

Synthetische molekulare Zweifüßler**

Emilio M. Pérez*

Dynamische kovalente Chemie · Makrocyclen ·
Molekulare Maschinen · Molekulare Motoren ·
Photochemie

Es gibt nur wenige Tierarten, die sich unter normalen Umständen auf zwei Beinen fortbewegen. Die Evolution scheint andere Formen der Fortbewegung auf der Erde begünstigt zu haben, sodass heute nur die Vögel und einige wenige Säugetiere – darunter der Mensch, die Kängurus und die Wallabys – ihre beiden Hinterbeine nutzen, um von einem Ort zu einem anderen zu gelangen. Diese Tatsache führte Platon angesichts seiner nachvollziehbaren Unkenntnis der australischen Tierwelt zur berühmt gewordenen Definition des Menschen als federlosem Zweifüßler.^[1]

Unter den Motorproteinen der Zelle dominiert dagegen die Fortbewegung auf zwei Beinen. Kinesine (Abbildung 1)^[2] und Dyneine nutzen ihre beiden „Füße“, um an Mikrotubuli „entlang zu marschieren“, gerade so wie Myosine an Aktinfilamenten.^[3] Einige der wichtigsten Gemeinsamkeiten dieser Motorproteine sind 1) Prozessivität: wenn einer der Füße von der Schiene abgelöst wird, um voranzuschreiten, bleibt der

andere Fuß mit der Schiene verbunden, sodass das Protein über viele Schritte hinweg angebunden bleibt (ca. 100 im Fall der meisten Kinesine); 2) Direktionalität: Kinesine bewegen sich im Regelfall auf die Plus-Enden von Mikrotubuli zu, wohingegen Dyneine zu den Minus-Enden hinwandern; 3) repetitive und progressive Wirkungsweise: sie vermögen wiederholt ähnliche mechanische Zyklen zu durchlaufen, ohne die in jedem Schritt ausgeführte physikalische Aktion rückgängig zu machen; 4) Funktionalität: die Bewegung der Proteine wird für biologisch relevante Aufgaben genutzt. Motorproteine transportieren eine Fracht – dies ist bei den Dyneinen und Kinesinen der Fall – oder stellen eine mechanische Kraftquelle dar, die etwa zur Kontraktion von Muskeln führt – dies ist bei den Myosinen der Fall.

Es nimmt nicht Wunder, dass Wissenschaftler von derartigen molekularen Maschinen fasziniert sind und versucht haben, künstliche Systeme zu schaffen, die ähnliche Merkmale aufzuweisen.^[4] Bis vor recht kurzer Zeit waren die einzigen erfolgreichen artifiziellen Systeme dieser Art solche, die mithilfe von unmittelbar aus der Natur entnommenen Bausteinen zusammengefügt wurden. Mehrere verblüffende Beispiele DNA-gestützter Läufer sind vorgestellt worden.^[5]

Leigh und Mitarbeiter waren nun erfolgreich beim Entwurf und bei der Synthese niedermolekularer Schienen-Läufer-Systeme.^[6] Um die Prozessivität von in der Natur auftretenden Motorproteinen zu erreichen und zugleich ein gewisses Maß an Kontrolle über die Anbindung und Ablösung der Füße zu erhalten, hat sich das Forscherteam einer Auswahl von Reaktionen aus der dynamischen kovalenten Chemie bedient.^[7] Dies war ein Kompromiss zwischen der Labilität und Feineinstellbarkeit schwacher nichtkovalerter Wechselwirkungen und der Stabilität kovalenter Bindungen. Dabei kamen Disulfid- (empfindlich gegen Basen und/oder Redoxchemie) und Hydrazonaustausch (empfindlich gegen Säuren) zum Tragen, um die Schreitbewegung zu realisieren. Der Aufbau der Schienen-Läufer-Systeme ist in Schema 1 dargestellt. Die Läufereinheit (rot) besteht aus Thiol- und Hydrazideinheiten, die durch Alkylabstandshalter separiert sind. Die Schieneneinheit ihrerseits weist vier Stützen auf: zwei Thioleinheiten (blau) für die Bildung von Disulfidbrücken und zwei Aldehydeinheiten (grün) für die Bildung von Hydrazonbindungen. Beim System A sind die beiden Hälften der Schiene durch eine starre Triazoleinheit verbunden.^[6a,b] Bei der Schiene des Systems B hingegen ermöglicht ein stilbenartiges Olefin eine Steuerung des Abstands zwischen den beiden mittleren Stützen der Schiene mittels E/Z-Photoiso-

