

Bioanorganische Chemie

Metalloenzyme

◆ Das Interesse an der Funktion von Metalloenzymen ließ auch im Jahr 2010 nicht nach. Ein Schwerpunkt lag dabei auf dem Studium der [NiFe]-, [FeFe]- und [Fe]-Hydrogenasen (Abbildung 1). Da für die beiden ersten die Struktur des aktiven Zentrums und der katalytische Zyklus mittlerweile recht gut verstanden sind, rückte hier der Zusammenbau des aktiven Zentrums sowie die Biosynthese der CO- und CN-Liganden in den Brennpunkt des Interesses. Für die [FeFe]-Hydrogenase wurde gezeigt, dass der katalytisch aktive H-Cluster schrittweise aufgebaut wird, wobei zuerst ein [4Fe-4S]-Subcluster und dann eine dinukleare [2Fe]-Einheit in das Apoprotein eingefügt werden. Die daran beteiligten Proteine aus der Familie der S-Adenosyl-L-Methionin-Enzyme (auch als SAM oder AdoMet bezeichnet) sind auch für die Synthese der dinuklearen CO- und CN-Liganden verantwortlich. Es wurde erstmals nachgewiesen, dass beide durch die radikalische Spaltung von Tyrosin gebildet werden, wobei para-Kresol als weiteres Produkt entsteht (Abbildung 2).¹⁻³⁾ Demgegenüber stammen in der [NiFe]-Hydrogenase zumindest die Cyanidliganden aus Carbamoylphosphat, während die Quelle des Carbonyls weiterhin unbekannt ist.⁴⁾ Auch die erst kürzlich strukturell charakterisierte [Fe]-Hydrogenase wird weiterhin intensiv untersucht. Neben spektroskopischen Arbeiten gibt es nun auch mehrere DFT-Studien, wobei insbesondere Reiher et al. auf gemeinsame Strukturmerkmale der [FeFe]- und [Fe]-Hydrogenase hinwiesen.^{5,6,7)} Darüber hinaus publizierten mehrere Gruppen Modellverbindungen für das aktive Zentrum der [Fe]-Hydrogenase, darunter erstmals auch solche mit koordinierter

Acylgruppe.⁸⁻¹²⁾ Katalytisch aktive Modelle stehen jedoch weiterhin aus.

Bei den Eisen-Schwefel-Clustern wurde ein [2Fe-2S]-Zentrum mit einer seltenen 3-Cys- und 1-His-Koordinationsumgebung in einem mitochondrialen Protein strukturell charakterisiert.¹³⁾ Es liegt zwischen der 4-Cys-Koordination im Ferredoxin und der 2-Cys-/2-His-Umgebung in den Rieske-Clustern (Abbildung 3). Außerdem lässt sich in diesem System das Redoxpotenzial für die Einelektronen-Oxidation oder -Reduktion durch Mutagenese der Ami-

nosäuresequenz über den ungewöhnlich weiten Bereich von etwa 700 mV einstellen.

Spannende Entwicklungen gab es auch in der bioanorganischen Chemie des Nickel. Während in den letzten Jahren die Biosynthese von Methan aus Kohlendioxid durch methanogene Archaea hohe Aufmerksamkeit fand,¹⁴⁾ nicht zuletzt weil dies eine bedeutende Quelle für dieses Treibhausgas ist, zeigten Thauer, Jaun und Mitarbeiter nun, dass auch der umgekehrte Prozess, die anaerobe Oxidation von Methan (AOM) zu Methyl-Coenzym M

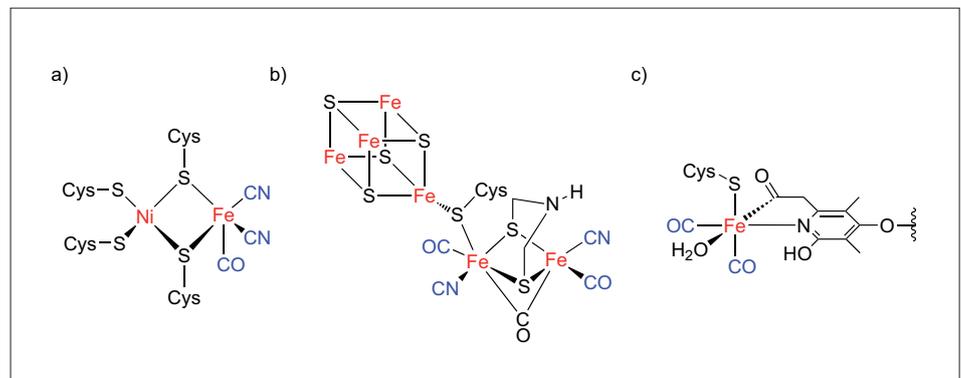


Abb. 1. Aktives Zentrum: a) [NiFe]-Hydrogenase, b) [FeFe]-Hydrogenase und c) [Fe]-Hydrogenase.

