

- 3318–3319; X. Zhang, H. Kumobayashi, H. Takaya, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1179–1182; T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675–2676; c) C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7627–7629; C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8952–8965; d) K. Wan, M. E. Davis, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2461–2468; M. Kitamura, Y. Hsiao, M. Ohta, M. Tsukamoto, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 297–310; T. Ohta, T. Miyake, N. Seido, H. Kumobayashi, H. Takaya, *ibid.* **1995**, *60*, 357–363, zit. Lit.
- [2] S. Itsuno, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 469–470; E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553; M. Nakagawa, T. Kawate, T. Kakikawa, H. Yamada, T. Matsui, T. Hino, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1739–1748; G. J. Quallich, J. F. Blake, T. M. Woodall, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8516–8525; P. Delair, C. Einhorn, J. L. Luche, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 165–172; Übersichtsartikel: S. Wallbaum, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1475–1504; L. Deloux, M. Srebnik, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 763–784.
- [3] a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925–7926; b) Y. Hong, Y. Gao, X. Nie, C. M. Zepp, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5551–5554; c) Y.-J. Shi, D. Cai, U.-H. Dolling, A. W. Douglas, D. M. Tschaen, T. R. Verhoeven, *ibid.* **1994**, *35*, 6409–6412.
- [4] Zu stöchiometrischen Reduktionen mit chiralen Metallborhydriden siehe: "Reductions with Chiral Boron Reagents": M. Midland in *Asymmetric Synthesis, Vol. 2, Part A* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1983**, S. 45; K. Soai, H. Oyamada, T. Yamanoi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 413–414; H. Okawa, T. Katsuki, M. Nakamura, N. Kumagai, Y. Shuin, T. Shinmyozu, S. Kida, *ibid.* **1989**, 139–140; S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Shimizu, K. Ito, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1859–1863.
- [5] Cobalt-Semicorrin-Katalysatoren ergaben hohe Enantiomerenüberschüsse bei asymmetrischen 1,4-Reduktionen von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen mit Natriumborhydrid: U. Leutenegger, A. Madin, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 61–62; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 60–61.
- [6] a) T. Mukaiyama, T. Yamada, T. Nagata, K. Imagawa, *Chem. Lett.* **1993**, 327–330; b) *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *220*, 283–287; c) *Chem. Lett.* **1994**, 1259–1262; d) *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1455–1465.
- [7] S.-K. Chung, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1014–1016.
- [8] Die Synthese von β -Oxoaldiminen wurde in [6d] beschrieben. Zur Komplexbildung aus Cobalt(II)-chlorid und Ligand siehe K. Kato, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1990**, 1917–1920.
- [9] Die Ketone **5**, **6** und **7** wurden nach Literaturvorschriften hergestellt. **5**, **6** und **7**: R. Bergmann, R. Gericke, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 492–504; **10**: J. G. Garcia, J. D. Enas, F. R. Fronczeck, H. F. VanBrocklin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8299–8301. Die Ketone **8**, **9** und **11** wurden von Tokyo Kasei Kogyo bezogen.
- [10] H. L. Holland, T. S. Manoharan, F. Schweizer, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 335–338.
- [11] R. Wiedmann, J.-P. Guetté, M. H. Normant, *C. R. Acad. Sci. Ser. C* **1969**, *268*, 2225–2227.
- [12] (R,R)- und (S,S)-Diphenylethylendiamin wurden von Aldrich bezogen; für Details der Synthese siehe S. Pikul, E. J. Corey, *Org. Synth.* **1992**, *71*, 22–29; H. Sasaki, R. Irie, T. Hamada, K. Suzuki, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11827–11838.

