

Von Metallkomplexen zu Nanomineralien: die Bildung anorganischer Nanopartikel auf Fibrillen von Transferrin

Matthias Eppler*

Bioanorganische Chemie · Eisen · Metalloproteine · Mineralisation · Transferrin

Biologische Systeme sind in der Lage, anorganische Mineralien (d.h. Festkörper) gezielt zu kristallisieren; dies bezeichnet man als Biomineralisation.^[1–3] Dabei wird nach Lowenstam/Weiner^[1] und Mann^[2] zwischen einer biologisch induzierten und einer biologisch kontrollierten Mineralbildung unterschieden. Im ersten Fall wird aus einer übersättigten Lösung die Abscheidung des anorganischen Festkörpers durch geeignete Keimbildung (ähnlich einem Impfkristall) induziert. Dies geschieht durch die lokale Aufhebung der Übersättigung durch bestimmte funktionelle Gruppen, beispielsweise an der Oberfläche einer Zelle oder eines Bakteriums, worauf eine unspezifische Kristallisation erfolgt.^[4] Im Fall der biologisch kontrollierten Mineralbildung greift ein Organismus aktiv in die Kristallisation ein, z.B. indem er unter Einsatz von Ionenpumpen eine lokale Übersättigung in einem Kompartiment erzeugt. Ein klassisches Beispiel ist das Eisenspeicherprotein Ferritin, in das etwa 4500 Eisenatome als Ferrihydrit ($5\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) in einen Proteinkäfig eingelagert werden.^[2] Hier zeigten die Arbeiten von Mann et al., wie das Eisenmineral im Ferritin gegen andere Mineralien ausgetauscht werden kann, d.h., wie der biologische „Behälter“ als Reaktionsvolumen verwendet werden kann, um z. B. Eisenoxid, Manganoxidhydroxid, Eisensulfid oder Cadmiumsulfid zu kristallisieren.^[5,6]

Transferrin ist ein Eisentransportprotein mit einer Molmasse von etwa 80 kDa, das in humanem Blutserum und in ähnlicher Form auch in Bakterien vorkommt.^[7] Es bindet zwei Fe^{III} -Ionen in oktaedrischer Koordinationsumgebung, wobei zwei Koordinationsstellen von einem zweizähligen Carbonat-Anion belegt werden. Ghosh et al. untersuchten auf Oberflächen „eingetrocknetes“ humanes Transferrin (hTf) mit unterschiedlichen Methoden und beobachteten faserähnliche Aggregate (Fibrillen) aus diesem Protein (holo-Form: mit Eisen beladenes Protein).^[8] Überraschenderweise zeigten transmissionselektronenmikroskopische Aufnahmen das Eisen in diesen Überstrukturen nicht gleichmäßig verteilt, sondern in Form von lokalen Anhäufungen, die sich bei nä-

herer Untersuchung als Kristalle aus Lepidokrokit, $\gamma\text{-FeO}(\text{OH})$, erwiesen (Abbildung 1). Da kein weiteres Eisen beim Eintrocknen zugegen war, muss es sich um eine Mobilisierung des vorher individuell komplexierten Eisens handeln, die zur lokalen Abscheidung des Eisenoxidhydroxids führte.

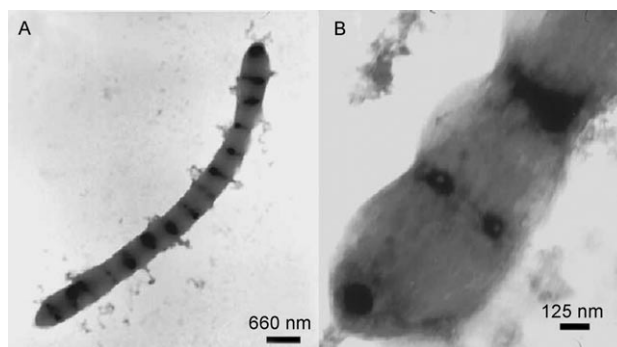


Abbildung 1. Eine Fibrille von holo-hTf (1 μm) aus 1 mM Natriumhydrogencarbonat-Lösung bei pH 7.22. A) Die periodisch lokalisierten Mineralabscheidungen aus $\text{Fe}(\text{O})\text{OH}$ sind mit dunklem Kontrast in den transmissionselektronenmikroskopischen Bildern sichtbar. B) Die Vergrößerung zeigt, dass die Abscheidungen als Bänder oder in stärker lokalisierter Form auftreten können (aus Lit. [8], Hintergrundinformationen).

In weiteren Experimenten setzten die Autoren die apo-Form des Proteins, d.h. die eisenfreie Form, ein. Diese wurde mit Eisen(III)-nitrilotriacetat remineralisiert, worauf sich die gleichen Strukturen aus Eisenoxidhydroxid zeigten. In analogen Experimenten gelang auch die Abscheidung von Mangan- und Bismutverbindungen durch Zugabe von Mangancitrat und Bismutnitrilotriacetat sowie Natriumhydrogencarbonat, wobei leider keine kristallographische Analyse mithilfe von Elektronenbeugung vorgenommen wurde. Über die Natur der abgeschiedenen Festkörper lässt sich daher nur spekulieren. Im Fall des Mangans liegt vermutlich ein Gemisch aus Mangancarbonat und Mangan(III/IV)-oxid/hydroxid vor (Oxidation durch Luftsauerstoff);^[9] im Fall des Bismuts handelt es sich vermutlich um Bismut(III)-oxid, möglicherweise in hydratisierter Form (Abbildung 2).^[10] Die Abspaltung der Zuckersubstituenten am Protein (Deglycosylierung) hatte keinen Einfluss auf die Mineralisationswirkung