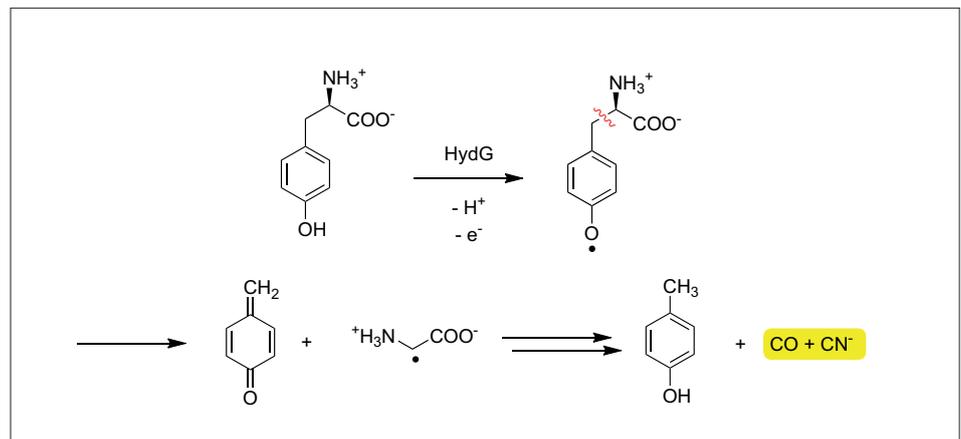


Abb. 2. Vorgeschlagener Reaktionsweg für die Synthese der Carbonyl- und Cyanid-Liganden im aktiven Zentrum der [FeFe]-Hydrogenase aus Tyrosin durch das AdoMet-Enzym HydG.

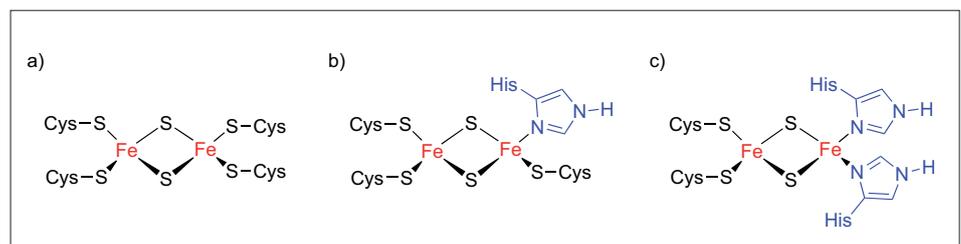


Abb. 3. Biologische [2Fe-2S]-Cluster: a) Ferredoxin, b) mitoNEET und c) Rieske.

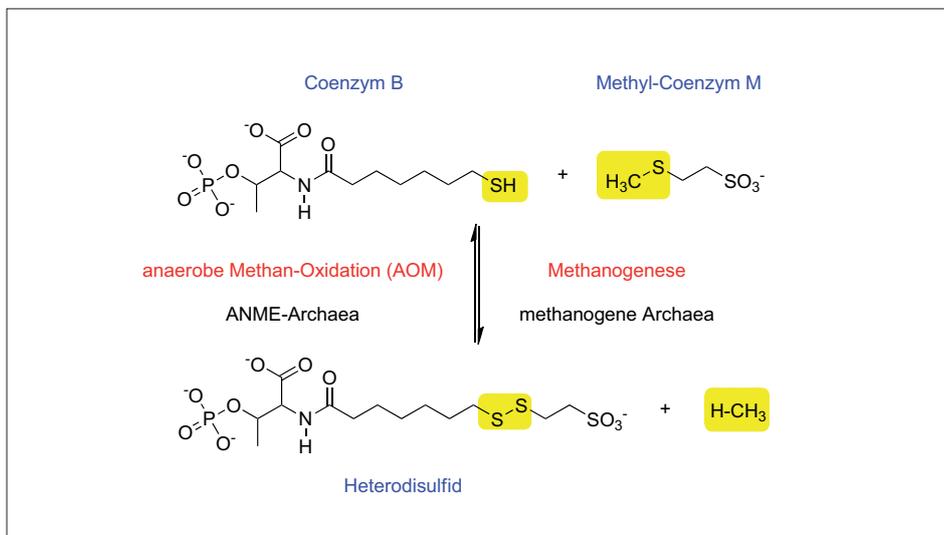


Abb. 4. Methanogenese und anaerobe Oxidation von Methan (AOM) durch die Methyl-Coenzym M-Reduktase (MCR) in Archaea.