Barium-Subnitriden $\text{NaBa}_3\text{N}^{[2]}$ und $\text{Na}_5\text{Ba}_3\text{N}^{[3]}$ liegen Oktaederketten $[\text{N}(\text{Ba}_6)_{1/2}]$ wie in $\text{Cs}_3\text{O}^{[4]}$ vor; in den Kristallstrukturen der isotypen Reihe $\text{Ba}_{21}\text{M}_2\text{O}_5$ ($\text{M} = \text{In}, \text{Tl}, \text{Si}, \text{Ge}$)^[5, 6] wurden $[\text{O}_5\text{Ba}_{18}]$ -Cluster aus fünf über vier gemeinsame Flächen verknüpften $[\text{O}\text{Ba}_6]$ -Oktaedern beobachtet. In den genannten Verbindungen sind die Cluster, vergleichbar z.B. mit den $[\text{O}_3\text{Cs}_{11}]$ -Einheiten in $\text{Cs}_3\text{O}^{[7]}$, durch weitere Metallatome (Na bzw. M und Ba) separiert.

Die Synthese von metallisch glänzenden, spröden, äußerst luftempfindlichen Kristallen von $\text{Ba}_{17}\text{Al}_3\text{O}_7$, **1** gelingt durch Reduktion von Al_2O_3 in Barium-reichen Schmelzen. In der Kristallstruktur (tetragonal, Raumgruppe $P4_2/nmc^{[8]}$) liegen zwei kristallographisch unterschiedliche Al- und drei O-Positionen vor. Die Al1-Atome sind tetraedrisch von Oxid-Ionen umgeben. Je zwei Tetraeder sind über eine gemeinsame Ecke (O_3) zu Dialuminat-Ionen $[\text{Al}_2\text{O}_7]^{8-}$ verknüpft (Abb. 1 a). Die

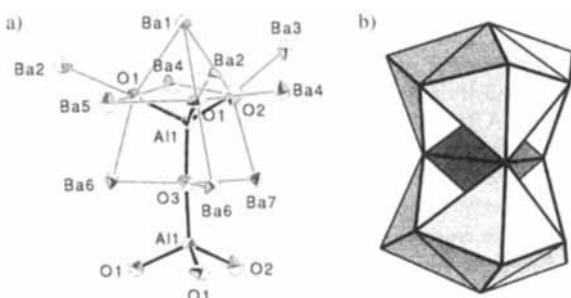


Abb. 1. Der $[\text{O}_3(\text{Al}\text{Ba}_{17})]$ -Cluster mit internem Dialuminat-Ion $[\text{Al}_2\text{O}_7]^{8-}$. a) ORTEP-, b) Polyederdarstellung.

endständigen Sauerstoffatome dieses Anions (O1 und O2) sind jeweils Zentren verzerrter Oktaeder aus dem Al1-Atom und fünf Ba-Atomen. Drei dieser $[\text{O}(\text{Al}\text{Ba}_5)]$ -Oktaeder sind jeweils über drei gemeinsame Flächen so miteinander verbunden, daß die Kante Al1-Ba1 allen drei Oktaedern gemeinsam angehört und ein Teilverband $[\text{O}_3(\text{Al}\text{Ba}_{10})]$ resultiert. Die Oktaederverknüpfung entspricht damit topologisch der der $[\text{OCs}_6]$ -Oktaeder in den Cs-Suboxiden (z.B. $\text{Cs}_{11}\text{O}_3^{[9]}$). Das Brückensauerstoffatom des Dialuminat-Ions ist trigonal-bipyramidal von drei Barium- (Ba6 und Ba7) und zwei Al1-Atomen koordiniert. Zwei Cluster $[\text{O}_3(\text{Al}\text{Ba}_{10})]$ (in Abb. 1 b hell dargestellt) sind über gemeinsame Kanten der trigonalen Bipyramide $[\text{O}(\text{Al}_2\text{Ba}_3)]$ um O3 (dunkel) so verknüpft, daß Gesamtcluster mit der Summenformel $[\text{O}_7(\text{Al}_2\text{Ba}_{17})]$ entstehen. In der Elementarzelle sind diese Subaluminat-Cluster vollständig voneinander separiert. Im Bereich zwischen den Clustern sind die Al2-Atome positioniert, die eine verzerrt tetragonal-antiprismatische Koordination durch umgebende Ba-Atome erreichen (Abb. 2). Cluster und Koordinationspolyeder um Al2 sind eckenverknüpft und bilden senkrecht [001] verlaufende Schichten (Abb. 3).

