

## 1

## Säure-Base-Katalyse bei physiologischem pH-Wert: Zink(II) in Carboanhydrase und hydrolytischen Zinkenzymen

Die schwache Brønsted-Säure Wasser wird deutlich saurer, wenn sie an die Lewis-Säure  $\text{Zn}^{2+}$  koordiniert. Die konjugierte Base  $\text{OH}^-$  steht im aktiven Zentrum des Enzyms in hoher Konzentration als zinkgebundenes Nukleophil zur Verfügung. Im aktiven Zentrum des Enzyms findet so Säure-Base-Katalyse bei konstantem pH-Wert statt.

### Zinkenzyme

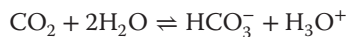
Für den Menschen sind nur wenige Übergangsmetalle essenziell. Wird die bloße Menge an Metall betrachtet, so finden sich im Grammbereich lediglich Eisen mit  $\approx 3\text{--}5\text{ g}$  und Zink mit  $2\text{ g}$ , im 100-mg-Bereich Kupfer. Cobalt, Mangan und Molybdän treten hinter diese drei wichtigsten Elemente zurück – vor allem, wenn die Zahl an Enzymen betrachtet wird, die das jeweilige Metall enthalten. Gerade bei Zink zeigt sich dabei der Zusammenhang zwischen den verfügbaren Detektionsmethoden und dem Erkennen eines Proteins als Zinkenzym. Als diamagnetisches, farbloses  $d^{10}$ -Ion ohne Redoxchemie fallen nämlich einige Detektionsmöglichkeiten aus. So bleiben, von der Röntgenstrukturanalyse an Einkristallen abgesehen, die Atomabsorptionsspektroskopie und – als Methode zur Detektion nicht zu fest gebundenen Zinks – die Fluoreszenzspektroskopie an Zinkchelaten, die ihre fluoreszierenden Eigenschaften nur im zinkgebundenen Zustand zeigen, nicht für den freien Ligand. Ein Motiv für die intensive Suche nach weiteren Zinkproteinen ist ein genetischer Befund. Abhängig von den angewandten Kriterien zeigt die Sequenz der menschlichen DNA an, dass 3–10 % des Genoms Zinkproteine codieren. Für den oberen Wert hieße dies, dass der Mensch ca. 3000 Zinkenzyme ausbilden könnte, von denen bislang nur ca. 200 bekannt sind.

## 1.1

**Carboanhydrasen**

Carboanhydrasen sind im Tier- und Pflanzenreich weit verbreitet. Eine Carboanhydrase (CA) war das erste der heute bekannten Enzyme, die als Zinkenzyme erkannt wurden. Genetisch werden verschiedene CA-Familien unterschieden ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - und  $\zeta$ -CAs). Im Menschen kommen  $\alpha$ -CAs vor, die ihrerseits wieder in derzeit 15 verschiedene Formen („Isozyme“) zerfallen. Die Formenvielfalt spiegelt wider, dass CAs zahlreiche Aufgaben haben, so sind sie auch beim ständigen Umbau des Skeletts beteiligt (biologischer Apatit enthält Carbonat). Da sie außerdem bei vielen Krankheitsbildern eine Rolle spielen, sind CAs Ziel der Wirkstoffentwicklung.

Die von CA katalysierte Reaktion mutet fast primitiv an, da „nur“ eine Gleichgewichtseinstellung zwischen Lösung und Gasraum vorbereitet wird – so katalysiert bei uns Menschen Carboanhydrase II die Reaktion zwischen dem Hydrogencarbonat des Blutplasmas und dem Kohlendioxid in den Lungenbläschen:



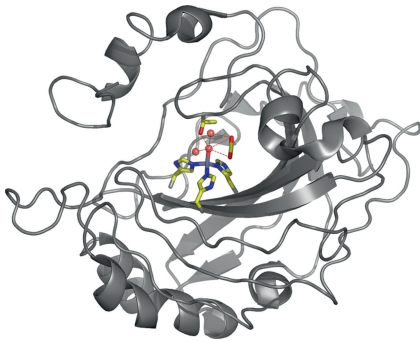
Dass dieser einfache Vorgang kinetisch gehemmt ist und der Katalyse bedarf, erkennt man spätestens dann, wenn man im Biergarten vor einer frisch gezapften Maß sitzt. Auch nach längerer Zeit „bitzelt“ ein Schluck auf der Zunge. Es wird also noch Kohlensäure freigesetzt, die (Gott sei Dank) eben nicht in den ersten Sekunden nach dem Zapfen die wässrige Phase verlassen hat, um so das thermodynamische Gleichgewicht einzustellen – wirksames Veratmen von  $\text{CO}_2$  ist unkatalysiert also offensichtlich nicht möglich. (Auch das Prickeln auf der Zunge wird übrigens durch eine dort lokalisierte Carboanhydrase IV bewirkt [10].)

