

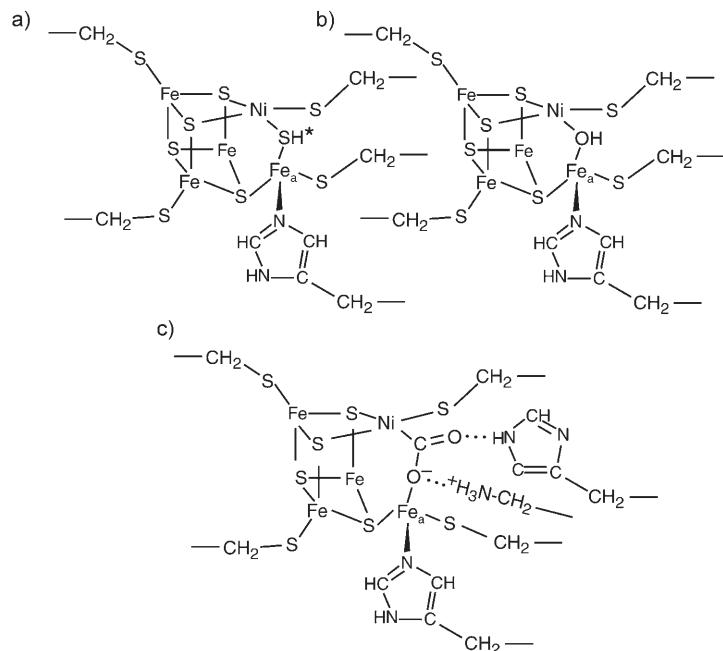
# Kohlenmonoxid-Dehydrogenasen: Implikationen einer C-Clusterstruktur mit gebundenem Carboxylat\*\*

Paul A. Lindahl\*

Bioanorganische Chemie · Enzymkatalyse ·  
Kohlendioxidfixierung · Metalloenzyme · Nickel

Nickelhaltige Kohlenmonoxid-Dehydrogenasen (CODHs) katalysieren die reversible Reduktion von  $\text{CO}_2$  zu CO [Gl. (1)]. Sie kommen in anaeroben Bakterien und Archaeabakterien vor, die chemoautotroph auf einfachen Kohlenstoffquellen wachsen.<sup>[1]</sup> Diese Organismen haben eine bedeutende Funktion im globalen Kohlenstoffzyklus<sup>[2]</sup> und gehören zu den evolutionär primitivsten Lebensformen.<sup>[3]</sup> Die Enzyme aus *Rhodospirillum rubrum* (CODH<sub>Rr</sub>) und *Carboxydothermus hydrogenoformans* (CODH<sub>ChII</sub>) sind monofunktionelle  $\beta_2$ -Homodimere. Die Acetyl-CoA-Synthase/CO-Dehydrogenase aus *Moorella thermoacetica* (ACS/CODH<sub>Mt</sub>) wiederum ist ein difunktionelles  $\alpha_2\beta_2$ -Tetramer, das auch die Synthese von Acetyl-CoA katalysiert. Seine  $\beta_2$ -Untereinheiten sind homolog zu den monofunktionellen CODH- $\beta_2$ -Homodimeren.

Jede  $\beta$ -Untereinheit enthält das aktive Zentrum für die Reaktion nach Gleichung (1), das als C-Cluster bekannt ist, sowie eine  $\text{Fe}_4\text{S}_4$ -Einheit, die als B-Cluster bezeichnet wird. Ein weiterer  $\text{Fe}_4\text{S}_4$ -Cluster (D-Cluster) verbrückt die beiden  $\beta$ -Untereinheiten. Die B- und D-Cluster übertragen Elektronen zwischen dem C-Cluster und externen Redoxsystemen. Die Strukturen der C-Cluster von CODH<sub>ChII</sub> und ACS/CODH<sub>Mt</sub> wurden röntgenographisch mit hoher Auflösung bestimmt (Abbildung 1a).<sup>[4–6]</sup> Der Cluster kann in ein  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]$ -Unterzentrum und ein damit koordinativ verbundenes  $[\text{Ni}\cdots\text{Fe}_{\text{a}}]$ -Unterzentrum untergliedert werden. An jedes Fe-Atom des  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]$ -Unterzentrums ist ein Cysteinat gebunden. Im C-Cluster von CODH<sub>ChII</sub> bindet ein quadratisch-planar umgebenes  $\text{Ni}^{2+}$ -Ion zwei  $\mu^3$ -Sulfidliganden des  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]$ -Unterzen-