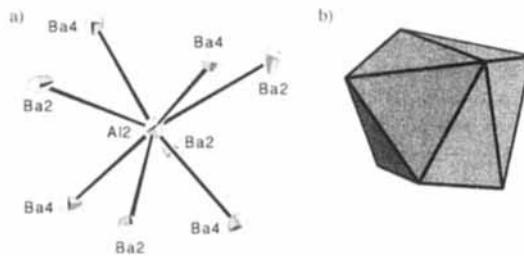


Abb. 2. Das Koordinationspolyeder der Al2-Atome in der Kristallstruktur von $\text{Ba}_{17}\text{Al}_3\text{O}_7$. a) ORTEP-, b) Polyederdarstellung.

Das „Submetallat“ $\text{Ba}_{17}\text{Al}_3\text{O}_7$: die erste Verbindung einer neuen Klasse**

Caroline Röhr* und Rita George

Neuere Untersuchungen an metallreichen ternären Oxiden und Nitriden haben gezeigt, daß diese auch mit Barium als elektropositivem Bindungspartner Strukturmerkmale haben können, die bei Rb/Cs-Suboxiden auftreten. Es handelt sich um Einheiten aus flächenverknüpften sauerstoffzentrierten Oktaedern in metallischer Matrix^[1]. In den ternären Natrium-

[*] Dr. C. Röhr, R. George
Eduard-Zintl-Institut der Technischen Hochschule, Anorganische Chemie II
Hochschulstraße 10, D-64289 Darmstadt
Telefax: Int. +6151/166029
E-mail: caroline@iisirius.ac.chemie.th-darmstadt.de

[**] Herrn Prof. R. Kniep und Frau Dr. habil. B. Eisenmann danken wir für die großzügige Unterstützung und für viele Anregungen und Diskussionen. Diese Arbeit wurde von der Dr.-Otto-Röhm-Gedächtnis-Stiftung finanziell unterstützt.

Die Al-O-Abstände im Dialuminat-Ion sind mit 190.1 bis 195.8 pm deutlich größer als der bei den Aluminaten gefundene mittlere Wert von 176 pm, was aufgrund der Flächenverknüpfung der $[O(AlBa_5)]$ -Oktaeder nicht überrascht: Wie bei den topologisch korrespondierenden Rb/Cs-Suboxiden sind auch in $Ba_{17}Al_3O_7$ **1** die Sauerstoffatome aus den Oktaederzentren und entgegen der gemeinsamen Oktaederflächen ausgelenkt; in guter Übereinstimmung mit den Befunden in den binären Suboxiden resultieren damit in diesem Fall längere Al-O-Bindungen und stark differierende O-Ba-Distanzen (siehe unten). Entsprechend ist der Al-O-Abstand in der Brücke – entgegen den Verhältnissen bei den Si-O-Bindungen der Disilicate – kürzer als die terminalen Al-O-Bindungen. Die Winkel O-Al1-O weichen bis zu 5° vom idealen Tetraederwinkel ab, wobei die Winkel zum Brückensauerstoffatom (111.9° bzw. 114.5°) größer und die zwischen den terminalen Sauerstoffatomen kleiner (105.4° bzw. 107.2°) sind als der ideale Tetraederwinkel. Die lineare Koordination von O^{2-} durch Al^{3+} (für O3) ist unter anderem auch in der Kristallstruktur von $BaAl_2O_4$ ^[10] zu finden.