## 1.1.1

**Molekülbau von humaner Carboanhydrase II (hCA II)**

Die meisten CAs bestehen aus einem einzelnen Proteinstrang von ca. 260 Aminosäuren. Es sind mehr als 400 Strukturanalysen an CAs und CA-Hemmstoff-Komplexen in der PDB hinterlegt (abzufragen unter *carbonic anhydrase*). Die durch  $\beta$ -Faltblatt- und ungeordnete Abschnitte charakterisierte Molekülstruktur von humaner Carboanhydrase II ist in Abb. 1.1 gezeigt.

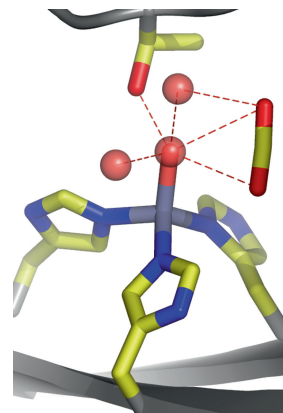
Im aktiven Zentrum binden drei Histidinreste ein vierfach koordiniertes Zinkion (Abb. 1.2). Die vierte Koordinationsstelle wird von einem Aqua/Hydroxido-Liganden belegt. Unter den Aminosäureseitenketten in der näheren Umgebung des aktiven Zentrums wird der Histidin-64-Rest in der Rolle eines Protonenüberträgers



**Abb. 1.1** Humane Carboanhydrase II in 1,56 Å Auflösung (PDB-Eintrag 2VVA). Eine mit 0,9 Å hochaufgelöste Struktur wird in 3KS3 beschrieben.

gesehen. Es liegen Strukturanalysen vor, die sowohl  $\text{CO}_2$ -beladene hCA II zeigen, als auch dasselbe Enzym in der Hydrogencarbonatform. Beide Zustände sind durch Wasserstoffbrückenbindungen charakterisiert, in die der Aqua/Hydroxido-Ligand, zwei Wassermoleküle im typischen 3-Å-Abstand und die Hydroxygruppe einer Threoninseitenkette eingebunden sind. In der  $\text{CO}_2$ -beladenen Form ist das Kohlendioxidmolekül über weitere Wasserstoffbrückenbindungen für den Angriff eines  $\text{OH}^-$ -Nucleophils räumlich korrekt positioniert (in zinkfreier CA führt die Beladung mit  $\text{CO}_2$  zu derselben räumlichen Anordnung des Substrats). Abbildung 1.2 zeigt das Ergebnis der Strukturanalyse; zur besseren Übersicht ist der über eine „In“- und eine „Out“-Konformation fehlgeordnete His64-Protonenüberträger nicht dargestellt (His64 liegt links vom aktiven Zentrum). Das Wassermolekül oberhalb des Aqualiganden („*deep water*“) nimmt in der substrat- und produktfreien Form des Enzyms ungefähr den Platz des oberen O-Atoms des  $\text{CO}_2$ -Moleküls ein. Bei der Bindung des Substrats wird dieses Wassermolekül aus seiner Ruhelage gedrängt.

Die in Abb. 1.3 gezeigte Struktur mit der hydrogencarbonatbeladenen Form suggeriert einen einfachen Ablauf der Katalyse. Das korrekt positionierte Elektrophil  $\text{CO}_2$  und der Aqua/Hydroxido-Ligand scheinen ohne nennenswerte Bewegung der Umgebung einen  $\text{HCO}_3^-$ -Liganden gebildet zu haben. Es sollte jedoch beachtet werden, dass das Proton des Hydroxidoliganden (das in der Röntgenstrukturanalyse nicht sichtbar ist) im Produktkomplex nicht am zinkgebundenen O-Atom gebunden ist. Der im folgenden gezeigte Katalysezyklus berücksichtigt dies.



