

Chemische und strukturelle Vielfalt der Eumelanine – ein kaum erforschtes optoelektronisches Biopolymer**

Marco d'Ischia,* Alessandra Napolitano, Alessandro Pezzella, Paul Meredith* und Tadeusz Sarna*

5,6-Dihydroxyindole · Biopolymere · Materialwissenschaften · Melanine · Photochemie

Das charakteristisch schwarze, unlösliche und heterogene Biopolymer Eumelanin hat Generationen von Chemikern, Physikern und Biologen aufgrund seiner Struktur und seines einzigartigen optoelektronischen Verhaltens begeistert. Kürzlich wurden Methoden der organischen Chemie mit Spektroskopietechniken, Bildgebungsmethoden, theoretischen Studien und Methoden aus der Festkörperphysik kombiniert, um die Eigenschaften dieses Materials zu entschlüsseln. Dieser Kurzaufsatz stellt die neuesten Fortschritte auf dem Gebiet der Eumelaninforschung vor. Dabei geht es nicht nur um die Aufklärung der Funktion von Eumelanin, sondern auch um die Entwicklung effektiver Strategien, um dessen Eigenschaften zu nutzen und eine neue Klasse von Hightech-Materialien mit natürlichem Vorbild zu schaffen.

1. Einleitung

Nur wenige natürliche Biopolymere sind so grundlegend interdisziplinär wie die Melanine. Ihre Stellung im Über-

schniedungsgebiet zwischen Physik, Chemie, Biologie und Medizin liegt begründet in der Schlüsselrolle im Pigmentsystem des Menschen^[1–3] sowie in ihrer sozioökonomischen und medizinischen Relevanz: Melanine spielen bei Pigmentstörungen wie dem malignen Melanom, der aggressivsten Form von Hautkrebs, eine wichtige Rolle. Melanine entstehen in Melanozyten der Epidermis als Produkte der katalytischen Oxidation von Tyrosin durch das Enzym Tyrosinase^[4] (Schema 1). Die mehrstufige Synthese ver-

[*] Prof. M. d'Ischia, Prof. A. Napolitano, Dr. A. Pezzella

Department für organische Chemie und Biochemie

Universität Neapel „Federico II“

Complesso Universitario Monte S. Angelo

Via Cintia 4, I-80126, Neapel (Italien)

Fax: (+ 39) 081-674393

E-Mail: dischia@unina.it

Prof. P. Meredith

Centre for Organic Photonics and Electronics

School of Physical Sciences, University of Queensland

St Lucia Campus, Brisbane, Queensland 4072 (Australien)

E-Mail: meredith@physics.uq.edu.au

Prof. T. Sarna

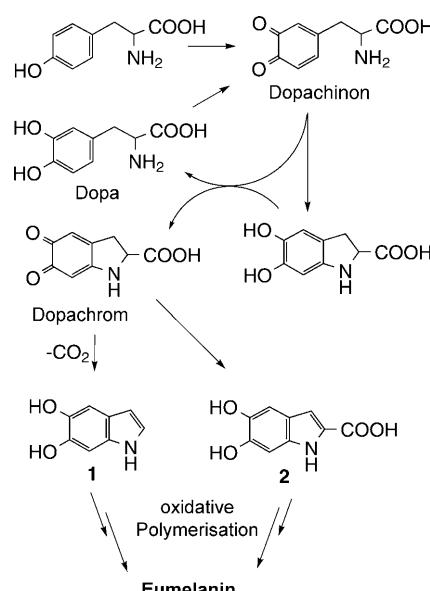
Department für Biophysik

Fakultät für Biochemie, Biophysik und Biotechnologie

Gronostajowa 7, 30387 Krakau (Polen)

E-Mail: tsarna@mol.uj.edu.pl

[**] M. d'I. möchte sich für die Unterstützung durch das italienische MIUR (PRIN 2006) bedanken. T.S. dankt den NIH (grant R01 EY013722) und dem polnischen Wissenschaftsministerium (Projekt DS 11) für die finanzielle Unterstützung. Die Arbeit in Queensland wurde finanziert durch das Australian Research Council, die University of Queensland und das Queensland State Government im Rahmen des „Smart State“-Programms. P.M. dankt Prof. Ben Powell und Prof. Ross McKenzie für hilfreiche Ratschläge.



Schema 1. Das schwarzbraune Pigment Eumelanin entsteht in einer mehrstufigen Tyrosinase-katalysierten Oxidation aus Tyrosin.^[1]

läuft über 5,6-Dihydroxyindol (**1**) und 5,6-Dihydroxyindol-2-carbonsäure (**2**), die monomeren Vorstufen des Eumelanins. Eine oxidative Polymerisation von **1** und **2**^[5] führt anschließend zur Bildung einer schwarzbraunen Melaninart, auch bekannt als Eumelanin.

Die Arbeit an Eumelaninen wird gewöhnlich als faszinierende, manchmal aber auch frustrierende Erfahrung angesehen,^[6] da Eumelanine über eine Reihe von anspruchsvollen Eigenschaften verfügen. Beispielsweise ist Eumelanin fast unlöslich in allen gängigen Lösungsmitteln, es bildet amorphe Partikel, und es ist auf molekularer Ebene außergewöhnlich heterogen. Dennoch können Eumelanine anhand einer Reihe von physikochemischen Eigenschaften^[7] auch quantitativ charakterisiert werden. Dazu gehören ein persistentes Elektronenspinresonanz(ESR)-Signal, eine breite monotone optische Absorption, auffällige Anregungs- und Emmisionseigenschaften^[8,9] sowie eine Photodynamik.^[10-12] Auch Standardverfahren wie die Infrarot- und Raman-

Spektroskopie,^[13,14] und neuerdings die inelastische Neutronenstreuung,^[15] wurden mit unterschiedlichem Erfolg für Studien an Eumelaninvorstufen durch Analyse der „Fingerprint“-Region eingesetzt. Der kontrollierte chemische Abbau wird vor allem zur Pigmentanalyse in Geweben verwendet (wobei Spuren von Pyrrolsäuren gefunden wurden)^[16,17] und liefert nur eingeschränkte Informationen über die Eumelanin-Primärstruktur.^[1] Die Grundstruktur von Eumelanin (wenn man bei einem so heterogenen Material überhaupt von einer „Struktur“ reden kann) wird daher auch weiterhin untersucht.^[6,18]

McGinness und Mitarbeiter haben in den 1970er Jahren gezeigt, dass sich natürliches und synthetisches Eumelanin wie amorphe Halbleiter verhalten.^[19,20] Es wurde daher gefolgert, dass Eumelanin ein Polymer mit hohem Molekulargewicht ist, das aus verschiedenen, willkürlich angeordneten Monomeren mit unterschiedlichen Oxidationsstufen besteht.^[21] Mitte der 1990er Jahre wurde dann eine supramolekulare Architektur für Eumelaninpartikel vorgeschlagen.^[22-25] Dieses Modell postuliert eine annähernd 15 Å große protomolekulare Struktur aus vier bis fünf Ebenen, die aus jeweils vier bis acht 5,6-Dihydroxyindol-Einheiten bestehen und mit einem Abstand von 3.4 Å entlang der z-Richtung gestapelt sind (ähnlich wie in Graphit). Um den Aufbau des Eumelanins aus Sepia (dem Farbstoff aus dem Tintenbeutel von Tintenfischen) zu erklären, wurde eine Abfolge von drei Aggregationsstufen vorgeschlagen (Abbildung 1).^[26-29]

Die Struktur von Eumelanin wurde mithilfe von Rasterkraftmikroskopie (AFM),^[26,27,30] Röntgenbeugung,^[31] Massenspektrometrie,^[32] Kernresonanz(NMR)-Spektroskopie^[33] und quantenchemischen Rechnungen^[34-36] untersucht.