Die O-Ba-Abstände der terminalen Sauerstoffatome der $[Al_2O_7]$ -Gruppe variieren von 252.2 (zu „äußerem“ Atomen Ba2/Ba3) bis 299.1 pm und schwanken damit – entsprechend der Verschiebung von O^{2-} aus den Oktaederzentren – um den Wert in echten Salzen (z.B. BaO: 275 pm). Ähnlich kurze O-Ba-Abstände sind von den Suboxiden $Ba_{21}M_2O_5$ ^[6] bekannt. Die O-Ba-Abstände der verbrückenden O3-Atome, die die Zentren trigonaler Bipyramiden $[O(Al_2Ba_3)]$ bilden, liegen mit 265.3 und 273.9 pm in derselben Größenordnung. Die Ba-Ba-Abstände innerhalb der Cluster betragen 372.1–444.7 pm und liegen damit im Bereich der Abstände in Salzen (z.B. BaO: 389 pm). Die Distanzen zwischen den Clustern sind dagegen (bis auf Ba1-Ba4 mit 406.6 pm) größer als 443.7 pm und damit in einem für Metalle typischen Bereich (Ba-Ba im Metall: 436 pm; metallischer Radius: 224 pm^[11]). Dies gilt entsprechend auch für die Ba-Al2-Distanzen, die mit 347.7–381.5 pm (bei CN 8 für Al gegen Ba) mit den Atomabständen in den intermetallischen Phasen Ba_4Al_5 ^[12] und Ba_3Al_5 ^[13] (352–370 pm) vergleichbar sind.

In $Ba_{17}Al_3O_7$ **1** liegt das erste bislang beschriebene Dialuminat-Ion vor. Allerdings sind die Al-O-Abstände – als Folge der Flächenverknüpfung der $[O(AlBa_5)]$ -Oktaeder – deutlich länger als in vergleichbaren elektrovalenten^[4] Aluminaten, so daß eine Beschreibung als $[Al_2O_7]^{8-}$ als Grenzformulierung anzusehen ist.

Wie in den Suboxiden die Oxid-Ionen, so bilden in **1** diese Dialuminat-Ionen die Zentren von Clustern (hier $[O_7(Al_2Ba_{17})]$), so daß die Verbindung in Analogie zu den Suboxiden als „Subaluminat“ bezeichnet werden kann. Die Vergleichbarkeit zeigt sich in den Bindungslängen und Koordinationszahlen: Innerhalb der Cluster finden sich typisch ionische Verhältnisse und zwischen den Clustern typisch metallische. Die direkte strukturelle Analogie zu den für die Suboxide charakteristischen Clustern aus sauerstoffzentrierten flächenverknüpften Oktaedern erfordert allerdings den Einbezug der Al-Zentren des komplexen Anions in die Oktaeder, so daß von Hetero-Clustern gesprochen werden kann. Die Bezüge von $Ba_{17}Al_3O_7$ **1** zu den Suboxiden reichen dann jedoch so weit, daß Teilelemente des Clusters $[O_7(Al_2Ba_{17})]$ topologisch mit dem Cluster $[O_3Cs_{11}]$ in den Cs-Suboxiden identisch sind.

Die Möglichkeit des Einbaus von „metallischem“ M (M = Element 13 bzw. 14) in die Bereiche zwischen die Subcluster in

[*] Als elektrovalent bezeichnet man Verbindungen dann, wenn die Valenzelektronen aufgrund gängiger Vorstellungen eindeutig zu bestimmten Atomen zugeordnet werden können.

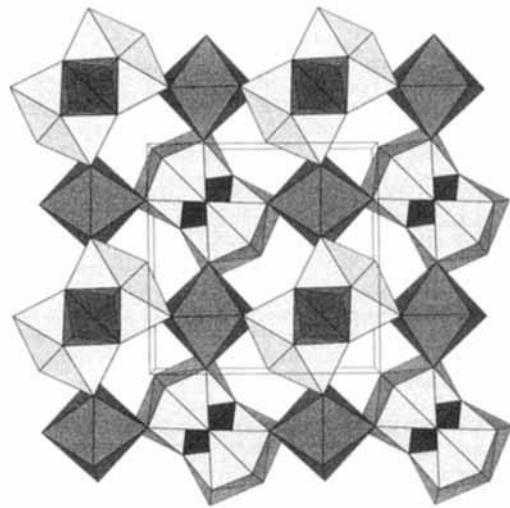


Abb. 3. Aufsicht entlang [001] auf die Schicht aus eckenverknüpften $[O_7(Al_2Ba_{17})]$ -Clustern und verzerrten quadratischen Antiprismen $[Al_2Ba_8]$ ($z = 0$ bis $\frac{1}{2}$) in $Ba_{17}Al_3O_7$.

metallreichen Oxiden ist bereits von der Reihe der isotypen Verbindungen $Ba_{21}M_2O_5$ (M = In, Tl, Si, Ge)^[6] bekannt. Wie in dieser Reihe so zeigt sich der metallische Zustand von M auch in **1** an den für Metalle charakteristischen Abständen und Koordinationszahlen.