**Abb. 1.2** Das aktive Zentrum der in Abb. 1.1 dargestellten  $\text{CO}_2$ -beladenen hCA II.

## 1.1.2

## CA-Katalysezyklus

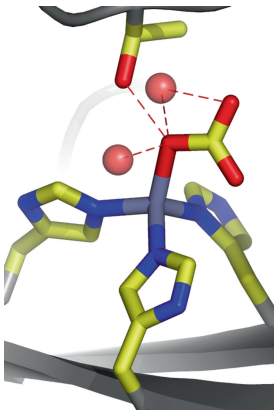


Abb. 1.3 Das aktive Zentrum von hydrogencarbonatbeladener hCA II in 1,66 Å Auflösung (PDB-Eintrag 2VVB).

Der Zyklus (Abb. 1.4) ist wie üblich als Umwandlung von  $\text{CO}_2$  in Hydrogencarbonat dargestellt, wie er bei der  $\text{CO}_2$ -Aufnahme durch photosynthetisierende grüne Pflanzen abläuft. Man beachte, dass er im Gegenuhrzeigersinn abläuft, wenn  $\text{CO}_2$  ausgeschieden wird. Der Zyklus beginnt mit dem Enzym in der Ruheform, bei der wegen des  $\text{p}K_a$ -Wertes des Aqualiganden von ca. 7 dieser vor allem in der Hydroxidform vorliegt (pH-Wert des Blutplasmas: 7,4). Das vom Aqualiganden abgespaltene Proton wird über Wasserstoffbrückenbindungen letztlich der His64-Seitenkette zugeführt. Da es im weiteren Verlauf der Katalyse auf umgekehrtem Weg wieder in den Kreislauf zurückfließt, dient His64 als Protonenüberträger („proton shuttle“). Man beachte, dass eine wichtige Einzelheit einer wirksamen Katalyse darin besteht, dass alle während der Reaktion bewegten Fragmente einen definierten Bindungspartner vorfinden. Es ist also nicht nebensächlich, dass das Proton nicht in die Umgebung entlassen wird und dieser bei Bedarf wieder entzogen wird.

Der Hydroxidoligand ist das eigentliche Agens, das nun das Elektrophil  $\text{CO}_2$  angreift. Im nächsten Schritt entsteht ein Hydrogencarbonatoligand. Die blau eingezeichneten Pfeile entsprechen den Vorstellungen, die in der Literatur als „Lindskog-Mechanismus“ bezeichnet werden. Dieser ist in den letzten Jahren bei computer-

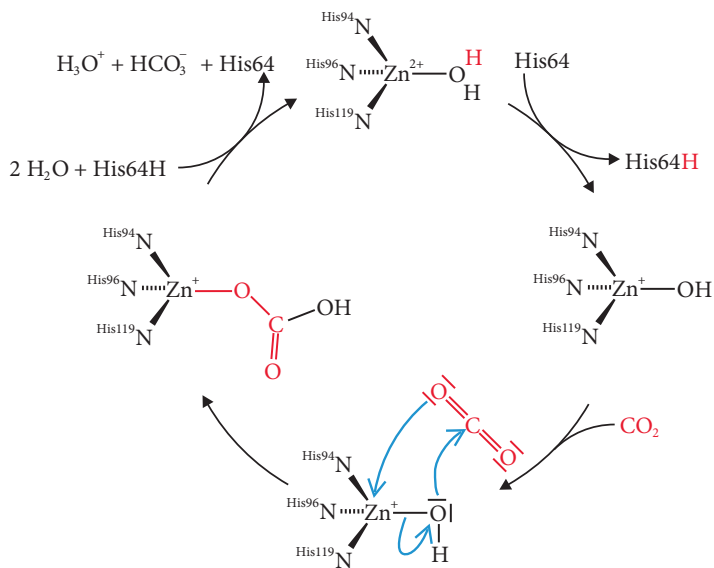


Abb. 1.4 Katalysezyklus für das Carboanhydrasezentrum.

chemischen Rechnungen gegenüber einem konkurrierenden, hier nicht diskutierten „Lipscomb-Mechanismus“ wahrscheinlicher geworden. Die Formulierung der Kohlensäure im letzten Reaktionsschritt als Hydrogencarbonat spiegelt deren Säurestärke ( $pK_a = 6,5$ ) wider.

