



Nukleinsäuren und ihr enges Verhältnis zu Metallionen**

Roland K. O. Sigel*

Am Montagmorgen, nach einer abenteuerlichen Busfahrt durch den dichten Berufsverkehr Athens und einigen einführenden Worten Jan Reedijk bezüglich des Ablaufs und der Regeln dieser Konferenz, eröffnete Bernhard Lippert (Universität Dortmund) die Veranstaltung mit einem fesselnden Einblick in das, was Metallionen mit Nukleinsäuren im Hinblick auf deren Säure-Basen-Eigenschaften und Wasserstoffbrücken anstellen können: In einigen Fällen kann der pK_s -Wert um 7 logarithmische Einheiten gesenkt werden.^[1] Hiermit war die Basis für die kommenden Tage gelegt, und Einar Sletten (Universität Bergen, Norwegen) fuhr fort mit der Beschreibung der überraschenden Resultate seiner NMR-Studien über die Wechselwirkung eines helikalen Zylinders mit einer palindromen DNA-Doppelhelix. Dieser Zylinder aus zwei M^{n+} -Zentren und drei bipodalen Bisazopyridin-Liganden (Abbildung 1 A, oben) ist in der Lage, die Doppelstrang-DNA aufzubrechen und die entstehenden Einzelstränge zu einem DNA-Dreiwegekreuzungspunkt mit dem Zylinder im Zentrum umzuordnen (Abbildung 1 A, unten). Anne Hotze und Michael Hannon von der University of Birmingham (Großbritannien), welcher den Zylinder entdeckt hatte,^[2] berichteten im Anschluss über verschiedene Derivate und weitere Arten der Wechselwirkung mit DNA: Mit längerer, nichtpalindromer Doppelstrang-DNA (dsDNA) bindet der Zylinder in der großen Furche. Wie durch Rasterkraftmikroskopie gezeigt wurde, wickelt sich die DNA dabei um den Zylinder ähnlich wie um Histon. Zusätzlich zu diesen faszinierenden Arten der Wechselwirkung verfügen gewisse Derivate des Zylinders über eine unerwartet hohe Antitumoraktivität und stellen so eine neue Klasse von Antitumorverbindungen dar, die in eine völlig neue Richtung auf diesem Gebiet weist.^[3]

An diese Ausführungen schloss sich eine Reihe von Vorträgen an, die das

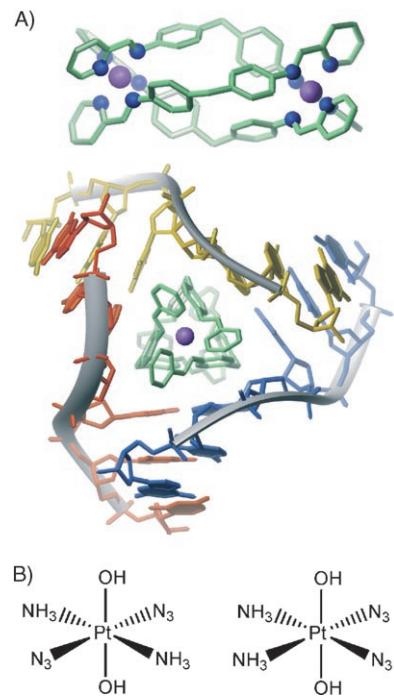


Abbildung 1. Metallionenkomplexe, die mit DNA in Wechselwirkung treten: A) Ein molekularer Zylinder (oben)wickelt die DNA in Form einer Dreieckegekreuzung um sein hydrophobes Zentrum (unten, PDB-Hinterlegungsnummer 2ETO).^[2] B) Lichtaktivierbare Medikamente mit $Pt^{2+/4+}$ -Zentren. Interessanterweise ist der *trans*-Komplex (links) genauso zytotoxisch wie die *cis*-Form (rechts).^[4]

immer noch intensiv bearbeitete Gebiet der Cisplatin-Chemie abdeckten: Jiri Kozelka (Université René Descartes, Paris, Frankreich) stellte zunächst die neuesten Erkenntnisse über die Bildungskinetik und Struktur der Platin(II)-DNA-Verknüpfung vor. Paolo Carloni (International School for Advanced Studies, Triest, Italien) präsentierte ausgefeilte QM/MM-Rechnungen über das Cisplatin-DNA-Addukt und Giovanni Natile (Università degli Studi di Bari, Italien) berichtete über die nichtkovalenten Wechselwirkungen zwischen diesem Medikament und DNA. Gesamthaft gesehen wird dabei immer klarer, dass sich schwache Wechselwirkungen in unmittelbarer Nähe des Pt^{2+} -DNA-Addukts zu einer