$Ba_{17}Al_3O_7$ **1** ist somit die erste Verbindung, die nebeneinander kationisches (innerhalb der Cluster) und metallisches Aluminium (zwischen den Clustern) enthält. In Analogie zu den Suboxiden kann die Verbindung als der erste Vertreter der neuen Verbindungsklasse der Submetallate aufgefaßt werden.

Experimentelles

$Ba_{17}Al_3O_7$, **1** entsteht bei der Reduktion von getrockneten Pulvern von Al_2O_3 (Merck, p.A.) und ZnO (Merck, p.A.) mit elementarem Barium (Degussa, 99.5%) bei $Ba:ZnO:Al_2O_3$ -Verhältnissen von 15:1:1. Die Proben wurden in getrockneten Korundtiegeln unter Argon als Schutzgas auf 1020 K erhitzt, 5 h getempert und mit einer Geschwindigkeit von 150 K h^{-1} wieder abgekühlt. **1** kristallisiert in einer Bariummatrix neben $Ba_2Zn_2O_5$ ($Ba_2Si_2O_5$ -Typ^[6]) und $BaZn$ in Form spröder, xenomorpher Kristalle von metallischem Glanz, die sich an feuchter Luft in wenigen Sekunden zersetzen. Ob dem ZnO in der Synthese eine Mineralisatorwirkung zukommt, ist bislang nicht geklärt, es läßt sich aber durch andere Übergangsmetalloxide wie NiO ersetzen. Die Synthese von phasenreinem **1** ist bisher nicht gelungen. Die EDX-Analyse des Meßkristalls bestätigt im Rahmen der Fehler der Methode die aus röntgenographischen Untersuchungen ermittelte Zusammensetzung (Ergebnisse für den Meßkristall (in Gew.-%, theoretische Werte in Klammern): Ba 84.7 (85.0), Al 15.3 (15.0)). Zur Kristallstrukturbestimmung wurden ausgewählte Kristalle unter Na-getrocknetem Paraffinöl in Röntgenkapillaren eingeschlossen.

Eingegangen am 20. April, veränderte Fassung am 26. Juni 1995 [Z 7910]

Stichworte: Aluminate · Bariumverbindungen · Subnitride · Suboxide

- [1] A. Simon, *Struct. Bonding* **1979**, *36*, 81.
- [2] P. E. Rauch, A. Simon, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1505; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1519.
- [3] G. J. Snyder, A. Simon, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1996–1999.
- [4] K. R. Tsai, P. M. Harris, E. N. Lassetre, *J. Phys. Chem.* **1956**, *60*, 345–347.
- [5] C. Röhr in *3. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kristallographie, Darmstadt Suppl. Issue Nr. 9*, Z. Krist., S. 24, März **1995**.
- [6] C. Röhr, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, im Druck.
- [7] A. Simon, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1976**, *422*, 208–218.
- [8] a) Kristallstrukturdaten für $Ba_{17}Al_3O_7$, **1** bei $T = 275\text{ K}$: tetragonal, Raumgruppe $P4_2/nmc$ (Nr. 138), $a = 1480.8(9)$, $c = 1886.2(14)$ pm, $V = 4136(6)\text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $\rho_{\text{rh.}} = 4.06\text{ g cm}^{-3}$; Diffraktometer: Siemens P4 (Mo $K\alpha$ -Strahlung, Graphitmonochromator); $\mu\text{Mo}_K\alpha = 15.95\text{ mm}^{-1}$; $2\theta_{\text{max}} = 55^\circ$; 4520 gemessene Reflexe; 2467 unabhängige Reflexe; Lorentz-, Polarisations- und empirische