Was ist nun der „Trick“ der Natur, ein Zinkzentrum mit CA-Aktivität auszustatten? Eine Prise Zinksulfat führt schließlich nicht dazu, dass aus kohlensäurehaltigen Lösungen sofort  $\text{CO}_2$  entweicht – und es ist auch nicht zu erwarten: der  $pK_a$ -Wert des Aqua-Zink-Komplexes, der sich beim Lösen eines Zinksalzes bildet, liegt bei 9,0 (Tab. 24.8). Am Neutralpunkt und darunter liegt also nur wenig der konjugierten Base des Aquaions vor, also nur wenig zinkgebundenes Hydroxid. Die gegenüber dem hydratisierten Ion höhere Acidität der aktiven Zentren der CAs ist mit deren kleinerer Koordinationszahl im Einklang, und zwar im Sinne einer geringeren Kompensation der Lewis-Acidität eines freien  $\text{Zn}^{2+}$ -Ions durch weniger Liganden. Diese Auffassung wird durch experimentelle (Punktmutationen) und computerchemische Arbeiten unterstützt, die den Verlust der CA-Aktivität beim Austausch des neutralen N-Donorliganden Histidin gegen den anionischen Carboxylat-O-Donor Aspartat zeigen. Mit dem Anstieg des  $pK_a$ -Wertes nimmt die Konzentration an Hydroxidnukleophil beim physiologischen pH-Wert ab und damit die CA-Aktivität [5].

### 1.1.3

#### Cadmium als Zentralmetall in einer $\zeta$ -CA

Das  $\text{Zn}(\text{His})_3$ -Muster der humanen CAs ist keine notwendige Voraussetzung für eine aktive CA, nicht einmal das Zinkatom ist für die Funktion unersetzbar. So enthalten Kieselalgen eine sogenannte „kambialistische“ Carboanhydrase vom  $\zeta$ -CA-Typ, deren Funktion nicht von einem einzigen Zentralmetall abhängt. Das aktive Zentrum ist ein  $\text{M}(\text{Cys})_2(\text{His})$ -Fragment, in dem M sowohl Zink als auch Cadmium sein kann. Für beide Fälle liegen Strukturanalysen vor. Abbildung 1.5 zeigt das aktive Zentrum einer CA aus der Diatomee *Thalassiosira weissflogii* mit einem fünffach koordinierten Cadmiumzentralatom (mit dem kleineren Zinkatom zeigt die Analyse ein vierfach koordiniertes  $\text{Zn}(\text{Cys})_2(\text{His})(\text{H}_2\text{O})$ -Zentrum mit dem zweiten Wassermolekül in Wasserstoffbrückenbindung zum Aqualigand). Gegenüber den meisten anderen CAs sind im üblichen  $\text{Zn}(\text{His})_3$ -Muster zwei Histidin-Neutralliganden durch Cysteinatanionen ersetzt.

Die CA-Aktivität dieses aktiven Zentrums verschiebt den Fokus der oben vorgestellten Interpretation, dass die Acidität des Aqualiganden entscheidend sei. Amata *et al.* [7] betrachten die Acidi-

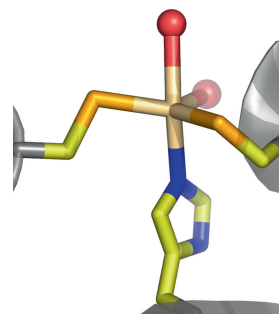
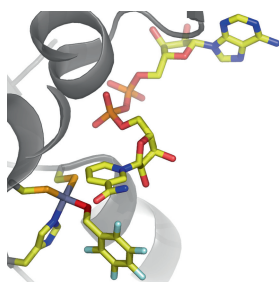


Abb. 1.5 Das aktive Zentrum einer Cadmium-CA (PDB-Eintrag 3BOB, 1,45 Å Auflösung).

tät des metallgebundenen Wassermoleküls nicht als entscheidende Größe, sondern fragen nach der Nukleophilie des Hydroxidoliganden, wenn dieser erst einmal entstanden ist. Hier wäre dann natürlich in umgekehrter Weise zu schließen: Ein weicher, anionischer Thiolatoliganden dämpft die Lewis-Acidität des Zentralmetallatoms und erhöht damit die Beladung des Hydroxidoliganden.