Die im Zweijahresturnus stattfindende ESF High Level Conference in Inorganic Chemistry der European Science Foundation stand dieses Jahr ganz im Zeichen der Wechselwirkungen von Metallionen mit Nukleinsäuren, der zugehörigen weitverzweigten Forschungsgebiete sowie der daraus resultierenden Anwendungsmöglichkeiten. Der Konferenzvorsitzende, Jan Reedijk (Universität Leiden, Niederlande), brachte zusammen mit Rachid Adghougi (ESF) und seinen Mitarbeitern erstmals 68 Teilnehmer aus 18 Ländern zusammen, deren Arbeitsgebiete sich auf die eine oder andere Art mit Nukleinsäuren befassten. Das „Pallas Athene“ der John S. Latsis Benefit Foundation am Strand von Athen bot hierzu eine ausgezeichnete Kulisse für intensive wissenschaftliche Diskussionen. Das Programm umfasste 24 Vorträge, die alle Hauptgebiete der bioanorganischen Nukleinsäurechemie abdeckten. Weitere sechs Kurvvorträge, 30 dreiminütige Posterkurvorstellungen sowie etwa 35 Posterpräsentationen beleuchteten zusätzlich einige hochinteressante Aspekte der verschiedenen Teilgebiete. Insbesondere die Posterkurvorstellungen waren ein großer Erfolg, da sie viele angeregte Diskussionen zwischen jungen und älteren Wissenschaftlern stimulierten.

[*] Prof. Dr. R. K. O. Sigel
Institut für Anorganische Chemie
Universität Zürich
Winterthurerstrasse 190
CH-8057 Zürich (Schweiz)
E-Mail: roland.sigel@aci.unizh.ch

[**] ESF-COST High-Level Research Conference in Inorganic Chemistry on Metal-Nucleic Acid Interactions vom 12.–17. November 2006 in Athen, Griechenland.

beträchtlichen Energie aufsummieren und daher in Studien dieses Komplexes nicht vernachlässigbar sind. Anschließend rollte Victor Brabec (Akademie der Wissenschaften der Tschechischen Republik, Brno) dieses klassische Gebiet auf, indem er die biologischen Aspekte des Pt^{2+} -Adduktes betrachtete, also in welcher Weise die koordinierten Nukleotide ausgetauscht oder repariert werden und es derart zu einer zellulären Cisplatin-Resistenz kommen kann.

Ein zweites Gebiet der Antikrebsstudien, das sich in den vergangenen Jahren aus den Cisplatin-Studien entwickelt hat, umfasst Medikamente mit einem anderen Aktivierungsmechanismus oder mit anderen Metallionen als $\text{Pt}^{2+/4+}$. Peter Sadler (University of Edinburgh, Großbritannien) begann mit zwei hochinteressanten $\text{Pt}^{2+/4+}$ -Diazid-Komplexen (Abbildung 1B): Die Komplexe $[\text{Pt}(\text{N}_3)_2(\text{NH}_3)_2(\text{OH})_2]$ sind im Dunkeln nicht toxisch, werden aber durch Bestrahlung mit Licht aktiviert, spalten Distickstoff ab und werden zytotoxisch.^[4] Auf elegante Weise wird somit nur das bestrahlte Tumorgewebe durch die Platinverbindung in Mitleidenschaft gezogen! Weitere potenzielle photoaktivierbare Medikamente, auf der Basis von Dirhodiumkomplexen, wurden von Claudia Turro (The Ohio State University, Columbus, USA) vorgestellt. Helen Chifotides (Texas A&M University, College Station, USA) und Patrick McGowan (University of Leeds, Großbritannien) rundeten dieses Gebiet mit eigenen Resultaten zu möglichen Medikamenten auf Rhodium-, Ruthenium- und Titanbasis ab.