- Absorptionskorrektur [8b]; Strukturlösung mit Direkten Methoden [8c]; Least-Squares-Verfeinerung (alle Atomic anisotrop) mit SHELXL-93 [8d]; 76 freie Parameter; GoF = 1.16, R -Werte ($I \geq 2\sigma(I)$): $R1 = 0.044$, $wR2 = 0.098$; Restelektronendichte: $1.5/-1.6 \text{ e} \times 10^{-6} \text{ pm}^{-3}$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter der Hinterlegungsnummer CSD-401792 angefordert werden. b) N. Walker, D. Stuart, Programm DIFABS, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1983**, *39*, 158–166; c) G. Sheldrick, Programm SHELXS-86, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, 467; d) G. Sheldrick, Programm SHELXL-93, *J. Appl. Crystallogr.* **1993**.
- [9] A. Simon, E. Westerbeck, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1977**, *428*, 187–198.
- [10] W. Hökner, H. K. Müller-Buschbaum, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1979**, *451*, 40–44.
- [11] W. B. Pearson, *The Crystal Chemistry and Physics of Metals and Alloys*, Wiley Interscience, New York, **1972**.
- [12] M. L. Fornasini, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1975**, *31*, 2551–2553.
- [13] M. L. Fornasini, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1975**, *44*, 1355–1357.

Rationales Design neuer Rezeptor-Ligand-Kombinationen**

Peter J. Belshaw, Joseph G. Schoepfer, Karen-Qianye Liu, Kim L. Morrison und Stuart L. Schreiber*

Die Signalübertragung in Zellen erfolgt hauptsächlich durch zwei Mechanismen: Bei dem einen spielen allosterische Effekte eine Rolle, bei dem anderen räumliche Nähe^[1]. Die Rolle ligand-induzierter allosterischer Änderungen in Proteinen hat über viele Jahre große Beachtung gefunden und zur Synthese einer großen Zahl von Molekülen geführt, die für die Signalübertragung notwendige allosterische Änderungen entweder fördern oder hemmen. Kürzlich konnten zellbiologische Untersuchungen die Rolle der regulierten Proteindimerisierung oder -oligomerisierung als Mittel des Informationstransfers aufklären. Durch diesen Vorgang kann eine enge Nachbarschaft von Enzym und Substrat oder von Rezeptor und Ligand begünstigt werden, was die molekulare Wechselwirkung, die zur Signalübertragung führt, erleichtert. Die Dimerisierung von Rezeptoren für Wachstumsfaktoren^[2], die Oligomerisierung von Antigenrezeptoren^[3] und die Dimerisierung von Transkriptionsfaktoren^[4] sind Beispiele für diesen Prozeß. Das zunehmende Verständnis eröffnete den Chemikern neue Möglichkeiten zur Synthese von Molekülen, die zwei Bindungsregionen für Proteine haben und dadurch Proteinassoziationen induzieren können. Derartige chemische Dimerisierungsauslöser (CIDs) können viele zelluläre Prozesse einschließlich solcher mit biologischer und medizinischer Bedeutung aktivieren. Vor kurzem haben wir eine Methode zur Steuerung der Proteinassoziation in Zellen mittels Induktion beschrieben^[5, 6]. Dieses Ergebnis wurde durch die Expression heterozygoter Proteine in Säugetierzellen erreicht, die aus einer Dimerisierungsdomäne und dem interessierenden Protein oder der interessierenden Proteindomäne

[*] Prof. S. L. Schreiber, P. J. Belshaw, Dr. J. G. Schoepfer, K.-Q. Liu, K. L. Morrison

Howard Hughes Medical Institute, Department of Chemistry
Harvard University
Cambridge, MA 02138 (USA)
Telefax: Int. + 617/495-0751
E-mail: belshaw@slsiris.harvard.edu

[**] Diese Arbeit wurde vom National Institute of General Medical Sciences gefördert (GM-52067). Wir danken der NSERC für ein Postdocstipendium für P. J. B. und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, der Roche Research Foundation und der Ciba-Geigy-Jubiläums-Stiftung für die Unterstützung von J. G. S.

bestehen. Behandelt man die Zellen mit einem synthetischen, in die Zelle eindringenden Dimerisierungsauslöser, der an die Dimerisierungsdomäne bindet, wird die Selbstassoziation ausgelöst und ein Signal übertragen (Abb. 1).