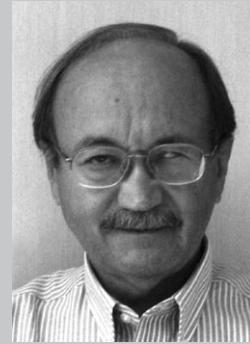
Marco d'Ischia studierte Chemie an der Universität Neapel (Italien), an der er seit 2001 auch als Professor für Organische Chemie tätig ist. Im Mittelpunkt seiner Forschung stehen die Chemie von Naturstoffen und heterocyclischen Verbindungen, einschließlich Melanin und der Melanogenese, sowie die Redoxchemie an Biomolekülen im Zusammenhang mit oxidativem Stress. Auch die Chemie des Stickstoffmonoxids, biologische Nitrierung und Lipidperoxidierung sind Teil seiner Studien, ebenso wie der Wirkungsmechanismus phenolischer Antioxidantien, Nitrosierungshemmer und funktionelle Materialien nach natürlichem Vorbild.



Alessandra Napolitano schloss 1982 ihr Chemie-Studium an der Universität Neapel ab. Im Jahr 2001 wurde sie dort zur außerordentlichen Professorin der organischen Chemie berufen. Ihre Forschungsinteressen liegen im Gebiet der heterocyclischen Verbindungen, insbesondere bei Hydroxyindolen und Benzothiazinen, der Redoxchemie von phenolischen Naturstoffen, der Lebensmittelchemie, Lipidperoxidierung und der analytischen Chemie. Zurzeit untersucht sie natürliche Pigmente, einschließlich Phäomelanin, und die chemischen Grundlagen von Pigmentstörungen.



Alessandro Pezzella promovierte 1997 unter Anleitung von Professor G. Prota an der Universität Neapel. Seit 1999 ist er als Forscher am Institut für organische Chemie und Biochemie der Universität Neapel tätig. Seine Arbeiten beziehen sich vor allem auf die Polymerisation von 5,6-Dihydroxyindol und das Redoxverhalten von phenolischen Verbindungen sowie seit kurzem auch auf heterocyclische Verbindungen in den Materialwissenschaften.



Tadeusz Sarna erhielt 1968 einen Abschluss in Physik an der Staatlichen Universität Moskau (Russland) sowie einen Doktorstitel in Biophysik (1974) und einen D.Sc. von der Jagiellonen-Universität in Krakau (Polen). Zurzeit ist er Professor und Leiter des Instituts für Biophysik im Fachbereich Biochemie, Biophysik und Biotechnologie an der Jagiellonen-Universität. Er war Gastprofessor am Medical College of Wisconsin, an der Purdue-Universität und der Duke Universität (USA) sowie der Universität Queensland (Australien) und der Universität Orléans (Frankreich).



Paul Meredith promovierte in Materialwissenschaften an der Heriot-Watt-Universität in Edinburgh und forschte als DTI-Stipendiat am Cavendish-Labor der Universität Cambridge. Er ist außerordentlicher Professor der Physik an der School of Physical Sciences and Centre for Organic Photonics and Electronics der Universität Queensland (Australien). Außerdem ist er Smart State Senior Fellow und Vizepräsident für Materialentwicklung bei XeroCoat Pty Ltd. Er untersucht die Physik und Chemie der Melanine und entwickelt organische optoelektronische Materialien für Solarzellen und Chemosensoren.

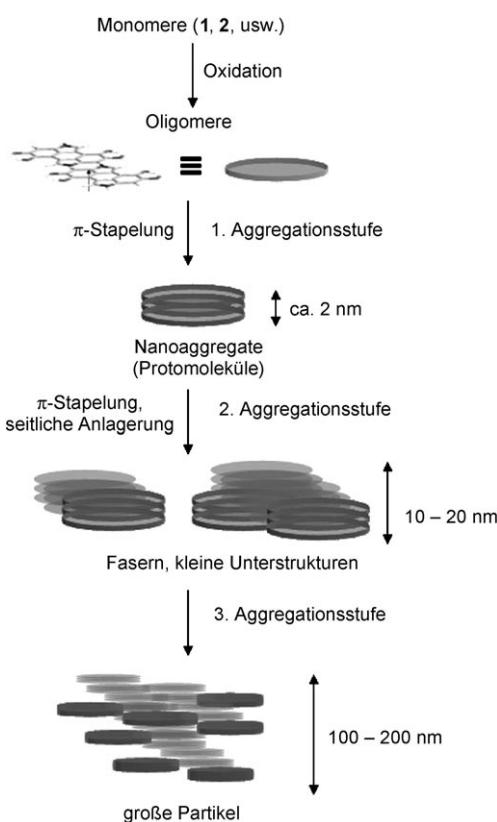


Abbildung 1. Für Sepia-Eumelanin wurde eine hierarchische Aggregation postuliert.^[26–28]

Wenngleich die meisten der genannten Methoden das Bild des stapelförmigen Aggregats unterstützen, fehlt bisher noch

