

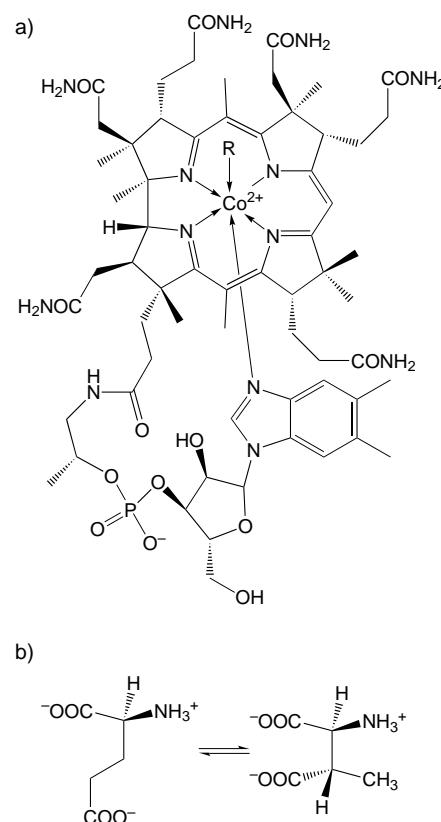
## Radikalpendelmechanismus in einem Protein: Kontrolle des Alkylradiikaltransfers durch Ribose-Pseudorotation in der Coenzym-B<sub>12</sub>- abhängigen Glutamatmutase\*\*

Karl Gruber,\* Rikka Reitzer und Christoph Kratky

Enzymatische Reaktionen mit organischen Radikalen als Zwischenprodukten sind relativ selten und treten insbesondere dann auf, wenn alternative (heterolytische) Reaktionswege zu hohe Aktivierungsenergien erfordern würden. Dies ist beispielsweise bei Reaktionen an nichtaktivierten Kohlenstoffatomen der Fall.<sup>[1]</sup> Aufgrund ihrer hohen und unspezifischen Reaktivität muss das Protein mit radikalischen Zwischenprodukten sorgsam umgehen, um Nebenreaktionen zu unterdrücken, die zur Inaktivierung oder Zerstörung des Enzyms, zur Bildung unerwünschter Nebenprodukte oder zur Freisetzung zelltoxischer Radikale führen könnten. Sobald ein hochreaktives radikalisches Intermediat gebildet ist, besteht die vordringliche Aufgabe des Enzyms weniger in der Beschleunigung nachfolgender Reaktionsschritte als vielmehr in deren Steuerung in die Richtung des gewünschten Produkts. Dies bildet den Kern des von Rétey vorgeschlagenen Konzepts der „negativen Katalyse“.<sup>[2]</sup>

Es ist seit vielen Jahren bekannt, dass im katalytischen Cyclus Coenzym-B<sub>12</sub>-abhängiger Enzyme<sup>[3]</sup> (Schema 1a) ein 5'-Desoxyadenosylradikal (Ado) die zentrale Rolle spielt, welches durch die substratinduzierte Co-C-Bindungshomolyse des Cofaktors gebildet wird.<sup>[4]</sup> Diese Enzymklasse ist daher ein besonders gutes Beispiel für die Nutzung eines organischen Radikals im Verlauf einer enzymkatalysierten Reaktion.

Das durch Co-C-Bindungshomolyse gebildete Ado-Radikal abstrahiert im nächsten Reaktionsschritt ein Wasserstoffatom vom Substrat. Während die Wasserstoffabstraktion in einigen Fällen (z. B. in Ribonucleotid-Reduktasen)<sup>[5]</sup> über die intermediäre Bildung eines proteingebundenen Thiyiradikals erfolgt, wird für die Mehrheit der Coenzym-B<sub>12</sub>-abhängigen Enzyme eine direkte Wechselwirkung zwischen dem Ado-Radikal und dem Substrat angenommen. Diese ersten Reaktionsschritte sind in allen Coenzym-B<sub>12</sub>-abhängigen Enzymen zumindest konzeptionell ähnlich. Große Unterschiede bestehen allerdings in der nachfolgenden Umwandlung des Sub-