[*] Prof. Dr. M. Eppler
Anorganische Chemie und
Center for Nanointegration Duisburg-Essen (CeNIDE)
Universität Duisburg-Essen
Universitätsstraße 5–7, 45117 Essen (Deutschland)
Fax: (+49) 201-183-2621
E-Mail: matthias.eppler@uni-due.de

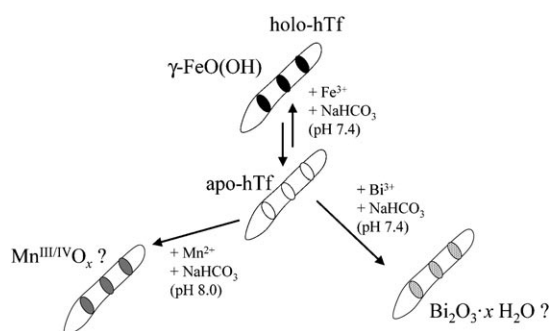


Abbildung 2. Mineralisationsvorgänge an Transferrin-Fibrillen. Die holo-Form des Proteins (holo-hTf) weist periodische Einlagerungen von $\gamma\text{-FeO(OH)}$ auf (identifiziert durch Elektronenbeugung). Wird das Eisen entfernt (apo-hTf), können andere Ionen eingelagert werden; dabei bildet sich entweder das eisenhaltige Protein zurück, oder es entstehen bismut- und manganhaltige Verbindungen. Deren Struktur und Zusammensetzung wurden nicht näher untersucht.

oder auf die Fibrillenbildung, wie die Autoren in Kontroll-experimenten zeigen konnten.

Zusammenfassend ergibt sich eine interessante Möglichkeit zur Strukturierung von Metalloxiden durch dieses Protein. Allerdings ist der Beladungsgrad recht niedrig (einige Metallionen pro Proteineinheit, z. B. 2,2 Manganatome, entsprechend etwa 0,2% Metalloxid bezogen auf die Proteinmasse). Ähnliche Strukturen sind beispielsweise von Magnetit (Fe_3O_4) in magnetotaktischen Bakterien bekannt, in denen die Abscheidung der Nanokristalle allerdings unter strenger biologischer Kontrolle erfolgt.^[11] Im Fall des Transferrins erfolgt die Mineralisation offenbar strukturell gerichtet (in bestimmten Bereichen der Fibrillen), wobei bisher unbekannt ist, ob die Periodizität auf Strukturen in der Fibrille oder auf Keimbildungs-/Übersättigungseffekte analog der Liesegangschen Ringe zurückzuführen ist. Der Grund für die Mobilisierung des Eisens aus seiner Koordinationsumgebung ist ebenfalls unbekannt. Die Autoren spekulieren, dass beim Eintrocknen der Carbonatligand als Kohlendioxid freigesetzt wird, sodass die Bindung des Eisens (auch durch eine Konformationsänderung des ganzen Proteins) schwächer

wird. Ob die Mineralisation beim Auflösen der Fibrillen reversibel ist, wurde nicht berichtet.

Die Arbeiten von Ghosh et al. zeigen, dass „einfache“ biologische Systeme in der Lage sind, anorganische „Nanopartikel“ in definierter Form und definierten Abständen zu kristallisieren. Im Zusammenhang mit dem Gebiet der Geomikrobiologie sind solche Befunde sicher auch in Zukunft von großem Interesse, wenn man die Interaktion von Bakterien mit Mineralablagerungen besser verstehen möchte.^[12] Ein grundlegendes medizinisches Interesse leitet sich aus der Tatsache ab, dass mehrere neurodegenerative Krankheiten (Parkinson, Huntington und Alzheimer) mit der Anreicherung von Eisen im Gehirn in Zusammenhang gebracht werden.^[13,14] Die hier gefundene „Reorganisation“ des Eisens beim Eintrocknen oder möglicherweise allgemein bei der Fibrillenbildung könnte dabei eine Rolle spielen.

Online veröffentlicht am 21. Mai 2008

- [1] H. A. Lowenstam, S. Weiner, *On biomineralization*, Oxford University Press, New York, **1989**.
- [2] S. Mann, *Biomineralization*, Oxford University Press, Oxford, **2001**.
- [3] E. Baeuerlein, P. Behrens, M. Epple, *Handbook of Biomineralization*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [4] T. Klaus-Joerger, R. Joerger, E. Olsson, C. G. Granqvist, *Trends Biotechnol.* **2001**, 19, 15.
- [5] T. Douglas, D. P. E. Dickson, S. Betteridge, J. Charnock, C. D. Garner, S. Mann, *Science* **1995**, 269, 54.
- [6] K. K. W. Wong, S. Mann, *Adv. Mater.* **1996**, 8, 928.
- [7] P. T. Gomme, K. B. McCann, *Drug Discovery Today* **2005**, 10, 267.
- [8] S. Ghosh, A. Mukherjee, P. J. Sadler, S. Verma, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2249; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2217.
- [9] F. C. Meldrum, T. Douglas, S. Levi, P. Arosio, S. Mann, *J. Inorg. Biochem.* **1995**, 58, 59.
- [10] R. Ge, H. Sun, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 267.
- [11] D. Schueler, *Arch. Microbiol.* **2004**, 181, 1.
- [12] G. Southam, J. A. Saunders, *Econ. Geol.* **2005**, 100, 1067.
- [13] Y. Ke, Z. M. Qian, *Prog. Neurobiol.* **2007**, 83, 149.
- [14] E. Madsen, J. D. Gitlin, *Annu. Rev. Neurosci.* **2007**, 30, 317.