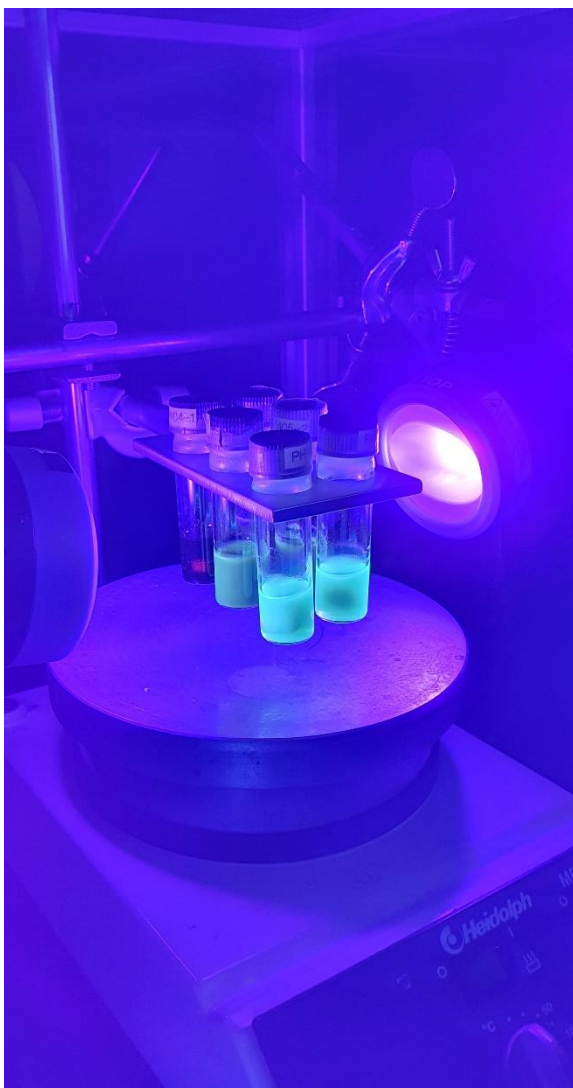


August 2022

Leibniz-WissenschaftsCampus ComBioCat: Enzym und Metall kombiniert für künftige Katalysatoren

Als Biokatalysatoren bewältigen Enzyme den Stoffwechsel aller Lebewesen. Sie tun dies äußerst präzise, denn schon eine einzige falsch umgesetzte Substanz könnte fatale Folgen für den Organismus haben. Diese selektive Vorgehensweise von Enzymen und ganz allgemein von Proteinen nutzen Nachwuchsforscher vom Leibniz-WissenschaftsCampus ComBioCat, um Katalysatoren der Zukunft zu entwickeln: sogenannte künstliche Metalloenzyme. Kombinationen aus Bio- und chemischen Katalysatoren sollen künftig komplexe Moleküle z.B. für die Pharmazie zielsicher und zuverlässig designen.



Das Beste aus zwei Welten

Am Leibniz-Institut für Katalyse in Rostock, LIKAT, ist Doktorand Paul Hünemörder im Rahmen des WissenschaftsCampus ComBioCat gerade dabei, einen Kupfer-Katalysator mit einem Enzym bzw. Protein zu verknüpfen. Der neue Katalysator soll gewissermaßen „das Beste aus zwei Welten“ vereinen, erläutert er. „Chemische Katalysatoren arbeiten schnell und erzeugen hohe Ausbeuten, leider dabei auch unerwünschte Nebenprodukte.“ Das passiert Biomolekülen nicht, weil sie „höchst selektiv vorgehen“.

Die Entwicklung von Metalloenzymen ist ein neues Forschungsfeld der Chemie. Am LIKAT laufen die Arbeiten in der Forschungsgruppe von Esteban Mejía, Doktorvater von Paul Hünemörder. „Die Kunst besteht darin, auf der molekularen Ebene Anschlussstellen zu finden, an denen sich Protein und Metall verknüpfen lassen“, erläutert Esteban Mejía. Industriell sind noch keine künstlichen Metalloenzyme im Einsatz. Es scheiterte nach den Worten von Mejía und Hünemörder bisher auch daran, dass die Proteine dazu modifiziert, d.h. gentechnisch verändert werden müssen.“ Damit seien sie zu teuer, um sie breit zu nutzen.

Abb. 1: Der Kupfer-Katalysator, der chemische Teil des künftigen Metalloenzym, wird getestet, und zwar in einer Lösung zyklischer Alkene. Die Reaktion startet unter UV-Licht. (Foto: LIKAT/Hünemörder)

Enzym aus der Natur

Auf der chemischen Seite entschied sich Paul Hünemörder für Kupfer als reaktives Zentrum. Die Suche nach einem geeigneten Enzym oblag Biochemikern der Universität Greifswald. Ihre Wahl fiel auf ein Protein namens *Lactococcus Multidrug Resistance Regulator*, kurz: LmrR. Als Protein bewirkt es in Milchsäurebakterien Antibiotikaresistenzen. Sein Vorteil: Es lässt sich so verwenden, wie es in der Natur vorkommt, und braucht nicht gentechnisch verändert zu werden.