Schema 1. a) Strukturformeln einiger Vitamin-B<sub>12</sub>-Derivate: 5'-Desoxyadenosylcobalamin (Coenzym B<sub>12</sub>, R = 5'-Desoxyadenosyl-), Methylcobalamin (R = CH<sub>3</sub><sup>-</sup>), Cyanocobalamin (Vitamin B<sub>12</sub>, R = CN<sup>-</sup>) und Cob(II)alamin (B<sub>12r</sub>, R = e<sup>-</sup>). Die Strukturformeln geben die Konstitution des Cofaktors in Lösung wieder. Durch die Bindung an die Glutamatmutase wird die Dimethylbenzimidazol-Base durch den Imidazolring einer Histidinseitenkette des Proteins ersetzt. b) Die durch das Enzym Glutamatmutase katalysierte Reaktion.

stratradikals zum Produktradikal, obwohl sich auch hier mechanistische Ähnlichkeiten abzeichnen.<sup>[6]</sup>

Eine bislang ungelöste Frage betrifft die Kopplung der Co-C-Bindungshomolyse mit der Bindung des Substrats an das Enzym. Für die Methylmalonyl-CoA-Mutase<sup>[7, 8]</sup> wurde eine kristallographisch nachgewiesene substratinduzierte Konformationsänderung des Proteins dafür verantwortlich gemacht. Von gleicher Wichtigkeit für den Katalysemechanismus ist der „sichere“ Transfer des hochreaktiven C<sub>5</sub>-Methylenradikals vom Cobaltzentrum zum Substrat (Schema 2). Ergebnisse von Struktur<sup>[7, 9, 10]</sup> und EPR-Untersuchungen<sup>[11–13]</sup> zeigen, dass der Reaktionspartner für dieses Radikal 6–8 Å vom Cobaltatom entfernt ist, wobei man aus kinetischen Daten weiß, dass das Ado-Radikal während der Reaktion nur als extrem kurzelbiges Intermediat auftritt.<sup>[14, 15]</sup>

Die Coenzym-B<sub>12</sub>-abhängige Glutamatmutase katalysiert die reversible Umwandlung von (S)-Glutamat in (2S,3S)-3-Methylaspartat (Schema 1b). Vor kurzem wurde die dreidimensionale Struktur des Enzyms aus *Clostridium cochlearium* in unserem Arbeitskreis bestimmt, wobei die kristallographischen Untersuchungen zunächst mit inaktivem Enzym, rekonstituiert mit Cyanocobalamin (Vitamin B<sub>12</sub>) sowie Methylcobalamin (Schema 1a), durchgeführt wurden.<sup>[9]</sup> Im Folgenden berichten wir nun über die Aufklärung der Kristall-

[\*] Dr. K. Gruber, Dr. R. Reitzer, Dr. C. Kratky

Institut für Chemie

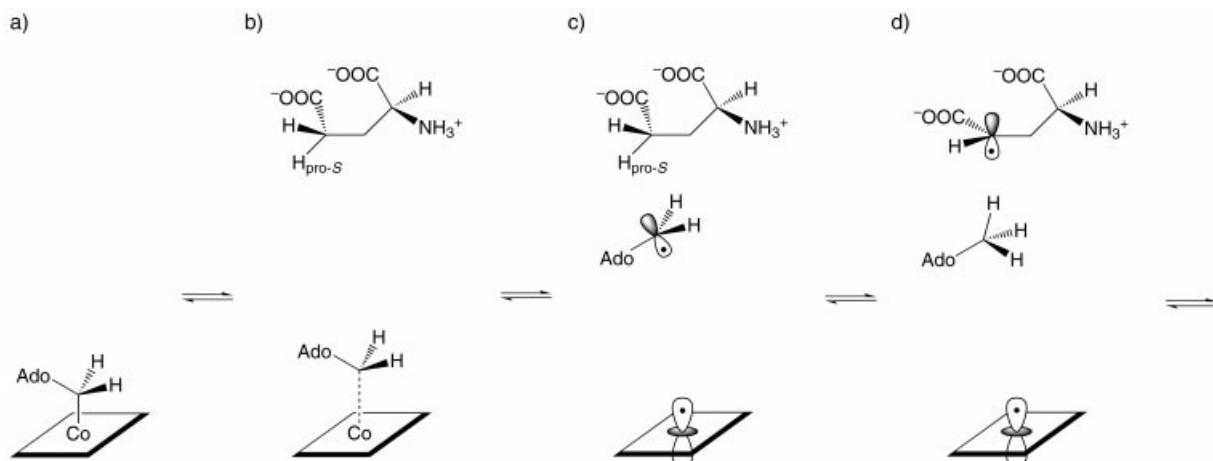
Universität Graz

Heinrichstraße 28, 8010 Graz (Österreich)