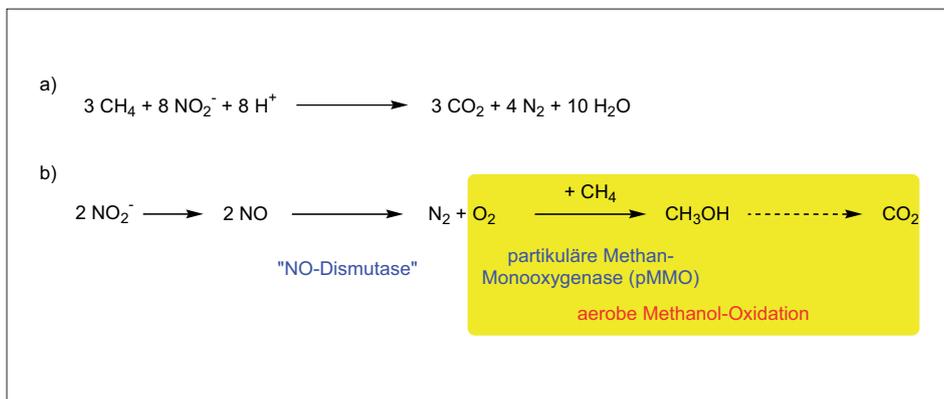


Abb. 5. Vorgeschlagener Reaktionsweg für die intra-aerobe Oxidation von Methan, a) Gesamtreaktionsschema und b) postulierte Intermediate und Schlüsselenzyme.

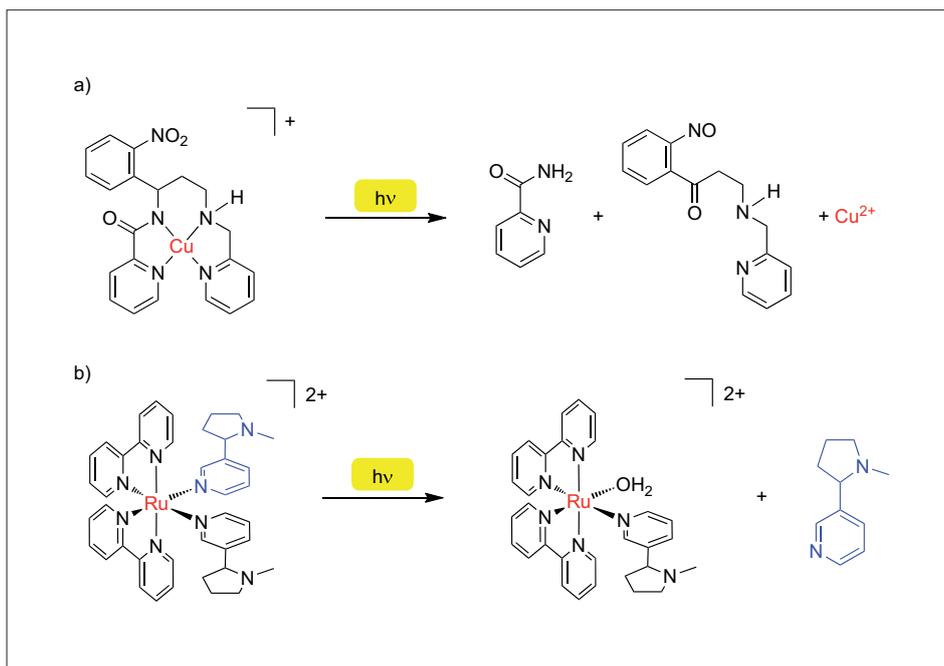


Abb. 6. Photolabile Metallkomplexe a) für die biologische Freisetzung von Kupfer(II) und b) als Quelle für Nikotin.

durch die Methyl-Coenzym M-Reduktase (MCR) katalysiert wird (Abbildung 4). Diese reverse Methanogenese ist besonders bemerkenswert, da hier die starke C-H-Bindung ($439 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) im Methan ohne die Beteiligung reaktiver Sauerstoffspezies gespalten wird. Dies könnte auch für katalytische C-H-Aktivierungen von Interesse sein. Außerdem hat die Oxidation von Methan zu Kohlenstoffdioxid durch marine Archaea zur Folge, dass dieses Treibhausgas so einer Freisetzung in die Atmosphäre entzogen wird; der Reaktionsweg ist daher von hoher Bedeutung für den globalen Kohlenstoffzyklus.^{15,16)}