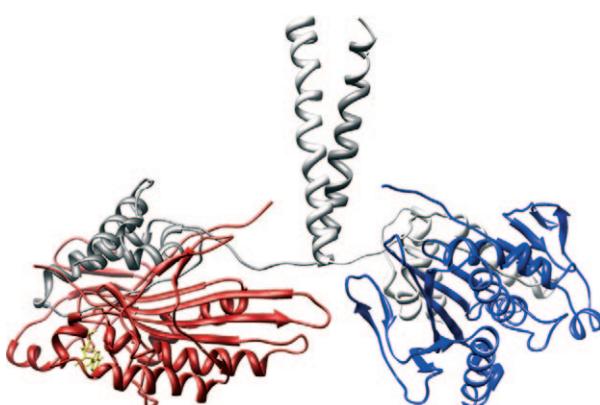
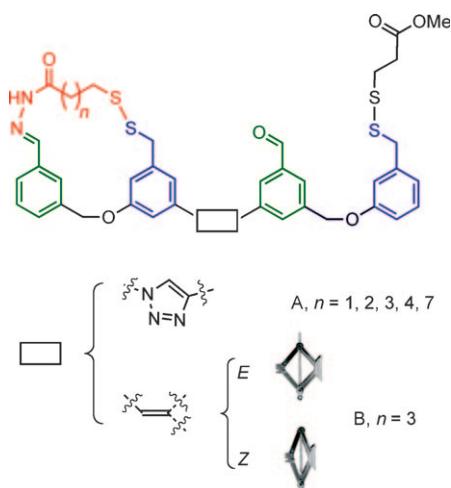


Abbildung 1. Kristallstruktur von Kinesin mit gebundenem Adenosindiphosphat (ADP, gelb).^[2] Zur leichteren Übersicht sind die Füße in unterschiedlichen Farben dargestellt (blau und rot). Der rote Fuß ist an ADP gebunden. Die die Verbindung zur Fracht vermittelnde „Hals“ der Frachtbodyndungsdomäne ist in Grau wiedergegeben.

[*] Dr. E. M. Pérez
IMDEA Nanociencia, Facultad de Ciencias Módulo C-IX 3^a planta
Avda. Fco. Tomás y Valiente, 7
Ciudad Universitaria de Cantoblanco, 28049, Madrid (Spanien)
E-Mail: emilio.perez@imdea.org
Homepage: <http://www.nanociencia.imdea.org>

[**] Der Autor dankt dem spanischen MICINN für ein Ramón-y-Cajal-Stipendium, das vom European Social Fund cofinanziert wird.



Schema 1. Chemische Struktur der Schienen-Läufer-Systeme.

merisierung. Dies ist in Schema 1 und Abbildung 2 durch den Wagenheber symbolisiert.^[6c] Methyl-3-mercaptopropanoat (schwarz) schließlich dient als Bezugspunkt, um die Bewegungen der Läufereinheit verfolgen zu können.