Fax: (+43) 316-380-9850

E-mail: karl.gruber@uni-graz.at

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (APART-Stipendium 614), vom Österreichischen Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF-Projekt 11599) und von der Europäischen Kommission (TMR-Projekt ERB 4061 PL 95-0307) unterstützt. Die kristallographischen Messungen wurden an der EMBL-Beamline BW7B am DESY, Hamburg, durchgeführt. Wir danken den Betreuern dieser Beamline für ihre Unterstützung sowie Ingrid Dreveny, Günter Gartler, Gerwald Jogl und Oliver Sauer für ihre Mithilfe bei der Datensammlung. Ausgangspunkt dieses Projekts war eine Zusammenarbeit mit Prof. Wolfgang Buckel, Marburg, der uns Klone zur Herstellung der Glutamatmutase-Proteine zur Verfügung stellte.



Schema 2. Schematische Darstellung der ersten Schritte der von Glutamatmutase katalysierten Reaktionssequenz: a) der  $B_{12}$ -Cofaktor ohne Substrat; b) die Substratbindung induziert durch sterische Spannung die Homolyse der Co-C-Bindung des Cofaktors; c) nach der Homolyse wird das 5'-Ende des Ado-Radikals zum Substrat transportiert; d) die Abstraktion eines Wasserstoffatoms vom Substrat durch das Ado-Radikal führt zur Bildung eines 4-Glutamylradikals und eines proteinassoziierten 5'-Desoxyadenosinmoleküls.

struktur von aktiver Glutamatmutase mit 5'-Desoxyadenosylcobalamin ( $Coenzym B_{12}$ , Schema 1a) als Cofaktor und in Anwesenheit des Substrates Glutamat.

Das im vorliegenden Zusammenhang bedeutsamste Merkmal dieser Struktur besteht in einer ausgedehnten Elektronendichte oberhalb der „oberen“  $\beta$ -Seite des Corrinrings, welche eindeutig der Ado-Gruppe zugeordnet werden kann (Abbildung 1a). Um diese Dichte im Bereich der Ribose zufrieden stellend zu modellieren, muss allerdings eine Überlagerung zweier Spezies angenommen werden: In Spezies A liegt die Riboseeinheit in einer  $C_2$ -endo-, in Spezies B in einer  $C_3$ -endo-Konformation vor. Darüber hinaus sind die beiden Konformere geringfügig gegeneinander verschoben und weisen einen um ca.  $25^\circ$  unterschiedlichen Torsionswinkel um die glycosidische Bindung auf. Daraus ergibt sich ein Abstand zwischen den 5'-Kohlenstoffatomen der beiden Konforme von 1.7 Å. In dem von uns zunächst untersuchten Kristall beträgt das Verhältnis der Besetzungs faktoren der Konformationen A und B ca. 40:60, wir haben aber seither in weiteren Kristallen unterschiedliche relative Besetzungen feststellen können. Obwohl das Enzym aus Glutamatpuffer kristallisiert wurde, weist die experimentelle Dichte eindeutig darauf hin, dass ein Großteil des Glutamats in Methylaspartat umgewandelt wurde (Abbildung 1b).

Der Abstand zwischen dem 5'-Kohlenstoffatom und dem Cobaltatom des Cofaktors unterscheidet sich bei den beiden Konformeren stark (3.1–3.2 Å für A und ungefähr 4.5 Å für B). Während das  $C_5$ -Atom des Konformers A direkt über dem Metallzent-