**Abbildung 1.** C-Cluster-Strukturen: a) von CODH<sub>ChII</sub> (\* kennzeichnet den  $\mu^2$ -Sulfidliganden)<sup>[4,7]</sup> und ACS/CODH<sub>Mt</sub> (ohne  $\mu^2$ -Sulfidliganden);<sup>[5,6]</sup> b) von CODH<sub>ChII</sub> (C<sub>red1</sub>-Struktur);<sup>[15]</sup> c) vom Intermediat mit gebundenem  $\text{CO}_2$ .<sup>[15]</sup>

trums, ein Cysteinat und ein  $\mu^2$ -Sulfidion, das eine Brücke zu  $\text{Fe}_{\text{a}}$  bildet.  $\text{Fe}_{\text{a}}$  ist ein High-Spin- $\text{Fe}^{II}$ -Ion, das durch His- und Cys-Reste und ein  $\mu^3$ -Sulfidion des  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]$ -Unterzentrums koordiniert wird.

Die Struktur des C-Clusters von ACS/CODH<sub>Mt</sub> ist fast identisch, bis auf das Fehlen der  $\mu^2$ -Sulfidbrücke. Dieser Unterschied hat eine Diskussion über die mechanistische Funktion dieses Ions ausgelöst. Dobbek et al. folgerten, dass es für die katalytische Aktivität benötigt wird, und stellten fest, dass bei Inkubation in einer CO-Atmosphäre (Bedingungen, die bei der Kristallisation von ACS/CODH<sub>Mt</sub> verwendet werden) das Sulfidion vom C-Cluster eliminiert und das Enzym inaktiviert wurde.<sup>[7]</sup> Bei der Zugabe von Sulfidionen zu CODH<sub>Rr</sub> und ACS/CODH<sub>Mt</sub> beobachteten Feng und Lindahl jedoch genau das Gegenteil, nämlich eine Inhibition der Katalyse und keine Inaktivierung von CODH durch CO.<sup>[8]</sup>

In EPR-Studien wurden vier Redoxzustände des C-Clusters ermittelt, die als C<sub>ox</sub>, C<sub>red1</sub>, C<sub>int</sub> und C<sub>red2</sub> bezeichnet

[\*] P. A. Lindahl  
Department of Chemistry and  
Department of Biochemistry/Biophysics  
Texas A&M University  
College Station, TX 77843-3255 (USA)  
Fax: (+1) 979-845-4719  
E-Mail: lindahl@mail.chem.tamu.edu

[\*\*] Das Verfassen dieses Beitrags und unsere CODH-Forschung wurden von den National Institutes of Health (GM46441) gefördert.

werden (Abbildung 2).<sup>[9,10]</sup>  $C_{\text{ox}}$  hat den Spinzustand  $S=0$  und liefert Mößbauer-Spektren, wie sie für  $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^{2+}$ -Cluster typisch sind, ohne Hinweis auf ein  $\text{Fe}_a$ . Der ein Elektron mehr enthaltende  $C_{\text{red}1}$ -Zustand zeigt ein EPR-Signal für  $S=1/2$  und

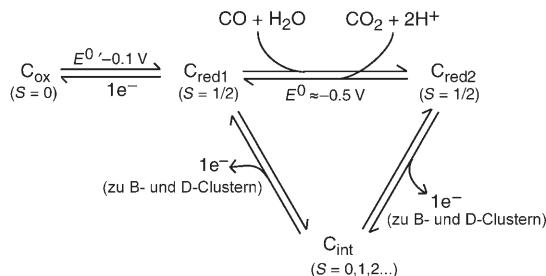


Abbildung 2. Redoxverhalten des C-Clusters.