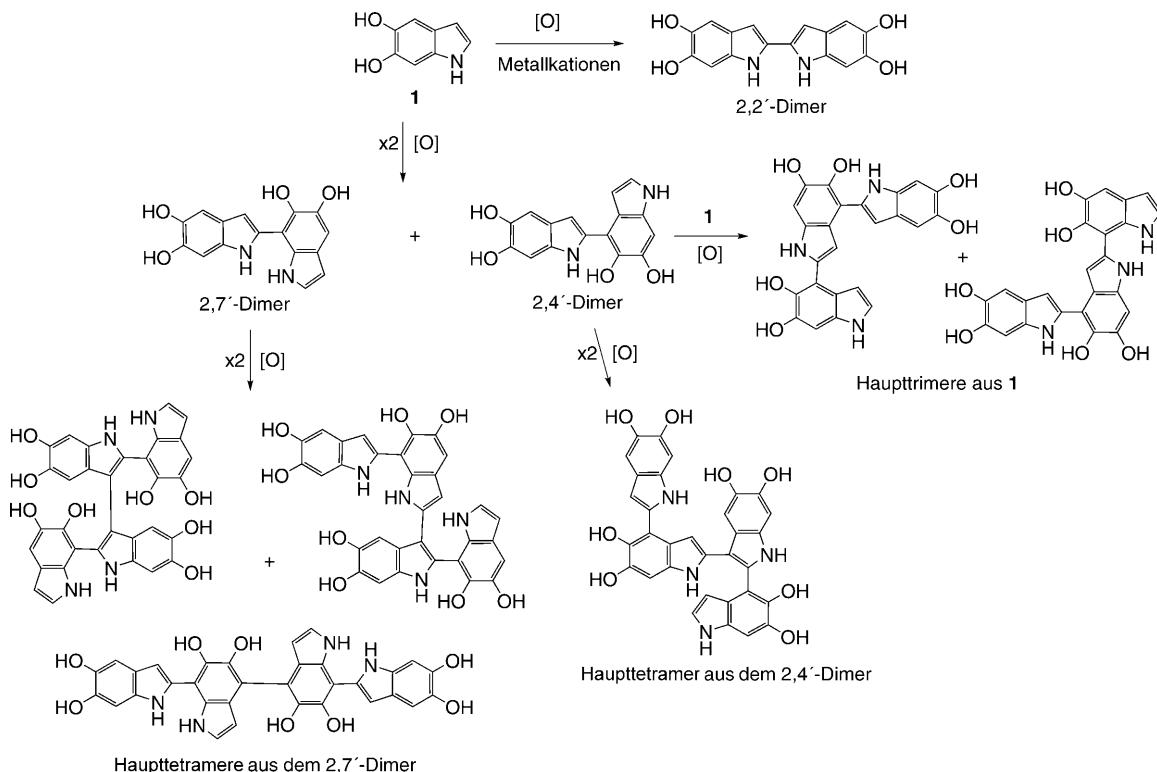
der definitive Beweis. Die Eumelaninforschung wurde während der letzten Jahre nicht zuletzt durch die offene Frage nach der Struktur deutlich wiederbelebt. Begründet liegt dies auch in der vor allem unter Festkörperphysikern verbreiteten Erwartung, dass Eumelanin durch seine physikochemischen Eigenschaften viele technologische Anwendungsmöglichkeiten offen stehen.^[37]

2. Fortschritte der chemischen und physikalischen Strukturaufklärung

Dem Eumelanin ähnliche Materialien, auf die wir uns in diesem Kurzaufsatz beziehen, werden gewöhnlich durch enzymatische (mithilfe von Tyrosinase, Peroxidase) oder chemische Oxidation (mit $K_3[Fe(CN)_6]$) aus Tyrosin, Dopa, **1** oder **2** synthetisiert. Dabei entstehen abhängig von der Ausgangsverbindung und den Oxidationsbedingungen deutlich verschiedene Pigmente. Durch Rasterelektronenmikroskopie (REM) wurde festgestellt, dass synthetische Eumelanine schon auf der Mikrometerebene amorphe Festkörper sind.^[38]

Ein Einblick in den grundlegenden Aufbau des Eumelanins konnte durch Untersuchungen der oxidativen Polymerisation von 5,6-Dihydroxyindolen gewonnen werden.^[5–39] Die Oxidation von **1** führt zu einer Mischung von Di- und Trimeren, in denen die Indoleinheiten hauptsächlich durch 2,4'- und 2,7'-Bindungen verknüpft sind (Schema 2).

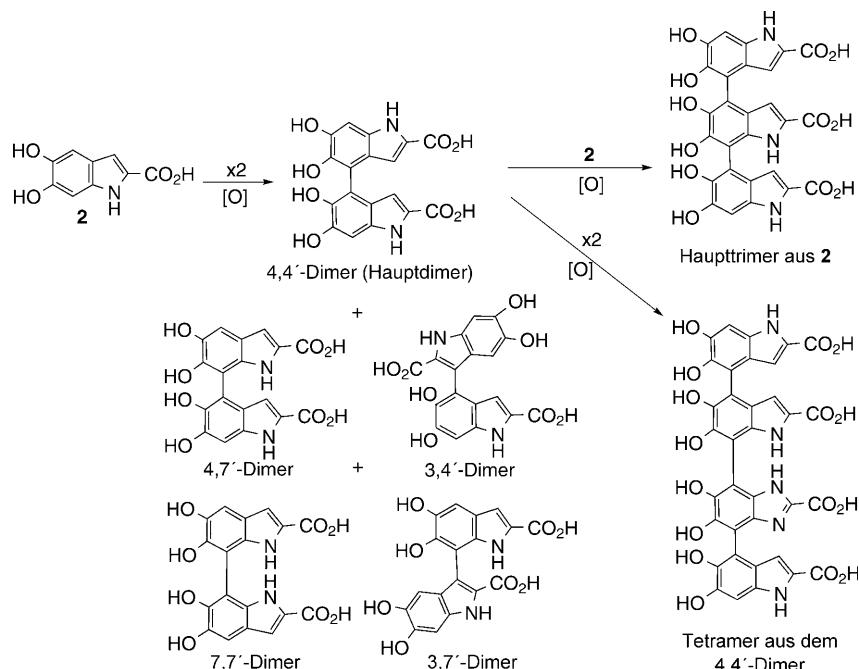
Übergangsmetallkationen wie Ni^{2+} , Cu^{2+} oder Zn^{2+} verschieben die oxidative Kupplung von **1** in Richtung des 2,2'-Dimers als Hauptprodukt.^[5] Dieser Effekt ist nützlich, um durch eine regioselektive Kupplungsreaktion geordnetere Oligomerstrukturen zu erzeugen. Die Oxidation von Dime-



Schema 2. Strukturen wichtiger Produkte der Oxidation von **1** und dessen Dimeren.^[5, 40, 41]

ren führt zu Tetrameren; dabei treten verschiedene Kupplungsmodi zwischen beiden Indolringen auf, z.B. 2,3'-, 4,4'- und 7,7'-Verknüpfungen.^[40,41] Pulsradiolyse-Experimente und Dichtefunktionalrechnungen deuten darauf hin, dass die Dimere zu ausgedehnten, fast planaren Chinonmethid-Strukturen (Abbildung 2) oxidiert werden, die stark im sichtbaren Spektralbereich absorbieren.^[42]

Die Analyse der Absorptionseigenschaften von Oligomeren, die von **1** abgeleitet sind und sich im reduzierten *o*-Diphenol-Zustand befinden, zeigt eine Vergrößerung des Chromophors mit zunehmender Molekülmasse, aber keine signifikante Rotverschiebung.^[43] Die Polymerisation von **2** wird durch die Carboxygruppe in 2-Stellung am Indolring beeinflusst, da das Vorliegen dieses Substituenten die Zahl möglicher Kupplungsstellen einschränkt. Somit existiert für die verschiedenen Oligomerisierungsstufen jeweils eine geringere Zahl an Strukturisomeren als bei der Oligomerisierung von **1**. Durch die oxidative Kupplung von **2** entstehen vor allem 4,4'- und 4,7'-Biindol, weitere einfache Dimere sowie eine