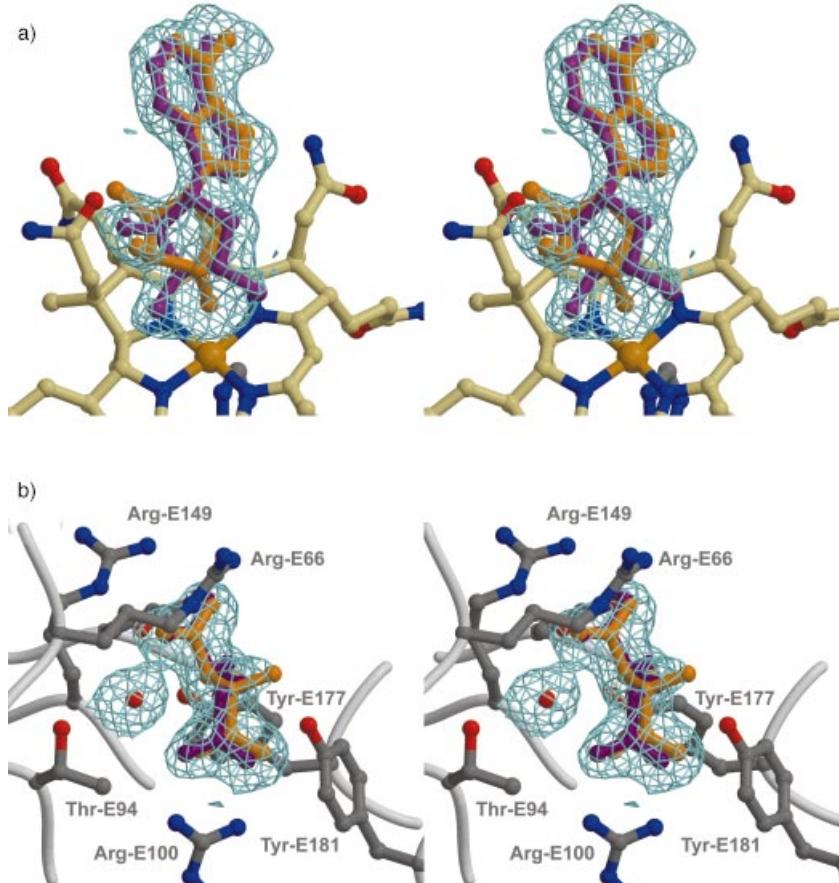


Abbildung 1. a) Experimentelle Differenzelektronendichte für den Ado-Liganden. Das verfeinerte Modell für das Konformer A ist orangefarben dargestellt, das des Konformers B violettfarben. Der  $B$ -Wert für den Ado-Liganden ähnelt mit  $12 \text{ \AA}^2$  dem Wert von  $8 \text{ \AA}^2$ , welcher als Mittelwert für Atome in der näheren Umgebung (innerhalb von 6 Å) erhalten wurde. Die größten Positionsänderungen zwischen den beiden Konformeren ergeben sich für die Atome  $O_2$  (1.7 Å),  $O_3$  (2.9 Å),  $C_3$  (1.3 Å) und  $C_5$  (1.7 Å). Die Positionen der restlichen Atome der Ado-Gruppe unterscheiden sich jeweils um weniger als 0.6 Å. b) Experimentelle Differenzelektronendichte in der Substratbindungsstelle. Das verfeinerte Modell für Glutamat ist violett dargestellt, das für Methylaspartat orange. Die verfeinerten relativen Besetzungs zahlen betragen 30% für Glutamat und 70% für Methylaspartat bei einem mittleren  $B$ -Wert von  $7 \text{ \AA}^2$ . Die Elektronendichten ( $F_o - F_c$ ,  $3\sigma$ ) in a) und b) wurden nach dem ersten Verfeinerungscyclus (ohne Hinzunahme des Ado-Liganden und des Substrates) berechnet. Die Abbildungen 1 und 2 wurden mit Hilfe der Programme Molscript<sup>[23]</sup> und Raster3D<sup>[24]</sup> erstellt.