Eine stetige Herausforderung ist die Entwicklung hochempfindlicher und selektiver Sensormoleküle zum Nachweis und zur Konzentrationsbestimmung von Metallionen und anderen Molekülen in sehr niedrigen Konzentrationen. Yi Lu (University of Illinois at Urbana-Champaign, USA) präsentierte ein „Feuerwerk“ von Neugkeiten aus seiner Gruppe über den hochselektiven Nachweis von Metallionen, Metaboliten oder auch Drogen, wie Kokain, durch den kombinierten Einsatz von DNAzymen und Aptamersequenzen mit unterschiedlichen Fluorophoren.^[5] Nach einem Kurzvortrag von Andriy Mokhir (Universität Heidelberg) über DNA-Sensoren führte Chuan He (University

of Chicago, USA) die Teilnehmer in das faszinierende Gebiet der bakteriellen Metallionenentgiftung ein: Proteine koordinieren Metallionen fest und mit hoher Selektivität, binden danach an Promotorregionen von Genen und initiieren so den zellulären Entgiftungsmechanismus. Die Veränderung dieser Proteine mit Fluorophoren ergibt hochwirksame Sensoren.^[6]

Über diese „umfassenden“ Themen hinaus gab es auch eine Reihe von Vorträgen zu kleineren, jedoch nicht weniger interessanten Gebieten. Juan Subirana (ETSEIB, Barcelona, Spanien) fasste eine große Zahl von Röntgenstrukturuntersuchungen von DNA-Oligonukleotiden zusammen, wobei er insbesondere die Metallionenkoordination und die Wasserstoffbrückenvernetzungen beleuchtete; Valérie Pierre (California Institute of Technology, Pasadena, USA) beschrieb die faszinierende Struktur eines DNA-Interkalationskomplexes. Zwei weitere Vorträge bezogen sich auf unterschiedliche Aspekte von Metallionenkomplexen, die Oligonukleotide modifizieren: Sunhee Choi (Middlebury College, USA) berichtete über den Einsatz eines Pt^{4+} -Komplexes (der normalerweise als Antikrebsmedikament verwendet wird) zur Oxidation von Guanin an der C8-Position, und Fabrizio Mancin (Università di Padova, Italien) über die Optimierung von Zn^{2+} -Komplexen beim Einsatz als künstliche DNA-Nukleasen. Dass solche Komplexe nicht nur verwendet werden können, um die DNA zu schneiden, sondern auch, um deren heilkale Gestalt zu verändern, wurde von Bernhard Spingler (Universität Zürich) herausgestellt, der uns mit der weniger üblichen linkshändigen Z-DNA vertraut machte.

Ein weiterer Höhepunkt dieser Konferenz waren die Vorträge über den sich rasch entwickelnden Gebrauch von DNA in der Nanotechnologie. Andrew Houlton (University of Newcastle-upon-Tyne, Großbritannien) begann diese Vortragsreihe mit seinen Arbeiten betreffend die Entwicklung von auf DNA beruhender Elektronik, z.B. die Verschiebung des Redoxpotentials von ferrocenylmodifizierter DNA, die an Silicium-Halbleiterelektroden gebunden ist. Die beiden Vorträge von Jens Müller (Universität Dortmund) und

Mitsuhiko Shionoya (Universität Tokio, Japan) zeigten unterschiedliche Strategien, um Metallionen in die DNA-Doppelhelix einzubauen. Shionoya präsentierte hierbei Daten aus einer fruchtbaren Zusammenarbeit mit der Gruppe von Thomas Carell (LMU München) über die programmierbare Koordination von Metallionen im DNA-Innenraum (Abbildung 2A): Durch geschickte Wahl modifizierter Nukleobasen in einem DNA-Doppelstrang gelang es den Autoren, sowohl Cu^{2+} als auch Hg^{2+} ortsspezifisch einzulagern.^[7] Als letzte Vortragende in dieser Reihe der „Nukleinsäuren-Nanowelt“ berichtete Catalina Achim (Carnegie Mellon University, Pittsburgh, USA) über biopyridinmodifizierte PNA (Peptidnukleinsäuren) und deren Eigenschaften bei der Metallionenbindung. Solche Moleküle haben ebenfalls ein Potenzial als Nanomaschinen oder Nanomagnete.