Schema 3. Strukturen wichtiger Produkte der Oxidation von **2** und dessen Dimer.^[5,44]

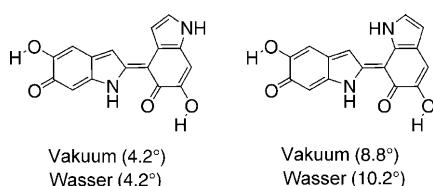


Abbildung 2. Postulierte Chinonmethidstrukturen, die durch Zweielektronenoxidation von Dimeren von **1** entstehen.^[42] Berechnete Diederwinkel für die N-C-C(O)-Bindung zwischen den Indolringen sind in Klammern angegeben.

Reihe von Trimeren.^[5] Die Oxidation von 4,4'-Biindol resultiert in der Bildung von Tetrameren, die strukturell bereits charakterisiert wurden (Schema 3).

Bemerkenswerterweise zeigen alle Oligomere, die sich von **2** ableiten, Atropisomerie,^[44] da die über Einfachbindungen verknüpften Indolsysteme aus sterischen Gründen signifikant gegeneinander verdreht sind. Neben diesen Experimenten wurden quantenchemische Studien ausgeführt, um die 5,6-Dihydroxyindole, ihre Chinonform und ihre Oligomere detailliert zu charakterisieren.^[34,45–49] Ein Strukturmodell mit Tetrameren, in denen jeweils vier Monomere einen inneren Porphyrinring bilden, wurde hauptsächlich aufgrund von Rechnungen und dichtefunktionaltheoretischen Simulationen erstellt.^[35,36] Zwar konnte keines der vorgeschlagenen Modelle bisher die Eigenschaften von Eumelanin zufriedenstellend erklären, doch die theoretischen Studien haben in dieser Hinsicht eine nützliche Vorarbeit geleistet.

3. Physikochemische Eigenschaften und Anwendungen

3.1. Optische und photophysikalische Eigenschaften

Die einzigartigen optischen und photochemischen Eigenschaften von Eumelanin sind kürzlich von Meredith und Sarna zusammengefasst worden.^[7] Die Absorption im ultravioletten und sichtbaren Bereich ist monoton und breit (siehe Abbildung 3) und lässt sich mit hoher Genauigkeit durch eine einfache exponentielle Funktion angleichen.

Riesz et al.^[50] haben vor kurzem die Übergangsdipolstärke des Eumelaninpolymers im UV- und im sichtbaren Bereich berechnet und gezeigt, dass das System im Vergleich zu anderen Chromophoren nicht außergewöhnlich stark absorbiert. Außerdem erwies sich das Eumelaninsystem als leicht hyperchrom: Die Polymerisation erhöht die relative Absorptionsstärke gegenüber einzelnen Monomeren. Die Strahlungsausbeute von Eumelanin ist gering (< 0.1%).^[51] Andere Autoren haben gezeigt, dass über 99% der absorbierten Lichtenergie innerhalb von 50 ps nach der Absorption strahlungslos in Form von Wärme abgegeben werden. Eumelanin kann daher besonders gut UV-Strahlung und sichtbares Licht umwandeln.

Das Emissionsspektrum von Eumelanin hat bezüglich seiner Form keinerlei Ähnlichkeit mit dem Absorptionspektrum, was eine der grundlegenden spektroskopischen Regeln verletzt, nämlich dass beide Spektren spiegelbildlich sein müssen (Regel von Kasha). Außerdem haben Nighswander-Rempel und Mitarbeiter gezeigt,^[8,9] dass die Emission abhängig von der Energie der Anregungsstrahlung ist. In der Theorie aber ist die Emission für alle Chromophore

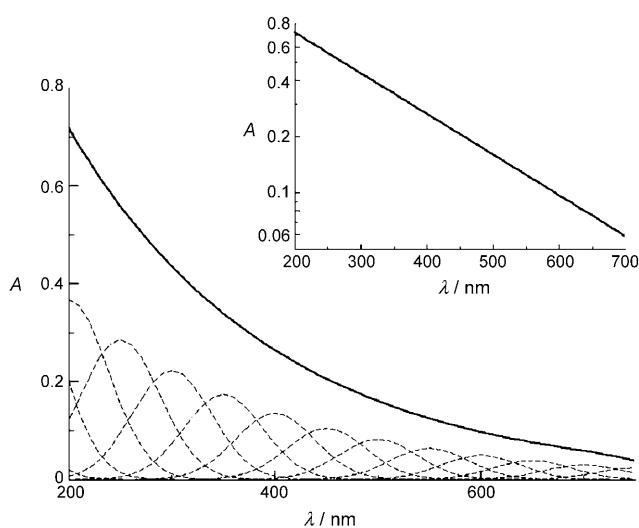


Abbildung 3. Breitbandabsorption von Eumelanin: Der Wert für die Absorption fällt mit zunehmender Wellenlänge monoton ab; der Einschub zeigt eine halblogarithmische Auftragung. Die Exponentialfunktion kann durch eine Summe von Gauß-Funktionen angenähert werden, deren Halbwertsbreiten für Chromophore inhomogener Größe bei Raumtemperatur charakteristisch sind.^[53] Übergänge höherer Energie mit starken Dipolmomenten stammen von $S_0\text{-}S_1$ -Übergängen kleiner Untereinheiten des Ensembles und von $S_0\text{-}S_2$ -Übergängen großer Oligomereinheiten.

konstant, wenn die Anregungsenergie die Energielücke des Moleküls übersteigt.

Diese bemerkenswerten optischen Eigenschaften und die zuvor erwähnten quantenmechanischen Rechnungen haben zu einer neuerlichen Betrachtung der hohen Heterogenität des Eumelanins auf molekularer Ebene geführt.^[21] Einem einfachen Modell^[53] zufolge handelt es sich bei der breiten monotonen Absorption des Eumelanins in Wirklichkeit um die durchschnittliche Absorption eines Ensembles von chemischen Spezies im Eumelaninsystem. Es wurde berechnet, dass nur elf verschiedene Spezies notwendig sind, um solch ein glattes Profil zu erzeugen, wie es die Absorptionsbande des Eumelanins im ultravioletten und sichtbaren Spektralbereich aufweist. Die charakteristische Emission von Eumelanin wird ebenso zwangsläufig durch die selektive Anregung von Teilen des Eumelanin-Ensembles erklärt.