Es wird deutlich, dass im funktionsfähigen Enzym gegenläufige Einflüsse ausbalanciert sind. Einheitlich bewertet wird die Bedeutung einer für das jeweilige Zentralmetall eher kleinen Koordinationszahl und deren Variation im Katalysezyklus. Der in Abb. 1.4 gezeigte Reaktionsablauf beinhaltet für das mit blauen Pfeilen angedeutete Intermediat eine fünffache Koordination des Zentralmetallatoms. Dieser Schritt errechnet sich für Zink und Cadmium als Übergangszustand, der beim größeren Cadmiumzentralmetall eine geringere Barriere darstellt [7]. Die aus Rechnungen an  $\zeta$ -CA gewonnenen mechanistischen Aussagen sind nicht im Detail auf die verbreiteteren  $\alpha$ -CAs zu übertragen, da nicht nur der Weg des  $\text{HCO}_3^-$ -Protons durch unterschiedliche Wasserstoffbrückenbindungssysteme bestimmt ist, sondern auch die steuernden Parameter selbst, die Acidität des Aqualiganden und die Nukleophilie des Hydroxidoliganden zu Beginn der Kaskade von den umgebenden Wasserstoffbrückenbindungsdonoren und -akzeptoren beeinflusst wird.

## 1.2 Alkoholdehydrogenase



**Abb. 1.6** Das aktive Zentrum von Pferdeleber-Alkoholdehydrogenase mit Pentafluorbenzylalkohol und NAD (PDB-Eintrag 4NFH, 1,20 Å Auflösung).

Das  $\text{Zn}(\text{Cys})_2(\text{His})$ -Motiv der  $\zeta$ -CA kommt, ebenso wie andere Muster mit drei Liganden aus der Gruppe Histidin, Asparat/Glutamat und Cysteinat, auch bei der Alkoholdehydrogenase vor. Die katalysierte Reaktion ist hier die Hydridübertragung vom Kohlenstoffatom einer  $-\text{CH}_2\text{OH}$ -Funktion auf  $\text{NAD}^+$ , wobei der Alkohol zum Aldehyd oxidiert wird (Abb. 1.6).

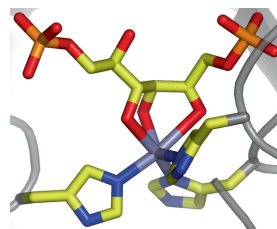
## 1.3 Hydrolytische Zinkenzyme, Klasse-II-Aldolase

Viele andere Zinkenzyme katalysieren die Hydrolyse polarer Bindungen. So enthalten Proteasen und Esterasen oft Zink in ihrem aktiven Zentrum. Das Reaktionsprinzip ist das gleiche wie bei CA. Das eigentliche Agens ist ein Hydroxidoligand, der als Nukleophil das Kohlenstoffatom polarer C–N- oder C–O-Bindungen angreift (Abb. 1.7).

Zn(His)<sub>3</sub>-Zentren haben weitere Reaktionsmöglichkeiten. Ein für die Medizin wichtiges Zielenzym ist Klasse-II-Fructose-1,6-bisphosphat-Aldolase. Fructose-1,6-bisphosphat-Aldolasen spielen eine Rolle in wichtigen Biosynthesewegen: in der Glykolyse, der Gluconeogenese und im Calvin-Zyklus. Während die auch vom Menschen verwendete Klasse-I-Aldolase kein Metalloenzym ist, enthält das aktive Zentrum von Klasse-II-Aldolase ein Zn(His)<sub>3</sub>-Motiv. Klasse-II-Aldolase, die in kritischen pathogenen Keimen wie den Tuberkulosebakterien (*Mycobacterium tuberculosis*) vorkommt, wird aufgrund dieses Unterschieds zum möglichen Ziel von Antibiotika [6]. Die katalysierte Reaktion ist im Gegensatz zu den hydrolytischen Enzymen nicht die Spaltung einer polaren Bindung durch ein Nukleophil, sondern eine C–C-Bindungsspaltung, bei der die C<sub>6</sub>-Kette von Fructose-1,6-bisphosphat in Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd-3-phosphat, also in zwei C<sub>3</sub>-Bruchstücke gespalten wird. Bei der Gluconeogenese findet die Reaktion in umgekehrter Richtung statt.

Abbildung 1.7 zeigt das aktive Zentrum einer Klasse-II-Aldolase aus der Gattung *Mycobacterium*. Das Zentrum ist mit Fructose-1,6-bisphosphat beladen, das bereits einen ersten Schritt zur Spaltung erfahren hat. In einer wässrigen Lösung liegt Fructose-1,6-bisphosphat nämlich nur zu einem Anteil von ca. 1 % in der offenkettigen Form vor, die es im Enzym einnimmt, die Hauptmenge entfällt auf α- (16 %) und β-Fructofuranose-1,6-bisphosphat (82 %). Die an C3 und C4, zwischen denen die Bindung gespalten werden wird, gebundenen O-Atome koordinieren an das Zinkatom.