ein Mößbauer-Dublett für  $\text{Fe}_a$ .<sup>[11]</sup> Die Isomerieverbindungen des  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]$ -Unterzentrums in ihm lassen auf die formalen Oxidationsstufen  $\{\text{Fe}^{2+}\text{Fe}^{2+}\text{Fe}^{3+}\}$  schließen. Münck, Holm et al. untersuchten den Redoxzustand und den magnetischen Zustand verwandter, synthetischer Cluster und fanden heraus, dass bei solchen Clustern alle Varianten von nur  $\text{Fe}^{2+}$ -Zentren bis nur  $\text{Fe}^{3+}$ -Zentren möglich sind.<sup>[12,13]</sup> Die Elektronenkonfiguration von  $C_{\text{red}2}$  ist ungewiss, weil seine Mößbauer-Daten und die des reduzierten B-Clusters überlappen und es schwache magnetische Wechselwirkungen zwischen den beiden gibt.  $C_{\text{red}2}$  sollte zwei Elektronen mehr enthalten als  $C_{\text{red}1}$ , doch wo diese Elektronen im C-Cluster lokalisiert sind, ist unbekannt. Die magnetischen Eigenschaften des C-Clusters sind vorwiegend auf die Elektronenkonfiguration der  $[\text{Fe}_3\text{S}_4]$ -Komponente zurückzuführen. Vielleicht könnte  $\text{Ni}^{2+}$  ein Elektron aufnehmen (unter Bildung von  $\text{Ni}^{1+}$ ), aber dass es beide Elektronen aufnimmt (unter Bildung von  $\text{Ni}^0$ ), scheint unwahrscheinlich, da der anionische Ligand Cysteinat  $\text{Ni}^0$  destabilisieren würde.

Das Sulfidion ist ein partieller Inhibitor der Katalyse, der an den  $C_{\text{red}1}$ -Zustand bindet und freigesetzt wird, wenn der C-Cluster zu  $C_{\text{red}2}$  reduziert wird.<sup>[8]</sup> Ähnliches wurde für den fest bindenden Inhibitor  $\text{CN}^-$  beobachtet, was auf eine gemeinsame Wirkungsweise der beiden Anionen hindeutet.  $\text{CN}^-$ -Ionen binden im  $C_{\text{red}1}$ -Zustand an  $\text{Fe}_a$  (vielleicht unter Verbrückung zu Ni).<sup>[11]</sup> Beim Behandeln des Enzyms mit CO oder  $\text{CO}_2$  in Gegenwart eines Reduktionsmittels wird  $\text{CN}^-$  langsam freigesetzt, und es scheint nicht an den  $C_{\text{red}2}$ -Zustand zu binden. Das Proton einer metallgebundenen Hydroxygruppe kann im  $C_{\text{red}1}$ -Zustand mittels ENDOR-Spektroskopie beobachtet werden, nicht jedoch im  $C_{\text{red}2}$ -Zustand.<sup>[14]</sup> Diese Befunde weisen darauf hin, dass das Substrat  $\text{H}_2\text{O}$  genauso bindet wie  $\text{SH}^-$  und  $\text{CN}^-$  – nämlich an den  $C_{\text{red}1}$ -Zustand als Brücke zwischen Ni und  $\text{Fe}_a$ . Die Bindung von CO an Ni kann die Dissoziation von  $\text{OH}^-$  veranlassen und dessen Angriff auf das C-Atom des CO zur Bildung des Ni-gebundenen Carboxylats erleichtern.<sup>[8]</sup>

Die kürzlich von Jeoung und Dobbek formulierten Strukturen des C-Clusters liefern reichlich neue Erkenntnisse zum CODH-Mechanismus.<sup>[15]</sup> Sie beschreiben zwei wichtige Strukturen, und zwar die einer Probe, die bei  $-320\text{ mV}$  (ge-