Der molekulare Mechanismus der Umwandlung absorberter Strahlung durch Eumelanin bleibt dennoch im Unklaren. Das Modell „überlappender Chromophorsysteme“ würde die Weitergabe von Energie durch wiederholte Emission und anschließende Absorption erklären, allerdings ist die Energieabgabe durch das System zu schnell hierfür. Olsen und Mitarbeiter^[54] haben kürzlich gezeigt, dass **2** durch Protonentransfer im angeregten Zustand in den Grundzustand zurückkehren kann – ein quantenmechanischer Mechanismus, der eine Schlüsselstellung in vielen biologischen Prozessen einnimmt. Bisher ist aber unklar, ob dieser Mechanismus in einem Makromolekül wie Eumelanin oder in Festkörpern überhaupt möglich ist. Die ultraschnelle zeitauf lösende Fluoreszenzspektroskopie wurde genutzt, um die Dynamik von **2** im angeregten Zustand zu analysieren.^[55]

3.2. Elektrische Eigenschaften

Seit einer Arbeit von McGinness^[19] war es allgemein anerkannt, dass Eumelanine organische Halbleiter sind, und viele Gruppen haben elektrische Eigenschaften beobachtet, die für einen Halbleitercharakter zu sprechen schienen. Leitfähigkeitsmessungen bei Gleich- und Wechselstrom, die Bestimmung der Photoleitfähigkeit und photothermische Analysen wurden verwendet, um Aktivierungsenergien zu berechnen und Halbleiter-Bandstrukturen und Ladungsträgerdichten abzuleiten.^[56,57] Studien an festen Eumelaninproben haben außerdem gezeigt, dass die elektrischen Eigenschaften auch stark von der Hydratisierung des Materials abhängen.^[58] Diese Tatsache schließt nicht aus, dass Eumelanin ein Halbleiter ist, da man von hygrokopischen Materialien erwarten kann, dass ihre Aktivierungsenergie mit dem Hydratisierungszustand variiert. Doch man muss bei derartigen Messungen und bei ihrer Interpretation gebührende Vorsicht walten lassen.

3.3. Redoxeigenschaften, Radikalcharakter und Bindung von Ionen

Eine der bemerkenswertesten Eigenschaften von Eumelanin ist seine Fähigkeit zu Elektronentransferreaktionen. Obwohl die Chinon- und Hydrochinon-Zustände für Eumelanin-Untereinheiten die beobachteten Redoxeigenschaften des Materials erklären können, ist die chemische Stabilität der Chinongruppen bisher nicht vollständig verstanden. Es wird vermutet, dass in Eumelanin hauptsächlich dem 5,6-Indolchinon ähnliche *o*-Chinone vorliegen.^[59] Allerdings sind freie *o*-Chinone im Unterschied zu *p*-Chinonen außerordentlich instabil. Möglicherweise führen die kovalente Verknüpfung von *o*-Chinon-Untereinheiten in den Eumelanin-Oligomeren und ihre anschließende Aggregation zu einer effektiven Stabilisierung. Modifizierte Redoxeigenschaften der gebundenen Monomere und ihre schlechtere Zugänglichkeit aufgrund sterischer Hinderung scheinen diese Stabilisierung hervorzurufen. Pulsradiolyse-Untersuchungen an synthetischem Dopa-Melanin mit quartären Bipyridiniumsalzen als Redoxsonde haben gezeigt, dass das Einelektronen-Redoxpotential dieses Eumelaninmodells zwischen -450 und -550 mV lag.^[60] Eine Streuung der Redoxeigenschaften der funktionellen Gruppen von Eumelanin wurde durch potentiometrische Messungen nachgewiesen.^[61]

Ändern sich die Redoxeigenschaften von Eumelanin mit der Zeit? Besonders wichtig ist diese faszinierende Frage in Bezug auf das Eumelanin in Pigmentgeweben des Menschenauges (z.B. im Pigmentepithel der Netzhaut), in denen das Melanin während der frühen Embryonalentwicklung gebildet wird und sich anschließend nur sehr wenig oder gar nicht metabolisch umwandelt.^[62] Zwar liegen hierzu direkt noch keine Daten vor, doch physikochemische Analysen an Melanosomen des Pigmentepithels der Netzhaut von Spendern unterschiedlichen Alters lassen vermuten, dass die altersbedingten Unterschiede in Photoreaktivität,^[63] Radikalcharakter^[64] und Antioxidans-Wirkung^[65] durch die Modifizierung des Redoxzustands von Eumelanin verursacht wer-

den. Hong und Simon^[66] haben mithilfe von Röntgen-Photolektronenspektroskopie (XPS) an Melanosomen der Rinderaderhaut nachgewiesen, dass das Verhältnis von C=O- zu C–O-Bindungen mit dem Alter des Tieres zunimmt. Diese Beobachtung legt nahe, dass Melanosomen der Rinderaderhaut mit dem Alter anfälliger für oxidativen Stress werden. In-vitro-Untersuchungen an Rinder- und Schweinemelanosomen durch Photobleichen haben gezeigt, dass die Antioxidans-Wirkung mit dem Alter abnimmt.^[67,68] In einem Modellsystem aus Rindermelanosomen konnte sogar eine Steigerung des oxidativen Stresses beobachtet werden.^[68]

Eine wichtige Konsequenz des gleichzeitigen Vorliegens vollständig oxidiertener und reduzierter Untereinheiten in Eumelanin ist das Auftreten eines Komproportionierungsgleichgewichts, bei dem die *o*-Chinon- und *o*-Hydrochinon-Monomere im Gleichgewicht mit ihrer halbreduzierten (halboxidierten) Form vorliegen (siehe auch Lit. [7]). Überraschenderweise lässt sich diese Beziehung, die ursprünglich für einfache chemische Systeme in Lösung aufgestellt wurde, ziemlich gut auf Eumelanin übertragen, das man eher durch Formalismen aus der Festkörperchemie beschreiben würde. Allerdings wurde aus den Zerfallkinetiken von durch Licht induzierten Radikalen eine hohe Mobilität der paramagnetischen Zentren im Eumelanin abgeleitet: Nach Beendigung der Bestrahlung von Eumelanin mit UV- oder sichtbarem Licht (im Hohlraumresonator) rekombinieren die induzierbaren Radikale durch Stoße (Reaktion zweiter Ordnung). Die Rolle hoch diffusiver Radikale für Lichtschutz und Phototoxizität im Pigmentepithel der Netzhaut wurde vor kurzem von Seagle und Mitarbeitern diskutiert.^[69–71] Sie analysierten zeitaufgelöste ESR-Signale mit bestimmter Spinpolarisation, die sie mit Nanosekunden-Laserpulsen in Eumelaninproben erzeugten. An dieser Stelle muss darauf hingewiesen werden, dass die Radikalakkonzentration in Melanin unter physiologischen Bedingungen sehr niedrig ist (in der Größenordnung von 10^{18} Spins pro Gramm, was im Durchschnitt einem Radikal pro 10^3 Monomeren entspricht).