Klasse-II-Aldolase ist ein weiteres Beispiel für biochemische Säure-Base-Katalyse. Anders als die CAs, die das OH<sup>-</sup>-Nukleophil durch Wasserdeprotonierung bereitstellen, bindet hier ein komplexeres Substrat mit Hydroxyfunktionen an das Zentralmetall. Die Acidität der OH-Funktionen wird, wie beim Aqualigand der CAs, erhöht und die konjugierte Base wird verfügbar. Bei Pegan *et al.* [3] wird die Deprotonierung von OH-4 formuliert, das O4-Alkoxid bildet dann eine Ketofunktion mit C4 unter Bruch der C3–C4-Bindung.

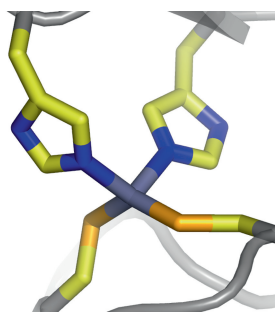


**Abb. 1.7** Das aktive Zentrum von substratbeladener Klasse-II-Fructose-1,6-bisphosphat-Aldolase von *M. tuberculosis* (PDB-Eintrag 3ELF, 1.31 Å Auflösung). Das rechte C-Atom des Fructosegerüsts ist C1, das linke C6; die Ketofunktion mit C2 ist das anomere Zentrum der Ketose.

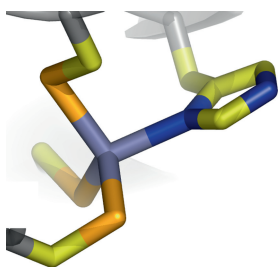
## 1.4

### Nicht katalytische Zinkzentren

Katalytisch aktiven Zinkzentren ist eine kleine Koordinationszahl bezüglich der proteinogenen Liganden gemeinsam. So erlauben die dreifach koordinierten Zn(His)<sub>3</sub>- und Zn(Cys)<sub>2</sub>(His)-Zentren entweder die Bindung eines reaktiven Hydroxidoliganden oder eines Substrats wie Fructose-1,6-bisphosphat, das unmittelbar an das



**Abb. 1.8** Die typische  $\text{Zn}(\text{His})_2(\text{Cys})_2$ -Baueinheit einer Zinkfingerdomäne (PDB-Eintrag 4LJO, 1,56 Å Auflösung).



**Abb. 1.9** Die  $\text{Zn}(\text{Cys})_3(\text{His})$ -Baueinheit einer C1-Domäne (PDB-Eintrag 4FKD, 1,63 Å Auflösung).

Zentralmetallatom eines  $\text{Zn}(\text{His})_3$ -Zentrums koordiniert. Dieser Aspekt wird von katalytisch inaktiven Zinkproteinen unterstrichen, in denen das Zentralmetall tetraedrisch von vier proteinogenen Liganden koordiniert ist, in denen also keine freie Koordinationsstelle oder kein leicht substituierbarer Ligand eine Substratbindung ermöglicht.

Diese Situation liegt in Zinkfingerdomänen vor, in denen ein Zinkatom in eine  $(\text{His})_2(\text{Cys})_2$ -Umgebung eingebunden ist (Abb. 1.8). Die strukturelle Ähnlichkeit mit der Zinkform einer  $\zeta$ -CA ist offensichtlich: Bei beiden ist ein  $\text{Zn}(\text{His})(\text{Cys})_2$ -Fragment durch einen vierten Liganden ergänzt. Ist dies ein Histidinligand wie bei der Zinkfingerdomäne, entsteht ein katalytisch inaktives Zentrum, ist dies ein Aqualigand wie bei der  $\zeta$ -CA, steht ein reaktives  $\text{OH}^-$ -Nukleophil zur Verfügung. Zinkfingerdomänen haben Bedeutung in Transkriptionsfaktoren, das sind Proteine, die in Wechselwirkung mit Nukleinsäuren treten. Die Zinkatome tragen hier zum Aufbau von Strukturelementen bei, die wirksam an Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Protein und DNA/RNA teilnehmen können.