Nach einem kurzen Ausflug auf die Akropolis standen bei den am Donnerstag folgenden Vorträgen die komplizierten und vielfältigen Metallionenwechselwirkungen mit RNA-Molekülen im Mittelpunkt. Aufbauend auf einem zwei Tage zuvor gehaltenen Vortrag von Sofi Elmroth (Universität Lund, Schweden), in dem RNA als mögliches Angriffsziel von Platin(II)-Medikamenten betrachtet wurde, rückten nun katalytisch aktive RNA-Moleküle, so genannte Ribozyme, ins Zentrum. Die ersten beiden Vorträge konzentrierten sich auf kleine Ribozyme: Victoria deRose (University of Oregon, Eugene, USA) berichtete über EPR- sowie kinetische Studien am Hammerhead-Ribozym, das unerwartete Eigenschaften im Hinblick auf seine Metallionenbindung zeigt: Üblicherweise wird Mg^{2+} als der natürliche Kofaktor für die Katalyse von Ribozymen angesehen.^[8] Aktuelle Resultate, die zeigen, dass Mn^{2+} die Spaltreaktion extrem stark beschleunigt,^[9] werfen aber die Frage auf, ob dieses Übergangsmetallion auch in lebenden Systemen an das Hammerhead-Ribozym bindet – schließlich enthalten auch Metalloproteine häufig Übergangsmetallionen. Als zweites kleines Ribozym wurde die Hepatitis-Delta-Virus-Sequenz und ihre Wechselwirkung mit antibiotischen Cu^{2+} -Komplexen von Wojciech Szczepanik (Universität Wrocław, Polen) diskutiert.

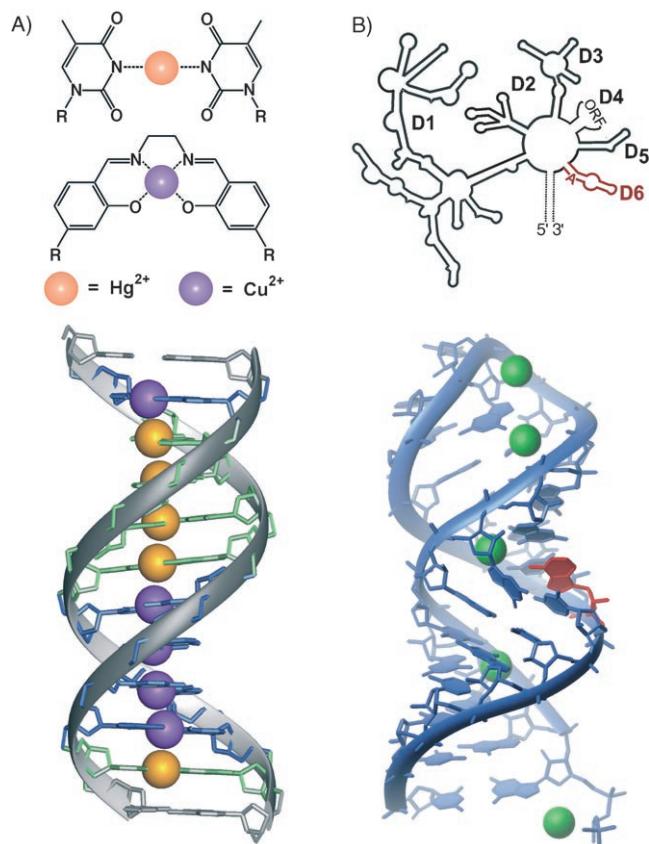


Abbildung 2. Unterschiedliche Arten der Metallionenkoordination an Nukleinsäuren. A) Selektive Koordination von Hg²⁺- und Cu²⁺-Ionen durch modifizierte Nukleobasen im Zentrum einer dsDNA. Die Metallionen sind in einer Reihe angeordnet, was eine mögliche Anwendung als „molekularer Draht“ in der Nanoelektronik verspricht.^[7] (Die Koordinaten der Modellstruktur^[7b] wurden freundlicherweise von Jens Müller, Universität Dortmund, zur Verfügung gestellt). B) Fünf Mg²⁺-Ionen binden in der großen Furche der Domäne 6 (D6) eines selbst-spleißenden Gruppe-II-Intron-Ribozyme.^[10] Das reaktive Adenosin ist rot markiert, und die Mg²⁺-Ionen wurden in die NMR-spektroskopisch bestimmte Struktur hineinmodelliert (PDB-Hinterlegungsnummer 2AHT).