Eine wachsende Zahl von Experimenten legt nahe, dass in Eumelaninen mehr als eine Art von freien Radikalen existiert.^[72,73] Genauer gesagt deutet das ESR-Spektrum auf mindestens zwei verschiedene Radikalarten hin: ein anionisches *o*-Benzosemichinon-Radikal, das stark vom pH-Wert beeinflusst wird, ziemlich labil ist und in stark hydratisiertem Eumelanin auftritt, und ein anderes Radikal, das nicht pH-abhängig ist, aber mit der Aggregation und daher mit Defekten des Polymerrückgrats in Verbindung steht.

Eumelanin ist als guter Chelator für mehrwertige Metallionen wie Fe^{3+} , Mn^{3+} , Zn^{2+} und Cu^{2+} bekannt.^[7,61,74,75] Die Wechselwirkung von Metallionen mit Eumelanin wird vermutlich durch Carboxy-, Amin-, Imin-, Phenol- und *o*-Diphenol-Gruppen vermittelt, die sich durch unterschiedliche Assoziationskonstanten auszeichnen. Die genannten Bindungsstellen des Eumelanins können durch pH-Änderungen beeinflusst werden, die sich auch auf die Stabilität des Metallionen-Eumelanin-Komplexes auswirken.

3.4. Herstellung dünner Eumelaninfilme

Eine Grundvoraussetzung für den Einsatz von Eumelanin-Materialien in der organischen Elektronik und Optoelektronik ist die Herstellung hochqualitativer dünner Filme. Optische und elektrische Messungen wurden bisher an Pulverpresslingen ausgeführt, die aber wegen ihres amorphen Charakters gänzlich ungeeignet waren. Die Steuerung der nanoskopischen Morphologie ist eine der wichtigsten Aufgaben in der organischen Elektronik. In diesem Zusammenhang ist es verschiedenen Gruppen vor kurzem gelungen, dünne Eumelanin-Filme zu erhalten^[76–78] und lösliche Eumelanin-Derivate zu synthetisieren.^[79,80] Bothma und Mitarbeiter^[81] berichteten über die ersten hochqualitativen synthetischen Eumelaninfilme. Diese Filme haben Absorptionskoeffizienten zwischen 10^7 und 10^6 m^{-1} (vom UV zum IR) und zeigen Ohmsches Verhalten mit einer Leitfähigkeit von $\sigma = 2.5 \times 10^{-5} \text{ S cm}^{-1}$ (100 % relative Luftfeuchtigkeit, 24°C). Sie können durch Schleuderbeschichtung aus organischen Lösungsmitteln hergestellt werden, wie es bereits für synthetische leitfähige Polymere gelang, und eröffnen dem Polyindolchinon-System potenzielle Anwendungen in funktioneller Elektronik und Optoelektronik. Der Schlüssel für die Herstellung solcher Filme liegt in der Kontrolle über den Aggregationszustand. Es scheint, dass die Unlöslichkeit von Eumelanin mit dem Aggregationsgrad zusammenhängt. Wenn es gelingt, die Aggregation zu unterbinden, ohne die Primärstruktur oder Eigenschaften der Untereinheiten zu beeinflussen, können diese Materialien ihr ganzes Potenzial entfalten.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Die vorgestellten Studien an Eumelanin vermitteln einen Eindruck, welche Erfolge und neuen Fragestellungen in der Eumelaninforschung in Zukunft zu erwarten sind. Ein einheitliches Modell der Eumelaninstruktur ist noch nicht verfügbar, doch die zunehmende Menge an Informationen, die durch vielfältige physikalische Methoden gewonnen werden, setzt sich zu einem klareren Bild zusammen. Besonders die Betonung auf „schwarzen“ elektroaktiven Materialien zeichnet die aktuelle Forschung aus, aber nicht alles, was schwarz ist, muss auch ein Eumelanin sein, und nicht alle Eumelanine sind gleichermaßen robust und verfügen über dieselbe funktionelle Aktivität. Zwischen natürlichen und synthetischen Eumelaninen besteht ein grundlegender Unterschied, und Rückschlüsse von Daten für einen Pigmenttyp auf den jeweils anderen sind daher nicht gerechtfertigt. Synthetische Eumelanin-Materialien sind durch verschiedene Methoden herstellbar, die mit zunehmendem Wissen über die Polymerisation von 5,6-Dihydroxyindol optimiert werden können. Neue Strukturvarianten und Derivate der Eumelaninbausteine werden momentan entwickelt^[59,82] und untersucht. Die Architektur von Eumelanin hängt grundsätzlich von der Monomerzusammensetzung und den Synthesebedingungen ab. Nach Fortschritten auf diesem Gebiet und bei der Erzeugung dünner Filme könnten Eumelanine für den Einsatz als funktionelle Materialien in Betracht kommen.

(Abbildung 4). Interessant ist auch der Blick über mögliche Anwendungen von Eumelaninmaterialien im Bereich der Elektronik und Optoelektronik hinaus. Lee und Mitarbeiter

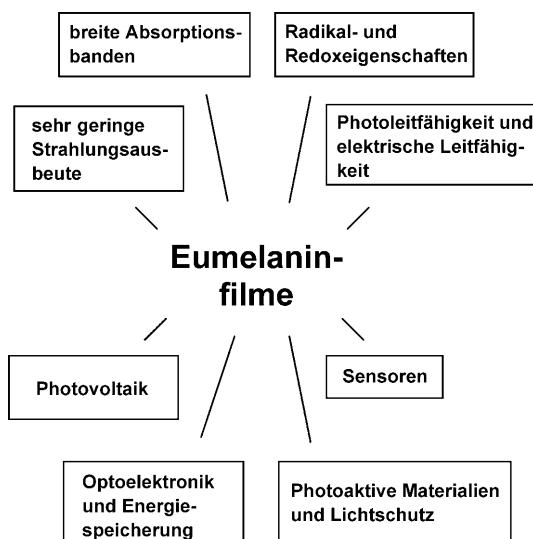


Abbildung 4. Physikochemische Eigenschaften (oben) und Anwendungsmöglichkeiten von Eumelaninfilmen (unten).

ter^[83] haben zum Beispiel gezeigt, dass eumelaninartige Materialien, die von Polydopamin und von Muscheln sezernierten Adhäsionsproteine abgeleitet wurden, für funktionelle Beschichtungen auf außergewöhnlich vielen organischen und anorganischen Substraten eingesetzt werden können. Außerdem gab es vor kurzem erste Studien zu den magnetischen Eigenschaften von Melaninen.^[84]

Im Oligomermodell spielt die molekulare Vielfalt eine wichtige Rolle hinsichtlich der Struktur-Eigenschafts-Beziehungen,^[37] ob dieses Modell aber auch zutreffend ist, muss erst noch eindeutig geklärt werden. Eine Reihe von laufenden Studien könnte diesen Nachweis erbringen und den Weg zur Entwicklung von Melaninmaterialien mit neuen Eigenschaften ebnen.