gen die Normalwasserstoffelektrode) erhalten wurde und die dem  $C_{\text{red}1}$ -Zustand entsprechen soll, und die einer Probe, die bei  $-600\text{ mV}$  erhalten und mit  $\text{NaHCO}_3$  behandelt wurde (Abbildung 1 b und c).<sup>[16]</sup> Die  $C_{\text{red}1}$ -Struktur enthält eine OH-Gruppe als Brücke zwischen Ni und  $\text{Fe}_a$ . Die Struktur der mit Bicarbonat behandelten reduzierten Probe ist bemerkenswert, da sie an den C-Cluster gebundenes  $\text{CO}_2$  zeigt: Das C-Atom ist an das Ni-Zentrum gebunden, ein O-Atom bildet mit einem konservierten His-Rest eine Wasserstoffbrücke, und das andere O-Atom koordiniert an  $\text{Fe}_a$  und ist über eine Wasserstoffbrücke an eine konservierte Lys-Gruppe gebunden. In keiner Struktur verbrückt ein Sulfidion Ni und  $\text{Fe}_a$ , woraus zu schließen ist, dass dieses Ion für die Katalyse nicht erforderlich ist. Angesichts der Tatsache, dass die Brückenposition in der einen Struktur durch ein O-Atom von  $\text{CO}_2$  und in der anderen durch ein  $\text{OH}^-$ -Ion besetzt ist, scheint es wahrscheinlich, dass Sulfidionen inhibierend wirken.

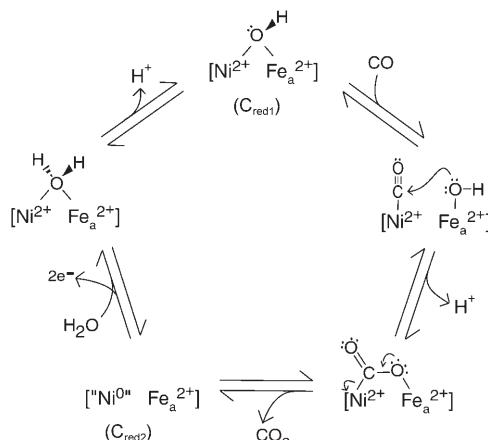
Es ist verblüffend, dass der C-Cluster mit gebundenem  $\text{CO}_2$  isoliert und strukturell charakterisiert werden konnte. Das Enzym wandelt CO und  $\text{CO}_2$  im Wesentlichen ohne Überspannung reversibel ineinander um,<sup>[18]</sup> und so schien es unwahrscheinlich, dass das  $\text{CO}_2$  enthaltende Intermediat zu isolieren sein würde. Schließlich war es auch nicht gelungen, das analoge Intermediat des C-Clusters mit gebundenem CO durch Kristallisation des Enzyms in Gegenwart von CO zweifelsfrei zu erhalten. Es wurden zwar IR-Signale gemessen, die auf an den C-Cluster gebundene CO-Liganden zurückzuführen waren,<sup>[19]</sup> doch sie waren instabil, was darauf schließen lässt, dass solche CO-Liganden spontan oxidiert werden, vielleicht indem sie mit der verbrückenden  $\text{OH}^-$ -Gruppe im  $C_{\text{red}1}$ -Zustand unter Bildung von  $C_{\text{red}2}$  und Freisetzung von  $\text{CO}_2$  reagieren. Der Zustand mit gebundenem  $\text{CO}_2$  ist möglicherweise deshalb stabil, weil sich der C-Cluster im  $C_{\text{red}1}$ -Zustand befindet; tatsächlich verschiebt sich das EPR-Signal von  $C_{\text{red}1}$  etwas, wenn das Enzym  $\text{CO}_2$  ausgesetzt wird.<sup>[9]</sup> Die Verschiebungen sind weniger drastisch als erwartet, aber wenn das Ni-Zentrum planar umgeben und diamagnetisch ist, beeinflusst die Bindung von CO die magnetischen Eigenschaften des Clusters möglicherweise nicht signifikant.  $\text{CO}_2$ -Analoga wie  $\text{OCN}^-$ ,  $\text{SCN}^-$  und  $\text{CS}_2$  verschieben das EPR-Signal von  $C_{\text{red}1}$  ebenfalls (aber nicht das von  $C_{\text{red}2}$ ),<sup>[9,20]</sup> was darauf hinweist, dass diese Analoga an den  $C_{\text{red}1}$ -Zustand binden. Die Freisetzung von  $\text{CO}_2$  verläuft wahrscheinlich synchron zur Reduktion von  $C_{\text{red}1}$  zu  $C_{\text{red}2}$ .