Das Schienen-Läufer-System A kann durch Veränderung des pH-Werts oder durch den Zusatz von Trifluoresigsäure (TFA) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in Gang gesetzt werden. Unter sauren Reaktionsbedingungen kommt es zum Hydrazonaustausch (Kreise in Abbildung 2), und der Hydrazidfuß des Läufers erkundet beide Aldehydstützen, bis sich das thermodynamische Gleichgewicht einstellt. Von großer Bedeutung ist der Umstand, dass unter diesen Bedingungen die Disulfidbindungen (Fünfecke in Abbildung 2) stabil sind; dies verhindert ein Ablösen des Läufers von der Schiene. Durch den Zusatz von DBU wird der Hydrazonfuß in seiner Position arretiert; zugleich wird die Disulfidbindung labil. Der abwechselnde Einsatz von Säure und Base führt zu einer Nettoversetzung der Läufereinheit nach rechts (Abbildung 2), da der Läufer bei der Synthese die beiden links liegenden Stützen besetzt hatte.^[6a]

Durch Variation der Länge des Abstandshalters im System A gelangte man zu dem Befund, dass für $n=1$ und 2 die

Läufereinheit nicht wirklich voranschreiten kann, da ihre Schrittweite zu gering ist, um die beiden inneren Stützen zu verbinden. Für $n=3$, 4 und 7 ermöglicht der Säure-Base-Schalter die Vorwärtsbewegung des Systems, bis das Minimum der Energieverteilung erreicht ist. Für $n=3$ und 4 gibt die Ausführung des Disulfidaustauschs unter kinetisch kontrollierter Redoxstimulation ein Mittel an die Hand, die Bewegungsrichtung hinreichend so zu beeinflussen, dass sich der Läufer gerichtet weiterbewegt, wobei sich beim Übergang von $n=3$ zu $n=4$ die Richtung umkehrt. Für $n=7$ war kein Richtungssinn feststellbar.^[6b]

Die Schiene von System B enthält eine Stilbeneinheit, die es ermöglicht, die Ringspannung zu erhöhen oder zu vermindern, wenn die Läufereinheit die beiden inneren Stützen verbrückt. Vor der ersten Disulfidaustauschreaktion bringt eine $E \rightarrow Z$ -Photoisomerisierung die beiden mittigen Stützen näher zueinander. Dies hat zur Folge, dass die Läufereinheit vorzugsweise die zentrale Position einnimmt, um einen weniger stark gespannten Makrocyclus zu bilden (siehe Abbildung 2B).^[8] Wenn die Läufereinheit an ihrem Platz ist, wird die Doppelbindung wieder in die E -Konfiguration überführt, was die Ringspannung erhöht und die Verdrängung der Läufereinheit nach rechts begünstigt, wenn die Hydrazonbindung geschwächt wird. Das Nettoergebnis ist, dass die Wahrscheinlichkeit für den Läufer nach rechts zu schreiten ungefähr 50 % höher ist.^[6c]

Die von Leigh und Mitarbeitern vorgestellten molekularen Funktionseinheiten sind die ersten Beispiele niedermolekularer synthetischer „Zweifüßler“.^[9] Bislang hat das Forscherteam Systeme erzeugt, die drei der vier Hauptmerkmale natürlich vorkommender schreitender Motorproteine erkennen lassen. Das am weitesten entwickelte Läufersystem (B in Abbildung 2) nutzt vier unterschiedliche Stimuli, um wiederholt Schritte in Vorzugsrichtung entlang der Schiene auszuführen, ohne dass es zur vollständigen Ablösung kommt (das heißt, das Systems zeigt die Eigenschaften der Prozesstivität, der Direktionalität und der Möglichkeit der Wiederholung). Prinzipiell sollten sich derartige Systeme auch über polymere „Schienen“ hinwegbewegen können. Die Synthese solcher Polymerschienen und die Ausarbeitung von Systemen, die ihre Bewegungsfähigkeit zum Frachtransport nutzen,