Eingegangen am 1. August 2008
Online veröffentlicht am 17. März 2009

Übersetzt von Robert Silvers, Frankfurt

- [1] G. Prota, *Melanins and Melanogenesis*; Academic Press, San Diego, CA, 1992. Siehe auch: G. Prota, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1995**, *64*, 94–148.
- [2] S. Ito, *Pigment Cell Res.* **2003**, *16*, 230–236.
- [3] M. G. Peter, H. Foerster, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 757–759; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 753–757.
- [4] E. J. Land, C. A. Ramsden, P. A. Riley, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 300–308.
- [5] M. d'Ischia, A. Napolitano, A. Pezzella, E. J. Land, C. A. Ramsden, P. A. Riley, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2005**, *89*, 1–63.
- [6] S. Ito, J. Simon, *Pigm. Cell Res.* **2004**, *17*, 422–424.
- [7] P. Meredith, T. Sarna, *Pigm. Cell Res.* **2006**, *19*, 572–594.
- [8] S. P. Nighswander-Rempel, J. Riesz, J. Gilmore, P. Meredith, *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 194901.

- [9] S. P. Nighswander-Rempel, J. Riesz, J. Gilmore, P. Meredith, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 20629–20635.
- [10] J. B. Nofsinger, T. Ye, J. D. Simon, *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 2864–2866.
- [11] J. B. Nofsinger, J. D. Simon, *Photochem. Photobiol.* **2001**, *74*, 31–37.
- [12] S. P. Nighswander-Rempel, I. Mahadevan, H. R. Rubinsztein-Dunlop, P. Meredith, *Photochem. Photobiol.* **2007**, *83*, 1449–1454.
- [13] S. A. Centeno, J. Shamir, *J. Mol. Struct.* **2008**, *873*, 149–159.
- [14] S. P. Nighswander-Rempel, S. Olsen, I. B. Mahadevan, G. Netchev, B. C. Wilson, S. C. Smith, H. Rubinsztein-Dunlop, P. Meredith, *Photochem. Photobiol.* **2008**, *84*, 613–619.
- [15] J. Tomkinson, J. Riesz, P. Meredith, S. F. Parker, *Chem. Phys.* **2008**, *345*, 230–238.
- [16] S. Ito, K. Wakamatsu, *Pigm. Cell Res.* **2003**, *16*, 523–531.
- [17] A. Napolitano, M. R. Vincensi, P. Di Donato, G. Monfrecola, G. Prota, *J. Invest. Dermatol.* **2000**, *114*, 1141–1147.
- [18] G. Prota, *Pigm. Cell Res.* **2000**, *13*, 283–293.
- [19] J. E. McGinnness, *Science* **1972**, *177*, 896–897.
- [20] J. E. McGinnness, P. Corry, P. Proctor, *Science* **1974**, *183*, 853–855.
- [21] G. A. Swan, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1974**, *37*, 521–582.
- [22] J. Cheng, S. C. Moss, M. Eisner, *Pigm. Cell Res.* **1994**, *7*, 63–273.
- [23] J. Cheng, S. C. Moss, M. Eisner, *Pigm. Cell Res.* **1994**, *7*, 255–262.
- [24] G. W. Zajac, J. M. Gallas, J. Cheng, M. Eisner, S. C. Moss, A. E. Alvarado-Swaisgood, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* **1994**, *1199*, 271–278.
- [25] K. C. Littrell, J. M. Gallas, G. W. Zajac, P. Thiagarajan, *Photochem. Photobiol.* **2003**, *77*, 115–120.
- [26] C. M. R. Clancy, J. D. Simon, *Biochemistry* **2001**, *40*, 13353–13360.
- [27] Y. Liu, J. D. Simon, *Pigm. Cell Res.* **2003**, *16*, 606–618.
- [28] Y. Liu, J. D. Simon, *Pigm. Cell Res.* **2005**, *18*, 42–48.
- [29] B. B. Adhyaru, N. G. Akhmedov, A. R. Katritzky, C. R. Bowers, *Magn. Reson. Chem.* **2003**, *41*, 466–474.
- [30] G. S. Lorite, V. R. Coluci, M.-I. N. da Silva, S. N. Deziderio, C. F. O. Graeff, D. S. Galvao, M. A. Cotta, *J. Appl. Phys.* **2006**, *99*, 113511.
- [31] V. Capozzi, G. Perna, P. Carmone, A. Gallone, M. Lastella, E. Mezzenga, G. Quartucci, M. Ambrico, V. Augelli, P. F. Biagi, T. Ligonzo, A. Minafra, L. Schiavulli, M. Pallara, R. Cicero, *Thin Solid Films* **2006**, *511*–512, 362–366.
- [32] A. Pezzella, A. Napolitano, M. d'Ischia, G. Prota, R. Seraglia, P. Traldi, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1997**, *11*, 368–372.
- [33] S. Ghiani, S. Baroni, D. Burgio, G. Digilio, M. Fukuhara, P. Martino, K. Monda, C. Nervi, A. Kiyomine, S. Aime, *Magn. Reson. Chem.* **2008**, *46*, 471–479.
- [34] K. B. Stark, J. M. Gallas, G. W. Zajac, J. T. Golab, S. Gidanian, T. McIntire, P. J. Farmer, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 1970–1977.
- [35] E. Kaxiras, A. Tsolakidis, G. Zonios, S. Meng, *Phys. Rev. Lett.* **2006**, *97*, 218102.
- [36] S. Meng, E. Kaxiras, *Biophys. J.* **2007**, *94*, 2095–2105.
- [37] P. Meredith, B. J. Powell, J. Riesz, S. P. Nighswander-Rempel, M. R. Pederson, E. Moore, *Soft Matter* **2006**, *2*, 37–44.
- [38] J. B. Nofsinger, S. E. Forest, L. M. Eibest, K. A. Gold, J. D. Simon, *Pigm. Cell Res.* **2000**, *13*, 179–184.
- [39] L. Q. Hatcher, J. D. Simon, *Photochem. Photobiol.* **2008**, *84*, 608–612.
- [40] L. Panzella, A. Pezzella, A. Napolitano, M. d'Ischia, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1411–1414.
- [41] A. Pezzella, L. Panzella, A. Natangelo, M. Arzillo, A. Napolitano, M. d'Ischia, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9225–9230.
- [42] A. Pezzella, L. Panzella, O. Crescenzi, A. Napolitano, S. Navaratman, R. Edge, E. J. Land, V. Barone, M. d'Ischia, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15490–15498.