Welche weiteren Überraschungen die Natur noch bereithält, zeigt eine Publikation von Ettwig, Strous und Mitarbeitern.¹⁷⁾ Durch Sequenzierung des Genoms von Sedimentbakterien identifizierten sie ein anaerobes denitrifizierendes Bakterium (*Candidatus Methyloirabilis oxyfera*), das trotzdem die Enzyme für die aerobe Oxidation von Methan exprimiert, während ihm die typischen Gene für die N_2 -Produktion sowie die anaerobe Methan-Oxidation fehlen. Doch wie kann eine aerobe Oxidation von Methan in Abwesenheit von atmosphärischem Sauerstoff stattfinden? Die Autoren schlagen dazu die in Abbildung 5 gezeigte Reaktionsfolge vor. Das durch Reduktion von Nitrit gebildete Stickstoffmonoxid dient dabei als Sauerstoffquelle für die Methanoxidation durch die partikuläre Methan-Monooxygenase (pMMO). Diese setzt in *M. oxyfera* entweder das NO selbst um oder eine hypothetische NO -Dismutase liefert neben Stickstoff auch Sauerstoff, den dann die pMMO verwendet. Dieser intra-aerobe Weg der Nitritreduktion ist außerdem evolutionär von hohem Interesse, da so aerobes Leben bereits vor dem Auftreten photosynthetischer Organismen in der frühen Erdgeschichte möglich gewesen sein könnte. Die weitere Aufklärung dieser Reaktionsfolge sowie der beteiligten Enzyme auf molekularer Ebene verspricht somit spannend zu werden.

Medizinische anorganische Chemie

◆ Auch im vergangenen Jahr wurde weiterhin intensiv an neuen Übergangsmetallkomplexen für diagnostische und therapeutische Anwendungen geforscht. Bei den Antitumor-Wirkstoffkandidaten steht das Interesse an Rutheniumkomplexen den schon länger bekannten Cisplatin-Analoga mittlerweile kaum noch nach. Dabei fallen insbesondere die zahlreichen bioorganometallische Verbindungen, also solche mit Metall-Kohlenstoff-Bindungen, auf – zum Beispiel vom Ru(η^6 -aren)-Typ.¹⁸⁾ Hier ist zu hoffen, dass einige dieser Verbindungen bald den Weg in klinische Tests finden.

Spannende Entwicklungen gab es aber auch bei eher grundlegenden Studien. Dabei fiel insbesondere eine Reihe von Metallkomplexen auf, deren biologische Aktivität durch Licht kontrollierbar ist.¹⁹⁾ So berichteten Franz et al. über eine Kupfer(II)-Verbindung mit einem 2-Nitrophenyl-funktionalisierten N₄-Chelatliganden, dessen Bindungsaffinität für das Metall durch photolytische Spaltung des Ligandrückgrats signifikant herabgesetzt wird und der deshalb nach Belichten Cu^{II}-Ionen freisetzt. (Abbildung 6a). Die Photoprozesse laufen dabei auf einer Zeitskala von Sekunden ab.

Wesentlich schneller – nämlich auf einer Nanosekunden-Zeitskala – sind dagegen Ruthenium(II)-Bis(pyridyl)-Komplexe aus der Arbeitsgruppe von Etchenique.^{20,21)} Dort gelang es, durch Bestrahlen mit blauem oder grünem Licht Nikotin aus der Koordinations-sphäre des Ru-Zentrums freizusetzen (Abbildung 6b). Über erste biologische Untersuchungen zur Auslösung von Aktionspotenzialen in den Neuronen von Blutegehn hinaus sind hier sicher weitere Anwendungen zu erwarten.

Ulrich Schatzschneider (Jahrgang 1971) ist seit September 2010 Professor für Bioanorganische Chemie an der Universität Würzburg. Seine Forschungsinteressen gelten diagnostischen und therapeutischen Anwendungen von Übergangsmetallkomplexen, insbesondere den CO releasing molecules (CORMs).