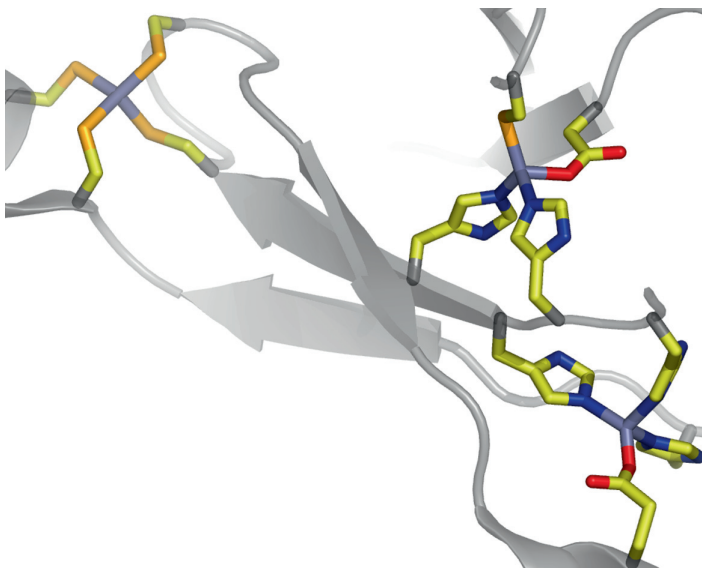
Weitere nicht katalytische Zinkzentren, die C1-Domänen, zeigen dasselbe Grundprinzip (Abb. 1.9). Mit zwei  $\text{Zn}(\text{Cys})_3(\text{His})$ -Zentren pro Domäne weisen diese Proteinabschnitte keine freie Koordinationsstelle oder einen leicht substituierbaren Liganden auf – und tatsächlich findet die Substratbindung entfernt von den Zinkzentralatomen statt.

Eine weitere Gruppe nicht katalytischer Zinkzentren spiegelt in besonders instruktiver Weise koordinationschemische Regeln wider. Abbildung 1.10 zeigt drei Zinkzentren in einem zinkspezifischen Metallsensorprotein, mit dem *Streptomyces coelicolor* seinen Zinkstoffwechsel reguliert. In [8] wird gezeigt, dass die Detektion freien Zinks in der Zelle durch die beiden rechts im Bild gezeigten – hier beladenen – Bindetaschen erfolgt, während die links dargestellte  $\text{Zn}(\text{S}_{\text{Cys}})_4$ -Einheit mit einem ständig gebundenen Zinkatom nur strukturelle Aufgaben hat – im Einklang mit der hohen Stabilität eines Tetrathiolatokomplexes, der nur eine besonders geringe Gleichgewichtskonzentration an freiem Zink zulässt. Die beiden übrigen Zentren,  $\text{Zn}(\text{O}_{\text{Asp}})(\text{S}_{\text{Cys}})(\text{N}_{\text{His}})_2$  und  $\text{Zn}(\text{O}_{\text{Asp}})(\text{N}_{\text{His}})_3$ , sind etwas weniger stabil; entsprechend den kleinen zu detektierenden Zinkkonzentrationen stellen sie aber immer noch Komplexe mit beachtlicher Stabilitätskonstante dar, die sich ab einer Konzentration von etwas mehr als  $10^{-16} \text{ mol L}^{-1} \text{ Zn}^{2+}$  mit dem Metall beladen.



## 1.5 Literatur

Eine Übersicht über die CA-Klassen und die therapeutische Bedeutung von CA-Hemmern finden Sie bei Alterio *et al.* [4]. Der Einfluss einer starken Wasserstoffbrückenbindung vom Typ Zn–(H)O...HOH auf den  $pK_a$ -Wert des zinkgebundenen Aqualiganden und auf den Protonenfluss wird bei Avvaru *et al.* [11] anhand der hochaufgelösten Strukturanalyse 3KS3 diskutiert. Der Einfluss unterschiedlicher Liganden auf die Acidität des Aqualiganden wird in [5] untersucht. Die Abhängigkeit der Reaktivität des aktiven Zentrums vom Metall (Zn oder Cd) und vom Austausch His/Cys wird bei Amata *et al.* [7] berechnet. Maret [2] gibt einen allgemeinen Überblick über die Bedeutung von Zink für den menschlichen Organismus; über die unmittelbar als Zinkenzyme bekannten Proteine hinaus wird aus der Sequenz des humanen Genoms auf ca. 3000 Zinkenzyme geschlossen. In dieser Arbeit wird ein weiterer Aspekt angesprochen, nämlich dass Zinksensorproteine nicht nur als Regulatoren im Zinkstoffwechsel Bedeutung haben, sondern dass Zinkionen auch in der Signaltransduktion eine Rolle spielen. Dołęga [9] gibt einen Überblick über Alkoholdehydrogenase, Pegan *et al.* [3] formulieren einen Katalysezyklus für Klasse-II-Fructose-