- [43] M. d'Ischia, O. Crescenzi, A. Pezzella, M. Arzillo, L. Panzella, A. Napolitano, V. Barone, *Photochem. Photobiol.* **2008**, *84*, 600–607.
- [44] A. Pezzella, D. Vogna, G. Prota, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1133–1140.
- [45] Y. V. Il'ichev, J. D. Simon, *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 7162–7171.
- [46] K. B. Stark, J. M. Gallas, G. W. Zajac, M. Eisner, J. T. Golab, *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 3061–3067.
- [47] K. B. Stark, J. M. Gallas, G. W. Zajac, M. Eisner, J. T. Golab, *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 11558–11562.
- [48] B. J. Powell, T. Baruah, N. Bernstein, K. Brake, R. H. McKenzie, P. Meredith, M. R. Pederson, *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 8608–8615.
- [49] A. L. Sobolewski, W. Domcke, *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 756–762.
- [50] J. Riesz, J. Gilmore, R. McKenzie, B. J. Powell, M. R. Pederson, P. Meredith, *Phys. Rev. E* **2007**, *76*, 021915.
- [51] P. Meredith, J. Riesz, *Photochem. Photobiol.* **2004**, *79*, 211–216.
- [52] S. E. Forest, J. D. Simon, *Photochem. Photobiol.* **1998**, *68*, 296–298.
- [53] M. L. Tran, B. J. Powell, P. Meredith, *Biophys. J.* **2005**, *90*, 743–752.
- [54] S. Olsen, J. Riesz, I. Mahadevan, A. Coutts, J. P. Bothma, B. J. Powell, R. H. McKenzie, S. C. Smith, P. Meredith, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6672–6673.
- [55] M. Gauden, A. Pezzella, L. Panzella, M. T. Neves-Petersen, E. Skovsen, S. B. Petersen, K. M. Mullen, A. Napolitano, M. d'Ischia, V. Sundstrom, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17038–17043.
- [56] M. M. Jastrzebska, S. Jussila, H. Isotalo, *J. Mater. Sci.* **1998**, *33*, 4023–4028.
- [57] M. M. Jastrzebska, A. Kocot, J. K. Vij, J. Zalewska-Rejdak, T. Witecki, *J. Mol. Struct.* **2002**, *606*, 205–210.
- [58] M. M. Jastrzebska, J. Isotalo, J. Paloheimo, H. Stubb, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **1995**, *5*, 577–586.
- [59] A. Pezzella, O. Crescenzi, A. Natangelo, L. Panzella, A. Napolitano, S. Navaratnam, R. Edge, E. J. Land, V. Barone, M. d'Ischia, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1595–1603.
- [60] M. Rózanowska, T. Sarna, E. J. Land, T. G. Truscott, *Free Radical Biol. Med.* **1999**, *26*, 518–525.
- [61] B. Szpoganicz, S. Gidanian, P. Kong, P. Farmer, *J. Inorg. Biochem.* **2002**, *89*, 45–53.
- [62] D. N. Hu, J. D. Simon, T. Sarna, *Photochem. Photobiol.* **2008**, *84*, 639–644.
- [63] M. Rozanowska, W. Korytowski, B. Rozanowski, C. Skumatz, M. Boulton, J. M. Burke, T. Sarna, *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* **2002**, *43*, 2088–2096.
- [64] T. Sarna, J. M. Burke, W. Korytowski, M. Rózanowska, C. M. Skumatz, A. Zareba, M. Zareba, *Exp. Eye Res.* **2003**, *76*, 89–98.
- [65] B. Rózanowski, J. Cuenco, S. Davies, F. A. Shamsi, A. Zadlo, P. Dayhaw-Barker, M. Rózanowska, T. Sarna, M. E. Boulton, *Photochem. Photobiol.* **2008**, *84*, 650–657.
- [66] L. Hong, J. D. Simon, *Photochem. Photobiol.* **2005**, *81*, 517–523.
- [67] M. Zareba, G. Szewczyk, T. Sarna, L. Hong, J. D. Simon, M. M. Henry, J. M. Burke, *Photochem. Photobiol.* **2006**, *82*, 1024–1029.
- [68] A. Zadlo, M. B. Rozanowska, J. M. Burke, T. Sarna, *Pigm. Cell Res.* **2007**, *20*, 52–60.
- [69] B.-L. L. Seagle, K. A. Rezaei, E. M. Gasyna, Y. Kobori, K. A. Rezaei, J. R. Norris, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11220–11221.
- [70] B.-L. L. Seagle, K. A. Rezaei, Y. Kobori, E. M. Gasyna, K. A. Rezaei, J. R. Norris, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 8978–8983.
- [71] B.-L. L. Seagle, E. M. Gasyna, W. F. Mieler, J. R. Norris, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 16644–16648.
- [72] M. Pasenkiewicz-Gierula, R. C. Sealy, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* **1986**, *884*, 510–516.
- [73] M. J. Nilges in *The Pigmentary System, Physiology and Pathophysiology*, (Hrsg.: J. J. Nordlund, R. E. Boissy, V. J. Hearing, R. A. King, J.-P. Ortonne), Oxford University Press, New York, **1998**, Kap. 32, S. 451–459.
- [74] A. Lydén, B. S. Larsson, N. G. Lindquist, *Acta Pharmacol. Toxicol.* **1984**, *55*, 133–138.
- [75] Y. Liu, L. Hong, V. R. Kempf, K. Wakamatsu, S. Ito, J. D. Simon, *Pigm. Cell Res.* **2004**, *17*, 262–269.
- [76] P. Meredith, S. Subianto, G. Will, *PCT Int. Appl.* **2005**, *22*.
- [77] P. Diaz, Y. Gimeno, P. Carro, S. Gonzalez, P. L. Schilardi, G. Benitez, R. C. Salvarezza, A. H. Creus, *Langmuir* **2005**, *21*, 5924–5930.
- [78] J. E. deAlbuquerque, C. Giacomantonio, A. G. White, P. Meredith, *Eur. Biophys. J.* **2006**, *35*, 190–195.
- [79] M. I. N. Da Silva, S. N. Deziderio, J. C. Gonzalez, C. F. O. Graeff, M. A. Cotta, *J. Appl. Phys.* **2004**, *96*, 5803–5807.
- [80] K. J. Lawrie, P. Meredith, R. P. McGahey, *Photochem. Photobiol.* **2008**, *84*, 632–638.
- [81] J. P. Bothma, J. de Boor, U. Divakar, P. E. Schwenn, P. Meredith, *Adv. Mater.* **2008**, DOI: 10.1002/adma.200703141.
- [82] A. Pezzella, A. Palma, A. Iadonisi, A. Napolitano, M. d'Ischia, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3883–3886.
- [83] H. Lee, S. M. Dellatore, W. M. Miller, P. B. Messersmith, *Science* **2007**, *318*, 426–430.
- [84] M. E. Cano, R. Castañeda-Priego, A. Gil-Villegas, M. A. Sosa, P. Schio, A. J. A. de Oliveira, F. Chen, O. Baffa, C. F. O. Graeff, *Photochem. Photobiol.* **2008**, *84*, 627–631.