Die  $\text{CO}_2$  enthaltende Struktur ist auch aufschlussreich hinsichtlich der Funktionen der konservierten His- und Lys-Reste im aktiven Zentrum. Ihre prominente Lage veranlasste Drennan et al. anzunehmen, dass der His-Rest am Protonentransfer zum und vom C-Cluster beteiligt ist und dass der Lys-Rest eine Zwischenstufe mit metallgebundenem Carboxylat stabilisiert.<sup>[21]</sup> Diese Funktionen wurden durch Mutagenese-Studien gestützt,<sup>[22]</sup> aber erst die Strukturen von Jeoung und Dobbek bestätigten im Wesentlichen beide Vorhersagen.<sup>[15]</sup> Die Wechselwirkung mit dem positiv geladenen Lys-Rest lässt darauf schließen, dass das beteiligte O-Atom deprotoniert ist. Wird der Mechanismus unter dem Aspekt der CO-Bildung betrachtet, kann die Protonierung dieses O-Atoms die Spaltung der C-O-Bindung beschleunigen, die zur Bildung von Ni-CO und dem  $\text{OH}^-$ -Brückenliganden führt.

Das Intermediat mit gebundenem  $\text{CO}_2$  könnte im nächsten Schritt  $\text{CO}_2$  freisetzen; was diese Struktur stabilisiert, ist ungewiss, aber die Wasserstoffbrücken-Wechselwirkungen sind ohne Zweifel wichtig.

Eine weitere Überraschung der  $\text{CO}_2$  enthaltenden Struktur ist ihre Ähnlichkeit (Abstände und Geometrien betreffend) mit Strukturen ohne  $\text{CO}_2$ . Es gibt deutliche spektroskopische Belege dafür, dass sich die Bindung von  $\text{CO}_2$  an CODH drastisch auf dessen Redoxeigenschaften und magnetische Eigenschaften auswirkt: Die Bindung von  $\text{CO}_2$  verändert die Redoxpotentiale der CODH-Cluster derart, dass sie kooperativ Redoxreaktionen eingehen.<sup>[23]</sup> Außerdem beeinflusst  $\text{CO}_2$  die Sättigungseigenschaften des  $\text{B}_{\text{red}}$ -Clusters und erhöht die Geschwindigkeit, mit der Dithionit den C-Cluster reduziert.<sup>[10]</sup> Die geringfügigen Strukturänderungen, die bei der Bindung von  $\text{CO}_2$  beobachtet werden, müssen ausreichen, um diese Effekte hervorzurufen, aber wie sie das tun, bleibt rätselhaft.

Die beschriebenen C-Cluster-Strukturen und zwanzig Jahre spektroskopische Untersuchungen führen gemeinsam zu dem in Abbildung 3 gezeigten Katalysemechanismus. Für



**Abbildung 3.** Katalysemechanismus von CODH. „ $\text{Ni}^0$ “ folgt aus der Elektronenbilanz und steht nicht für eine vorgeschlagene Oxidationsstufe.

die  $\text{CO}$ -Oxidation liest sich der Mechanismus folgendermaßen: Wasser bindet an den C-Cluster an der das Ni- und  $\text{Fe}_a$ -Zentrum verbrückenden Position. Diese Bindung fördert die Abgabe eines Protons, das über eine Reihe von His-Resten zum Lösungsmittel transportiert wird, und der  $\text{C}_{\text{red}1}$ -Zustand entsteht. An diesen Zustand bindet  $\text{CO}$ , was die Freisetzung des verbrückenden  $\text{OH}^-$ -Liganden zur Folge hat, der wiederum das Carbonyl-Kohlenstoffatom unter Bildung der  $\text{Ni}-\text{CO}(\text{OH})$ -Zwischenstufe angreift. Der Verlust des Protons der Carboxylatgruppe wird durch Wechselwirkung mit Lys kompensiert.  $\text{CO}_2$  bildet sich, indem zwei Elektronen auf den C-Cluster übertragen werden und ihn von  $\text{C}_{\text{red}1}$  zu  $\text{C}_{\text{red}2}$  reduzieren. Anschließend werden nacheinander zwei Elektronen vom C-Cluster auf den B-Cluster, von dort auf den D-Cluster und schließlich auf externe Elektronenakzeptoren übertragen. Damit kehrt der C-Cluster in den  $\text{C}_{\text{red}1}$ -Zustand zurück, bereit für einen weiteren Katalyzyklus.