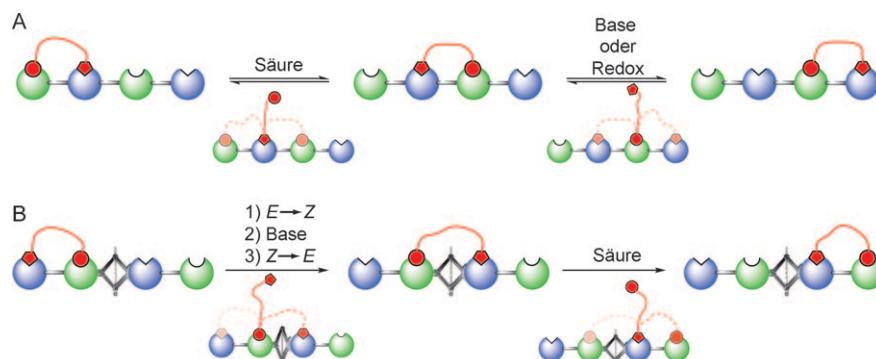


Abbildung 2. Funktionsweise der Schienen-Läufer-Systeme A und B. Der Farocode entspricht dem in Schema 1; die Fünfecke stellen die Disulfid-Thiol-Füße und -Stützen dar, die Kreise die Hydrazid-Hydrazon-Füße und -Stützen. Der Abstandshalter ist aus Gründen der besseren Übersicht nicht dargestellt. Unter den Pfeilen sind die Zwischenstufen gezeigt.

zen – also die noch fehlende Eigenschaft der Funktionalität haben – sind zwei der wesentlichen Herausforderungen, die sich auf diesem Forschungsgebiet gegenwärtig stellen.

Eingegangen am 5. November 2010
Online veröffentlicht am 4. März 2011

-
- [1] Tatsächlich tat Platon dies nur indirekt – zumindest in der schriftlichen Überlieferung: „Ich meine nämlich, wir sollten gleich die Landgänger eingeteilt haben in zweifüßige und vierfüßige, und da wir dann die menschliche Gattung nur allein noch mit dem Federvieh zusammen die zweibeinige Herde bildend gefunden hätten, diese dann zerschneiden in einen nackten und einen gefiedererzeugenden Teil.“ Platon, *Politikos* (nach der Übersetzung von F. E. D. Schleiermacher in *Platon, sämtliche Werke*, Band 3 (Hrsg.: U. Wolf), rororo, 2004).
- [2] F. Kozielski, S. Sack, A. Marx, M. Thormahlen, E. Schonbrunn, V. Biou, A. Thompson, E. M. Mandelkow, E. Mandelkow, *Cell* **1997**, 91, 985.
- [3] M. Schliwa, *Molecular Motors*, Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
- [4] Eine umfassende Übersicht über synthetische molekulare Maschinen findet sich in E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 72; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 72.
- [5] a) T. Omabegho, R. Sha, N. C. Seeman, *Science* **2009**, 324, 67; b) H. Gu, J. Chao, S.-J. Xiao, N. C. Seeman, *Nature* **2010**, 465, 202; c) K. Lund, A. J. Manzo, N. Dabby, N. Michelotti, A. Johnson-Buck, J. Nangreave, S. Taylor, R. Pei, M. N. Stojanovic, N. G. Walter, E. Winfree, H. Yan, *Nature* **2010**, 465, 206.
- [6] a) M. von Delius, E. M. Geertsema, D. A. Leigh, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 96; b) M. von Delius, E. M. Geertsema, D. A. Leigh, D.-T. D. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 16134; c) M. J. Barrell, A. G. Campaña, M. von Delius, E. M. Geertsema, D. A. Leigh, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 285.
- [7] P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, J.-L. Wietor, K. R. West, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3652.
- [8] Eine detaillierte Untersuchung über das Öffnen und Schließen dieser Makrocyclen bietet: M. von Delius, E. M. Geertsema, D. A. Leigh, A. M. Z. Slawin, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4617.
- [9] Ausgewählte Beispiele nichtlinearer synthetischer molekulärer Motoren in: a) R. Eelkema, M. M. Pollard, J. Vicario, N. Katsonis, B. S. Ramon, C. W. M. Bastiaansen, D. J. Broer, B. L. Feringa, *Nature* **2006**, 440, 163; b) S. P. Fletcher, F. Dumur, M. M. Pollard, B. L. Feringa, *Science* **2005**, 310, 80; c) V. Balzani, M. Clemente-Leon, A. Credi, B. Ferrer, M. Venturi, A. H. Flood, J. F. Stoddart, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, 103, 1178.