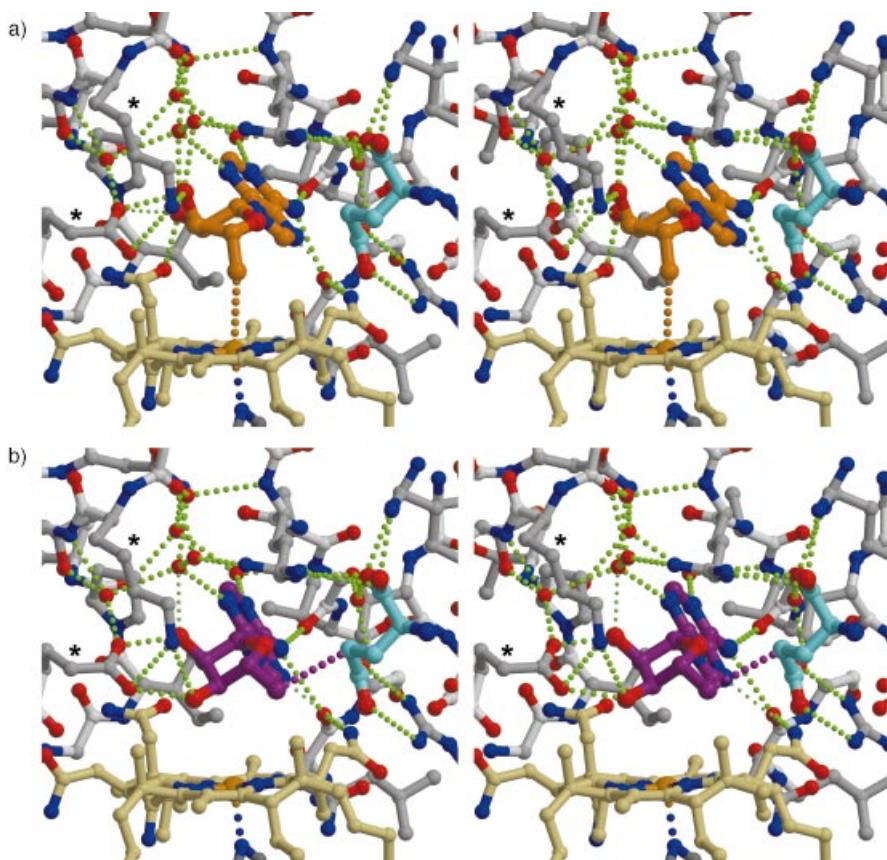


Abbildung 2. Stereobilder der Cofaktor- und Substratbindungsstelle und der jeweiligen Wechselwirkungen der Konformere A (a) und B (b) des Ado-Liganden. Farbkodierung für die Kohlenstoffatome: Hauptkette des Proteins: weiß; Seitenketten: hellgrau; Ado-Gruppe: orange bzw. violett; Corrinring: gelb; Substrat (Glutamat): hellblau. Stickstoff- und Sauerstoffatome sind blau bzw. rot dargestellt. Wasserstoffbrücken sind durch kleine grüne Kugeln wiedergegeben, die Wechselwirkungen zwischen dem C<sub>5</sub>-Atom der Ribose und dem Cofaktor (a) sowie dem Substrat (b) durch orangefarbene bzw. violette. Die Aminosäurereste Glu330 und Lys326 sind durch Sterne markiert.

rum liegt (Abbildung 2a), ist jenes von B in Richtung der Substratbindungsstelle verschoben (Abbildung 2b). Dabei nähert es sich bis auf den van-der-Waals-Abstand an das Substrat an. Das Konformer B ist somit in einer idealen Position für den Austausch eines Wasserstoffatoms mit dem Substrat.

Die Wechselwirkung der Ado-Gruppe mit dem Protein ist in beiden Konformeren sehr ähnlich und umfasst Wasserstoffbrücken vom Adenin zu Hauptketten-Carbonylatomen, zur c-Acetamidseitenkette des Cofaktors und zu zwei Wasserstoffmolekülen (Abbildung 2). Des Weiteren bilden die Ribose-Hydroxygruppen Wasserstoffbrücken zu den Seitenketten der Aminosäuren Glu330 und Lys326 sowie zu einem Wasserstoffmolekül. Diese Wasserstoffbrückennetze der beiden Konformere unterscheiden sich geringfügig voneinander (Abbildung 2).