Worauf sollte sich die künftige Forschung konzentrieren, um diesen Mechanismus weiter aufzuklären? Wenn  $\text{CO}_2$  (und seine Mimetika) tatsächlich an den  $\text{C}_{\text{red}1}$ -Zustand mit  $S = \frac{1}{2}$  bindet, müsste diese Bindung anhand von ENDOR- oder ESEEM-spektroskopisch ermittelten  $^{13}\text{C}$ -Hyperfein-Wechselwirkungen weiter erforscht werden können. Die  $\text{C}_{\text{red}2}$ -Elektronenstruktur ist noch wenig verstanden, weshalb die Herstellung ortsspezifischer Mutanten, in denen der B-Cluster entweder fehlt oder nicht reduziert werden kann, ein weiteres wesentliches Ziel sein sollte. Mößbauer-Studien an solchen Mutanten würden eine detaillierte Untersuchung der Elektronenstruktur von  $\text{C}_{\text{red}2}$  ermöglichen. Schließlich könnte die Erzeugung einer Mutante, in der der  $\text{C}_{\text{red}2}$ -Zustand nicht stabilisiert werden kann, zu einer stabilen Zwischenstufe mit gebundenem  $\text{CO}$  führen. Das besondere Geschick von Dobbek und Mitarbeitern, Strukturen wichtiger Zwischenstufen der CODH-Reaktion zu erhalten, lässt hoffen, dass sie eine solche Mutante nutzen könnten, um eine derartige Zwischenstufe strukturell zweifelsfrei zu charakterisieren.

Online veröffentlicht am 11. April 2008

- [1] P. A. Lindahl, D. E. Graham in *Metal Ions in Life Sciences*, Vol. 2 (Hrsg.: A. Sigel, H. Sigel, R. K. O. Sigel), Wiley, Chichester, Großbritannien, **2007**, S. 357–416.
- [2] S. W. Ragsdale, *J. Inorg. Biochem.* **2007**, *101*, 1657–1666.
- [3] M. J. Russell, *Acta Biotheor.* **2007**, *55*, 133–179.
- [4] H. Dobbek, V. Svetlichnyi, L. Gremer, R. Huber, O. Meyer, *Science* **2001**, *293*, 1281–1285.
- [5] T. I. Doukov, T. M. Iverson, J. Seravalli, S. W. Ragsdale, C. L. Drennan, *Science* **2002**, *298*, 567–572.
- [6] C. Darnault, A. Volbeda, E. J. Kim, P. Legrand, X. Vernede, P. A. Lindahl, J. C. Fontecilla-Camps, *Nat. Struct. Biol.* **2003**, *10*, 271–279.
- [7] H. Dobbek, V. Svetlichnyi, J. Liss, O. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5382–5387.
- [8] J. Feng, P. A. Lindahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9094–9100.
- [9] M. E. Anderson, P. A. Lindahl, *Biochemistry* **1996**, *35*, 8371–8380.
- [10] D. M. Fraser, P. A. Lindahl, *Biochemistry* **1999**, *38*, 15706–15711.
- [11] Z. G. Hu, N. J. Spangler, M. E. Anderson, J. Q. Xia, P. W. Ludden, P. A. Lindahl, E. Münck, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 830–845.
- [12] R. Panda, Y. G. Zhang, C. C. McLauchlan, P. V. Rao, F. A. T. de Oliveira, E. Münck, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6448–6459.
- [13] J. B. Sun, C. Tessier, R. H. Holm, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 2691–2699.
- [14] V. J. DeRose, J. Telser, M. E. Anderson, P. A. Lindahl, B. M. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8767–8776.
- [15] J. H. Jeoung, H. Dobbek, *Science* **2007**, *318*, 1461–1464.
- [16] Jeoung und Dobbek beschreiben eine dritte Struktur (von einer Probe, die bei  $-600$  mV erhalten wurde), die dem  $\text{C}_{\text{red}2}$ -Zustand entsprechen soll. Diese Struktur weist eine verbrückende  $\text{OH}^-$ -Gruppe auf, was mit früheren spektroskopischen Studien unvereinbar zu sein scheint und mechanistisch schwer zu verstehen ist. Wenn  $\text{CO}_2$  an den  $\text{C}_{\text{red}2}$ -Zustand bindet (unter Bildung von  $\text{Ni}-\text{CO}$  und  $\text{Ni}-\text{OH}-\text{Fe}_a$ ), muss die Brückenposition vorher unbesetzt sein. Eine Möglichkeit ist, dass bei der Bindung von  $\text{CO}_2$  Wasser verdrängt wird. Eine andere Möglichkeit ist, dass in Wirklichkeit der  $\text{C}_{\text{red}1}$ -Zustand vorlag und die Probe nur während der Kristallisation oxidiert wurde. Von CODH-Lösungen

