts mehr im Wege steht.

Kupfer als Amalgamersatz?

◆ Abschließend etwas Neues zur Biomineralisation. Ein seltenes Mineral namens Atacamit, $[Cu_2(OH)_3Cl]$, das hauptsächlich in der Atacama-Wüste von Chile vorkommt, konnte jetzt in den Maulklauen eines marinen Wurms, *Glycera dibranchiata*, nachgewiesen werden.¹⁹⁾ Mit seinen vier harten, kupferhaltigen Klauen ergreift der Wurm seine Beutetiere und injiziert ihnen ein Gift. Unter den inzwischen etwa 70 entdeckten Biomineralien ist Atacamit das erste kupferhaltige. Zwar ist der $[Cu_2(OH)_3Cl]$ -Gehalt mit 4 % nur sehr gering – den größten Anteil macht das Protein aus –, das Material ist jedoch so hart

wie der Zahnschmelz beim Menschen. Die Forscher sehen das neue Biomaterial als Prototyp für eine neue Klasse von Materialien an, die hart, beständig und leicht sein sollen.

Zusätzliche Literatur zu verschiedenen Teilgebieten der Bioanorganischen Chemie des letzten Jahres ist auf der Homepage des Autors aufgeführt (www.uni-freiburg.de).

Berthold Kersting
Institut für Anorganische und
Analytische Chemie
Universität Freiburg
berthold.kersting@ac.uni-freiburg.de

- 1) T. I. Doukov, T. M. Iverson, J. Seravalli, S. W. Ragsdale, C. L. Drennan, *Science* 2002, 298, 567.
- 2) O. Einsle, F. A. Tezcan, S. L. A. Andrade, B. Schmid, M. Yoshida, J. B. Howard, D. C. Rees, *Science* 2002, 297, 1696.
- 3) Y. Jiang, A. Lee, J. Chen, M. Cadene, B. T. Chait, R. MacKinnon, *Nature* 2002, 417, 515.

- 4) R. Dutzler, E. B. Campbell, M. Cadene, B. T. Chait, R. MacKinnon, *Nature* 2002, 415, 287.
- 5) A. D. Ferguson, R. Chakraborty, B. S. Smith, L. Esser, D. van der Helm, J. Deisenhofer, *Science* 2002, 295, 1715.
- 6) G. N. Parkinson, M. P. H. Lee, S. Neidle, *Nature* 2002, 417, 876.
- 7) M. Roitzsch, I. B. Rother, M. Willermann, A. Erxleben, B. Costisella, B. Lippert, *Inorg. Chem.* 2002, 41, 5946.
- 8) D. Badura, H. Vahrenkamp, *Inorg. Chem.* 2002, 41, 6013.
- 9) H. Li, T. B. Rauchfuss, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 726.
- 10) X. Zhao, Y.-M. Hsiao, C.-H. Lai, J. H. Reibenspies, M. Darensbourg, *Inorg. Chem.* 2002, 41, 699.
- 11) D. Sellmann, F. Geipel, F. Lauderbach, F. W. Heinemann, *Angew. Chem.* 2002, 114, 654.
- 12) L. Que, W. B. Tolman, *Angew. Chem.* 2002, 114, 1160.
- 13) L. M. Mirica, M. Vance, D. J. Rudd, B. Hedman, K. O. Hodgson, E. I. Solomon, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 9332.
- 14) D. Lee, B. Pierce, C. Krebs, M. P. Hendrich, B. H. Huynh, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 3993.
- 15) M. U. Triller, W.-Y. Hsieh, V. L. Pecoraro, A. Rompel, B. Krebs, *Inorg. Chem.* 2002, 41, 5544.
- 16) T. Lovell, W.-G. Han, T. Liu, L. Noodleman, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 5890.
- 17) K. Haas, H. Dialer, H. Piotrowski, J. Schapp, W. Beck, *Angew. Chem.* 2002, 114, 1969.
- 18) H. Chun, P. Chaudhuri, T. Weyhermüller, K. Wiegardt, *Inorg. Chem.* 2002, 41, 790; H. Chun, E. Bill, E. Bothe, T. Weyhermüller, K. Wiegardt, *Inorg. Chem.* 2002, 41, 5091.
- 19) H. C. Lichtenberger, T. Schöberl, M. H. Bartl, H. Waite, G. D. Stucky, *Science* 2002, 289, 389.

Abb. 2.

Vorgeschlagener Mechanismus der α-Hydroxylierung von (5a).