Es gibt mehrere Möglichkeiten, wie der kristallographische Befund zweier Ado-Spezies interpretiert werden könnte. Am Nächsten liegt die Annahme, dass es sich bei den beiden Spezies um Zwischenprodukte entlang des von der Glutamatmutase katalysierten Reaktionsweges handelt. Wenn diese Interpretation stimmt, wäre Spezies A ein aktiviertes Cofaktormolekül mit einer enorm gespannten (3.2 Å langen) Co-C-Bindung (Schema 2b) und Spezies B ein 5'-Desoxy-

adenosin, das aus dem Ado-Radikal durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms vom Substrat gebildet wurde (Schema 2c).<sup>[16]</sup>

Unabhängig von den Details der Interpretation deuten die beiden beobachteten Spezies auf einen Mechanismus hin, der einen sicheren und dennoch energetisch unaufwändigen Transport des C<sub>5</sub>-Kohlenstoffradikalatoms vom Cobaltzentrum zum Substrat ermöglicht: Die Pseudorotation des Riboseringes zwischen den beiden Konformationen minimaler Energie (C<sub>2</sub>-endo und C<sub>3</sub>-endo) ist dafür bekannt, dass sie eine extrem niedrige Barriere aufweist.<sup>[17]</sup> Gleichzeitig schränkt sie die Trajektorie des C<sub>5</sub>-Atoms jedoch stark ein und gibt klar definierte Endpunkte vor, da Position und Orientierung des Riboseringes durch Wasserstoffbrücken zu den Seitenketten von Glu330 und Lys326 fixiert sind (Abbildung 2). Wir meinen, dass dieser Befund ein perfektes Beispiel für das Konzept der „negativen Katalyse“ ist, wonach Enzyme die Beweglichkeit hochenergetischer Zwischenprodukte in engen Grenzen halten müssen, um desaktivierende Nebenreaktionen zu verhindern.<sup>[2]</sup>

Der hier vorgeschlagene Radikalpendelmechanismus liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit auch in der Coenzym-B<sub>12</sub>-abhängigen Methylmalonyl-

CoA-Mutase vor, für die das Konzept der negativen Katalyse<sup>[2]</sup> ursprünglich formuliert wurde. Sowohl die Struktur des aktiven Zentrums dieses Enzyms (einschließlich des konservierten Glutamats) als auch die relative Anordnung von Cofaktor und Substrat<sup>[7, 18]</sup> ähneln sehr den Verhältnissen in Glutamatmutase. Zukünftige Untersuchungen werden zeigen, welche anderen Coenzym-B<sub>12</sub>-abhängigen Enzyme das Radikaltransferproblem auf ähnliche Weise gelöst haben.<sup>[19]</sup>

### Experimentelles

Rekombinante Glutamatmutase aus *Clostridium cochlearium* wurde überexprimiert, mit 5'-Desoxyadenosylcobalamin im Überschuss rekonstituiert und gereinigt.<sup>[9]</sup> Mit Hilfe der Sitting-drop-Methode erhielten wir Kristalle mit Abmessungen von bis zu 0.2 × 0.2 × 0.05 mm. In den Kristallisationsansätzen wurden jeweils 4 µL Proteinlösung (3.5 mg mL<sup>-1</sup>) Glutamatmutase, 0.5 mg mL<sup>-1</sup> Coenzym B<sub>12</sub>, 2 mM CdCl<sub>2</sub> mit 4 µL Reservoirlösung (6% (w/v) PEG-4000 in 0.1M Na-(S)-Glutamat-Lösung, pH 4.5) vermischt und gegen die Reservoirlösung äquilibriert. Alle Reinigungs- und Kristallisationsritte wurden unter Rotlicht durchgeführt, um den photolytischen Abbau des Cofaktors zu verhindern. Diese Vorsichtsmaßnahme wurde erst gelockert, nachdem die Kristalle eingefroren waren.

Die Streudaten wurden an einem schockgefrorenen Kristall (nach vorheriger Zugabe von 30% Glycerin als Gefrierschutzmittel) an der EMBL-Beamline BW7B ( $\lambda = 0.8439 \text{ \AA}$ ) am DESY in Hamburg gemessen. Die Datenreduktion erfolgte mit den Programmen DENZO und SCALE-

PACK.<sup>[20]</sup> Als Startmodell wurden die Koordinaten der mit Cyanocobalamin rekonstituierten Glutamatmutase (PDB-Code 1CCW)<sup>[9]</sup> nach vorhergehender Entfernung der Lösungsmittel-, Cofaktor- und Substratome gewählt. Nach einer Rigid-body-Verfeinerung wurde eine stark ausgeprägte Differenzelektronendichte für den Cofaktor (inklusive dem Ado-Liganden) sowie für das Substrat erhalten. Das nach Modellierung von Cofaktor und Substrat vervollständigte Modell wurde mit dem Programm SHELXL-97<sup>[21]</sup> weiter verfeinert.<sup>[9]</sup> Details der Strukturaufklärung sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Koordinaten wurden in der Protein Data Bank unter dem Eintrag 1I9C hinterlegt.