ist bekannt, dass sie dazu neigen, „spontan“ zu oxidieren,<sup>[17]</sup> und es sollte die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass dies während der Zeit, die für das Kristallwachstum benötigt wurde, geschah. Die für ACS/CODH<sub>Mt</sub> (hergestellt unter 1 atm CO) beschriebenen Strukturen zeigen kein gebundenes H<sub>2</sub>O.<sup>[5,6]</sup> was damit in Einklang ist, dass diese Strukturen den C<sub>red2</sub>-Zustand repräsentieren.

- [17] D. M. Fraser, P. A. Lindahl, *Biochemistry* **1999**, *38*, 15697–15705.
- [18] A. Parkin, J. Seravalli, K. A. Vincent, S. W. Ragsdale, F. A. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10328–10329.

- [19] J. Y. Chen, S. Huang, J. Seravalli, H. Gutzman, D. J. Swartz, S. W. Ragsdale, K. A. Bagley, *Biochemistry* **2003**, *42*, 14822–14830.
- [20] J. Seravalli, M. Kumar, W. P. Lu, S. W. Ragsdale, *Biochemistry* **1995**, *34*, 7879–7888.
- [21] C. L. Drennan, J. Heo, M. D. Sintchak, E. Schreiter, P. W. Ludden, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 11973–11978.
- [22] E. J. Kim, J. Feng, M. R. Bramlett, P. A. Lindahl, *Biochemistry* **2004**, *43*, 5728–5734.
- [23] W. K. Russell, P. A. Lindahl, *Biochemistry* **1998**, *37*, 10016–10026.

## Don't bet on the wrong horse!



1327407-gu

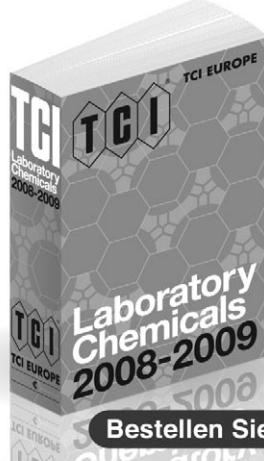
Zeit ist ein knappes Gut. Sparen Sie sich langes Suchen und registrieren Sie sich jetzt für den kostenlosen Wiley-VCH Alerting Service.

**[www.wiley-vch.de/publish/dt/pas/](http://www.wiley-vch.de/publish/dt/pas/)**

 **WILEY-VCH**



## New TCI Catalogue Right here. Right now.



20.000 Organische Chemikalien  
Organische Zwischenprodukte  
Functional Materials  
Elektro-Organische Chemikalien  
Biochemikalien  
Pharmazeutische Zwischenprodukte  
Analytische Reagenzien  
Oligosaccharide

**Bestellen Sie Ihr kostenloses Exemplar**

### TCI Europe N.V.

Freephone: 00800 46 73 86 67 Tel: +32-(0)3-735 07 00 Fax: +32-(0)3-735 07 01  
E-mail: sales@tcieurope.eu

### TCI Deutschland GmbH

Tel: +49-(0)6196-998678-0 Fax: +49-(0)6196-998678-1  
E-mail: sales@tcideutschland.de

### Tokyo Chemical Industry UK Ltd.

Tel: +44-(0)1865-784560 Fax: +44-(0)1865-784561  
E-mail: sales@tci-uk.co.uk

**[www.tcieurope.eu](http://www.tcieurope.eu)**



**Treffen Sie TCI auf der Messe ChemSpec Europe 2008:  
18.- 19.Juni, Stand 312, Muenchen**