Proteine erlangen ihre Wirkung vor allem durch ihre komplexe Faltung, ihre Protein-Struktur. Bei LmrR entsteht dadurch eine flache Tasche, „eine Art Schlitz“, wie Paul Hünemörder sagt. Das brachte ihn auf die Idee, den synthetischen Teil des Katalysators mit jeweils einem Kupfer-Atom im Zentrum wie eine Münze in diesen Schlitz zu versenken und auf diese Weise mit dem Protein zu verbinden.

Korsett für das Kupfer-Atom

Voraussetzung ist eine Art Korsett für das Kupfer-Atom, ein Katalysator-Gerüst, in der Fachsprache Ligand. Die Suche nach einer geeigneten Substanz gestaltete sich nach Paul Hünemörders Worten recht schwierig. Einzig Terpyridin eignete sich, ein sogenannter *Pincer*-Ligand, der so heißt, weil er dank seiner Form den Katalysator gewissermaßen in die Zange (engl.: *Pincer*) nimmt.

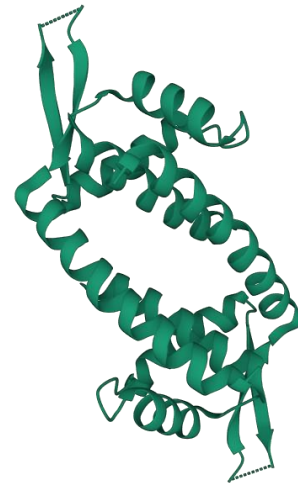
„Das Wichtigste aber ist, dass dieser Ligand dem Kupfer-System eine sehr flache Struktur verleiht“, sagt Paul Hünemörder. „Womit der Katalysator perfekt in den ‚Schlitz‘ des Enzyms passt.“ Nach ersten Tests scheint das auch zu funktionieren. Das Metalloenzym, das in diesem Falle strenggenommen ein „Metalloprotein“ ist, soll künftig sogenannte zyklische Alkene zu Vor- und Zwischenprodukten für Pharmazeutika umwandeln. Welchen Vorteil bringt es dort?

Bild und Spiegelbild

Zyklische Alkene existieren von der Struktur her oftmals linkshändig und rechtshändig, vorstellbar wie Bild und Spiegelbild. In der Natur sorgen die Enzyme mit ihrer hochpräzisen katalytischen Wirkung, dass nur eine, und zwar die „echte“, Variante entsteht. Bei einer chemischen Synthese hingegen können beide Varianten erzeugt werden. Chemisch sind sie völlig identisch, doch in ihrer physiologischen Wirkung unterscheiden sie sich mitunter dramatisch.

Das Schmerzmittel Contergan verursachte in den 50er Jahren schwere Missbildungen an ungeborenen Kindern, weil es im Organismus der Schwangeren die Bildung einer spiegelbildlichen Molekülvariante bewirkte. Industriell müssen also solche Endprodukte bisweilen aufwändig getrennt werden, damit die gewünschte Molekül-Variante zum Einsatz kommt.

Abb. 2: Kristallstruktur des Proteins LmrR. Die taschenartige Öffnung befindet sich in der Mitte. Grafik: DOI: 10.1038/emboj.2008.263



Genau dies würde durch die Verwendung eines künstlichen Metalloenzym entfallen. Ziel der Arbeiten in Rostock und Greifswald ist es, dass die selektive Arbeitsweise des Proteins LmrR einzig die gewünschte Form an Zwischenprodukten hervorbringt. Chemiker bezeichnen diese Reaktion deshalb als asymmetrisch.

Mechanismusforschung

Das Kupfer-Zentrum im Katalysator erledigt seine Arbeit inzwischen „schnell und verlässlich“, wie Paul Hünemörder mit seiner studentischen Forschungsgruppe im Labor nachweisen konnte. Nun heißt es zu beweisen, dass auch der Protein-Teil des neuen Katalysators funktioniert, d.h. die „Händigkeit“ der Ausgangsstoffe erkennt und nur die „richtige“ Variante reagieren lässt. Mit einem Ergebnis rechnet Paul Hünemörder im Herbst.

Die Forscher sind überzeugt davon, dass künstliche Metalloenzyme künftig der Chemieindustrie einen entscheidenden Vorteil verschaffen werden. Und auch theoretisch sind die Arbeiten ein Gewinn. In Analysen zum Reaktionsmechanismus identifizierten die jungen Chemiker eine Zwischenstufe, die sich als essentiell für den chemischen Prozess erwies, aber in der Fachliteratur bisher keine Rolle spielte. Die Erkenntnisse können helfen, das Reaktionsprinzip auf andere Substanzklassen zu übertragen.

Ansprechpartner:

Paul Hünemörder

E-Mail: Paul.Huenemoerder@catalysis.de

Telefon: +49(381)1281-416



Paul Hünemörder (Foto: LIKAT/Maslack)