Das Aufzeigen der Bindung von Mg²⁺ in RNA ist allgemein eine große Herausforderung, da dieses Metallion spektroskopisch kaum nachweisbar ist. Es wurde schon früher gezeigt, dass Lanthan(III)-Ionen gut Mg²⁺ imitieren können, und entsprechend können deren Lumineszenzeigenschaften für Untersuchungen genutzt werden, wie Janet Morrow (SUNY Buffalo, USA) ausführte. Mithilfe kniffliger experimenteller Messungen der Lumineszenzlebensdauer sind sowohl die Koor-

Möglichkeiten, welche die Lineardichroismus-Spektroskopie zur molekularen Erkennung von DNA-Strängen durch Farbstoffe und Metallionenkomplexe, aber auch durch andere Oligonukleotide, einschließlich PNA bietet. Darauf folgten die abschließenden Worte von Jan Reedijk und Istvan Horvath (Eötvös-Universität, Budapest, Ungarn), dem Organisator der nächsten Konferenz im Jahr 2008, sowie ein opulentes griechisches Bankett.

dinationszahl als auch das Ausmaß der Wasserabspaltung aus der Koordinationssphäre dieser Metallionen bestimbar. Der abschließende Vortrag dieser RNA-Serie war den großen Gruppe-II-Intron-Ribozymen und deren Wechselwirkungen mit Mg²⁺-Ionen gewidmet: Roland Sigel (Universität Zürich) beschrieb die NMR-spektroskopisch bestimmte Lösungsstruktur der Domäne 6, die einen Teil des katalytischen Zentrums dieses selbst-spleißenden Introns darstellt.^[10] Experimente zur Bestimmung der Koordinationsstellen und der thermodynamischen Eigenschaften der Mg²⁺-Bindung an dieser Haarnadel-RNA mit 27 Nukleotiden brachten überraschenderweise fünf spezifische Mg²⁺-Bindungsstellen zutage, von denen eine in unmittelbarer Nähe des reaktiven Zentrums liegt (Abbildung 2B).

Die Ehre, den letzten Vortrag der Konferenz zu halten, fiel Bengt Nordén (Technische Hochschule Chalmers, Göteborg, Schweden) zu: Er gab einen faszinierenden Einblick in die verschiedenen

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass diese vier Tage den bioorganischen Nukleinsäureforschern eine hervorragende Bühne in einer ansprechenden Umgebung boten, um sich gegenseitig über die neuesten Entwicklungen zu informieren und intensiv über zukünftige Projekte zu diskutieren. Als solche stachen vor allem neue Wege in der Entwicklung metallhaltiger Antimormedikamente, detaillierte Untersuchungen über die Struktur, Funktionsweise und Anwendung katalytischer Nukleinsäuren sowie der Einsatz von DNA in der Nanotechnologie hervor. Es besteht kein Zweifel, dass bei dieser Tagung eine ganze Reihe neuer Ideen und Kooperationen angeregt wurde.

- [1] B. Lippert, *Prog. Inorg. Chem.* **2005**, *54*, 385.
- [2] A. Oleksi, A. G. Blanco, R. Boer, I. Uson, J. Aymami, A. Rodger, M. J. Hannon, M. Coll, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1249; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1227.
- [3] A. C. G. Hotze, B. M. Kariuki, M. J. Hannon, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4957; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4839.
- [4] F. S. Mackay, J. A. Woods, H. Moseley, J. Ferguson, A. Dawson, S. Parsons, P. J. Sadler, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3155.
- [5] a) J. Liu, Y. Lu, *Nature Protocols* **2006**, *1*, 246; b) J. Liu, Y. Lu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 96; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 90.
- [6] P. Chen, B. Greenberg, S. Taghavi, C. Romano, D. van der Lelie, C. He, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2775; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2715.
- [7] a) K. Tanaka, G. H. Clever, Y. Takezawa, Y. Yamada, C. Kaul, M. Shionoya, T. Carell, *Nat. Nanotechnol.* **2006**, *1*, 190; b) J. Müller, *Nature* **2006**, *444*, 698; c) G. H. Clever, T. Carell, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 250.
- [8] R. K. O. Sigel, A. M. Pyle, *Chem. Rev.* **2007**, DOI: 10.1021/cr0502605.
- [9] E. M. Osborne, J. E. Schaak, V. J. DeRose, *RNA* **2005**, *11*, 187.
- [10] M. C. Erat, O. Zerbe, T. Fox, R. K. O. Sigel, *ChemBioChem* **2007**, DOI: 10.1002/cbic.200600459.

DOI: 10.1002/ange.200605065