**Abb. 1.10** Drei Bindungsmodi in Zinkzentren eines Zinksensorproteins von *S. coelicolor* in 2,4 Å Auflösung (PDB-Eintrag: 3MWM) Nur die beiden Zink-

atome rechts verlassen den Sensor bei Zinkmangel, die  $Zn(S_{Cys})_4$ -Einheit links bleibt immer intakt.

1,6-bisphosphat-Aldolase, deren Hemmung [6] gewidmet ist. Das und Rahman [1] geben eine Übersicht über C1-Domänen.

- 1 Das, J. und Rahman, G.M. (2014) C1 domains: Structure and ligand-binding properties. *Chem. Rev.*, **114**, 12108–12131, doi:10.1021/cr300481j.
- 2 Maret, W. (2013) Zinc biochemistry: From a single zinc enzyme to a key element of life. *Adv. Nutr. Int. Rev. J.*, **4**, 82–91, doi:10.3945/an.112.003038.
- 3 Pegan, S.D. *et al.* (2013) Active site loop dynamics of a class IIa fructose 1,6-bisphosphate aldolase from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemistry*, **52**, 912–925, doi:10.1021/bi300928u.
- 4 Alterio, V. *et al.* (2012) Multiple binding modes of inhibitors to carbonic anhydrases: How to design specific drugs targeting 15 different isoforms? *Chem. Rev.*, **112**, 4421–4468, doi:10.1021/cr200176r.
- 5 Jiao, D. und Rempe, S.B. (2012) Combined density functional theory (DFT) and continuum calculations of  $pK_a$  in carbonic anhydrase. *Biochemistry*, **51**, 5979–5989, doi:10.1021/bi201771q.
- 6 Labbé, G. *et al.* (2012) Development of metal-chelating inhibitors for the Class II fructose 1,6-bisphosphate (FBP) aldolase. *J. Inorg. Biochem.*, **112**, 49–58, doi:10.1016/j.jinorgbio.2012.02.032.
- 7 Amata, O., Marino, T., Russo, N. und Toscano, M. (2011) Catalytic activity of a  $\zeta$ -class zinc and cadmium containing carbonic anhydrase. Compared work mechanisms. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **13**, 3468–3477, doi:10.1039/C0CP01053G.
- 8 Shin, J.-H. *et al.* (2011) Graded expression of zinc-responsive genes through two regulatory zinc-binding sites in *Zur. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 5045–5050, doi:10.1073/pnas.1017744108.
- 9 Dołęga, A. (2010) Alcohol dehydrogenase and its simple inorganic models. *Coord. Chem. Rev.*, **254**, 916–937, doi:10.1016/j.ccr.2009.12.039.
- 10 Dunkel, A. und Hofmann, T. (2010) Carboanhydrase IV vermittelt das Prickeln der Kohlensäure in Getränken. *Angew. Chem.*, **122**, 3037–3039, doi:10.1002/ange.200906978.
- 11 Avvaru, B.S. *et al.* (2010) A short, strong hydrogen bond in the active site of human carbonic anhydrase II. *Biochemistry*, **49**, 249–251, doi:10.1021/bi902007b.

#### weiter geht's mit ...

... Nickelproteinen. Wenn die IUPAC in IR-3.5 ihres *Red Book* formuliert „... the elements of groups 3–12 are the d-block elements. These elements are also commonly referred to as the transition elements, though the elements of group 12 are not always included“, deutet sie an, dass eine vollständig gefüllte d-Unterschale in der wichtigsten Oxidationsstufe nicht zu einem richtigen Übergangsmetall passt. Ein Vergleich der koordinationschemischen Steckbriefe von Highspin-Nickel (Tab. 24.7) und Zink (Tab. 24.8) zeigt eine erste Konsequenz: Die recht hohe Ligandenfeldstabilisierungsenergie (LFSE) der Nickelkomplexe wird in voller Höhe nur bei oktaedrischer Koordination wirksam – die

umgekehrt stark bevorzugt ist. Nickel(II)-Zentren sollten ihre Lewis-Acidität daher nicht wie Zink einfach über eine verkleinerte Koordinationszahl anpassen können.