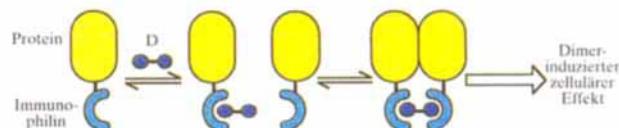


Abb. 1. Regulierte intrazelluläre Dimerisierung mit synthetischen Liganden, die durch die Zellmembran passieren können (D = Kupplungsreagens).

Von den vielen denkbaren Rezeptor-Ligand-Systemen wurden für diese Arbeit die Immunophilin FKBP12 und Cyclophilin A (CyP) sowie deren Liganden FK506 bzw. Cyclosporin A (CsA) ausgewählt. Die Liganden können durch die Zellmembran diffundieren und synthetisch in rationaler Weise so modifiziert werden, daß sie ihre intrinsischen immunsuppressiven und toxischen Eigenschaften verlieren. Dies erfordert eine Modifizierung der Calcineurin-, nicht aber der Immunophilin-Bindungsdomäne der natürlich vorkommenden CIDs. FKBP12 und CyP binden ihre Liganden mit hoher Affinität ($K_d = 0.5$ bzw. 5 nM), sind monomer, zeigen bei der Expression in Zellen keine erkennbare Wirkung, und ihre geringe Größe (12 bzw. 18 kDa) erleichtert das Einschleusen ihrer cDNA in Expressionsvektoren. Ein Nachteil ist allerdings, daß die natürlichen Immunophiline in vielen Zellen in hohen Konzentrationen exprimiert werden. Damit besteht die Gefahr, daß sich viele „falsche“ Rezeptor-Ligand-Komplexe bilden, was die Fähigkeit der CIDs herabsetzt, an mit dem Immunophilin vereinigte Proteine zu binden (Abb. 2a). Der daraus resultierende Verlust an Spezifität ist besonders in ganzen Organismen abträglich, in denen möglicherweise nur wenige Zellen die Immunophilin-Protein-Hybride exprimieren, weil damit die Pufferwirkung der natürlichen Immunophiline verstärkt wird.

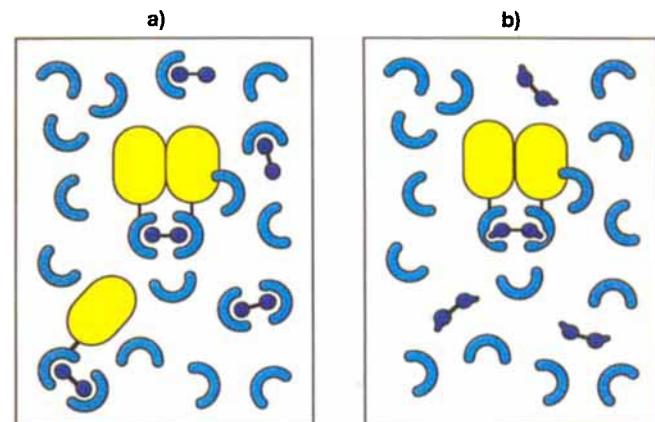


Abb. 2. Verbesserte Rezeptor-Ligand-Paare für die regulierte intrazelluläre Proteinassoziation mit synthetischen Liganden. a) Mögliche Proteinassoziationen in Zellen, die Wildtyp-Immunophiline als Dimerisierungsdomänen exprimieren. b) Proteinassoziationen, die vorausgesagt werden, wenn synthetisch modifizierte CIDs und Immunophiline mit dazu passenden Mutationen verwendet werden.

Um dieses Problem zu lösen, nahmen wir uns die Herstellung neuer Rezeptor-Ligand-Paare vor, die aufgrund gezielter Veränderungen in den Bindungsregionen einen hohen Grad an Spezifität versprachen. Das Design der Immunophilinliganden sah den Einbau von Substituenten vor, die aus sterischen Gründen mit Aminosäureseitenketten im Immunophilinrezeptor zusammenstoßen würden, so daß ihre Wechselwirkung mit endogenen