ulrich.schatzschneider@uni-wuerzburg.de



Literatur

- 1) J. C. Driesener, M. R. Challand, S. E. McGlynn, E. M. Shepard, E. S. Boyd, J. B. Broderick, J. W. Peters, P. L. Roach, *Angew. Chem.* 2010, 122, 1731–1734.
- 2) E. M. Shepard, B. R. Duffus, S. J. George, S. E. McGlynn, M. R. Challand, K. D. Swanson, P. L. Roach, S. P. Cramer, J. W. Peters, J. B. Broderick, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 9247–9249.
- 3) Y. Nicolet, L. Martin, C. Tron, J. C. Fontecilla-Camps, *FEBS Lett.* 2010, 584, 4197–4202.
- 4) S. Reissmann, E. Hochleitner, H. Wang, A. Paschos, F. Lottspeich, R. S. Glass, A. Böck, *Science* 2003, 299, 1067–1070.
- 5) M. Salomone-Stagni, F. Stellato, C. M. Whaley, S. Vogt, S. Mornate, S. Shima, T. B. Rauchfuss, W. Meyer-Klaucke, *Dalton Trans.* 2010, 39, 3057–3064.
- 6) A. Dey, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 13892–13901.
- 7) M. T. Stiebritz, M. Reiher, *Inorg. Chem.* 2010, 49, 5818–5823.
- 8) A. M. Royer, M. Salomone-Stagni, T. B. Rauchfuss, W. Meyer-Klaucke, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 16997–17003.
- 9) D. Chen, R. Scopelliti, X. Hu, *Angew. Chem.* 2010, 122, 7674–7677.
- 10) P. J. Turrell, J. A. Wright, J. N. T. Peck, V. S. Oganessian, C. J. Pickett, *Angew. Chem.* 2010, 122, 7670–7673.
- 11) T. Liu, B. Li, C. V. Popescu, A. Bilko, L. M. Perez, M. B. Hall, M. Y. Darensbourg, *Chem. Eur. J.* 2010, 16, 3083–3089.
- 12) J. A. Wright, P. J. Turrell, C. J. Pickett, *Organometallics* 2010, 29, 6146–6156.
- 13) J. A. Zuris, D. A. Halim, A. R. Conlan, E. C. Abresch, R. Nechushtai, M. L. Pad-dock, P. A. Jennings, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 13120–13122.
- 14) S. Ebner, B. Jaun, M. Goenrich, R. K. Thauer, J. Harmer, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 567–575.
- 15) S. Scheller, M. Gönrich, R. Böhcher, R. K. Thauer, B. Jaun, *Nature* 2010, 465, 606–609.
- 16) R. K. Thauer, *Angew. Chem.* 2010, 122, 6862–6863.
- 17) K. F. Ertwig, M. K. Butler, D. Le Paslier, E. Pelletier, S. Manganot, M. M. M. Kuypers, F. Schreiber, B. E. Dutilh, J. Zedelius, D. de Beer, J. Gloerich, H. J. C. T. Wessels, T. van Alen, F. Luesken, M. L. Wu, K. T. van de Pas-Schoonen, H. J. M. Op den Camp, E. M. Janssen-Megens, K.-J. Francoijs, H. Stunnenberg, J. Weissenbach, M. S. M. Jetten, M. Strous, *Nature* 2010, 464, 543–548.
- 18) G. Jaouen, N. Metzler-Nolte (Hrsg.), *Medicinal Organometallic Chemistry, Topics in Organometallic Chemistry*, Band 32, Springer, Berlin, 2010.
- 19) U. Schatzschneider, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2010, 1451–1467.
- 20) M. Salierno, E. Marceca, D. S. Peterka, R. Yuste, R. Etchenique, *J. Inorg. Biochem.* 2010, 104, 418–422.
- 21) O. Filevich, M. Salierno, R. Etchenique, *J. Inorg. Biochem.* 2010, 104, 1248–1251.

GDCh

Nicht nur für Analytiker

Die Gesellschaft Deutscher Chemiker

- bietet allen in Chemie und Lebenswissenschaften ein lebendiges Netzwerk
- unterstützt die internationale Zusammenarbeit
- sucht den intensiven und konstruktiven Dialog
- bietet Expertenwissen aus 25 Fachgruppen
- agiert unabhängig
- garantiert mit Fortbildungskursen und Tagungen den Informations- und Erfahrungsaustausch
- vermittelt neue Mitarbeiter und Arbeitsplätze
- bietet spezielle Vorteile für Firmen
- fördert die Chemie in Forschung und Lehre
- bearbeitet Fragen der beruflichen Entwicklung
- berät Fachkräfte und ermittelt einen Einkommenspiegel
- verantwortet viele wissenschaftliche Zeitschriften wie die *Nachrichten aus der Chemie* und die *Angewandte Chemie*
- ist mit einem von 60 Ortsverbänden auch in Ihrer Nähe

Gesellschaft Deutscher Chemiker
Postfach 900440
60444 Frankfurt am Main
gdch@gdch.de

www.gdch.de