Tabelle 1. Kristallstrukturdaten.

Raumgruppe	$P_{2_1}$
Zellkonstanten	$a = 64.3 \text{ \AA}$ $b = 113.1 \text{ \AA}$ $c = 108.4 \text{ \AA}$ $\beta = 96.0^\circ$
$T$	$-170^\circ\text{C}$
Auflösung	$30 - 1.9 \text{ \AA}$
Zahl gemessener Reflexe <sup>[a]</sup>	555 148 (30 037)
Zahl unabhängiger Reflexe <sup>[a]</sup>	121 680 (81 02)
Anteil der von den theoretisch möglichen Reflexen erhaltenen <sup>[a]</sup>	99.9 % (100 %)
mittlerer $I/\sigma_I$ -Wert <sup>[a]</sup>	18.4 (5.0)
$R_{\text{sym}}^{[a]}$	0.073 (0.281)
Anteil der Reflexe mit $I > 2\sigma_I$ <sup>[a]</sup>	92.1 % (91.4 %)
Zahl der Proteinatome	9738
Zahl der Lösungsmittelmoleküle ( $\text{H}_2\text{O}$ )	1258
Zahl der $B_{12}$ -Cofaktor- und Substratome	294
$R_{\text{cryst}}^{[b]}$	0.168 (0.157)
$R_{\text{free}}^{[b,c]}$	0.221 (0.201)
mittlere $B$ -Werte:	
Protein	$12 \text{ \AA}^2$
Lösungsmittel	$24 \text{ \AA}^2$
$B_{12}$ -Cofaktor, Substrat	$9 \text{ \AA}^2$

[a] Der Wert in Klammern bezieht sich auf die Schale mit der höchsten Auflösung (1.94–1.90 Å). [b] Der Wert in Klammern bezieht sich auf Reflexe mit  $I > 2\sigma_I$ . [c] Berechnet für 5 % zufällig ausgewählte Reflexe.<sup>[22]</sup>

Eingegangen am 25. Januar,  
veränderte Fassung am 22. Juni 2001 [Z16510]

- [1] J. Stubbe, W. A. van der Donk, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 705–762.
- [2] J. Rétey, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 373–379; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 355–361.
- [3] *Vitamin  $B_{12}$  and  $B_{12}$ -Proteins* (Hrsg.: B. Kräutler, D. Arigoni, B. T. Golding), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [4] J. Halpern, *Science* **1985**, *227*, 869–875.
- [5] S. Licht, G. J. Gerfen, J. Stubbe, *Science* **1996**, *271*, 477–481.
- [6] B. T. Golding, R. J. Anderson, S. Ashwell, C. H. Edwards, I. Garnett, F. Kroll, W. Buckel in *Vitamin  $B_{12}$  and  $B_{12}$ -Proteins* (Hrsg.: B. Kräutler, D. Arigoni, B. T. Golding), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 201–216.
- [7] F. Mancia, N. H. Keep, A. Nakagawa, P. F. Leadlay, S. McSweeney, B. Rasmussen, P. Bosecke, O. Diat, P. R. Evans, *Structure* **1996**, *4*, 339–350.
- [8] F. Mancia, P. R. Evans, *Structure* **1998**, *6*, 711–720.
- [9] R. Reitzer, K. Gruber, G. Jogl, U. G. Wagner, H. Bothe, W. Buckel, C. Kratky, *Structure* **1999**, *7*, 891–902.
- [10] N. Shibata, J. Masuda, T. Tobimatsu, T. Toraya, K. Suto, Y. Morimoto, N. Yasuoka, *Structure* **1999**, *7*, 997–1008.
- [11] H. Bothe, D. J. Darley, S. P. J. Albracht, G. J. Gerfen, B. T. Golding, W. Buckel, *Biochemistry* **1998**, *37*, 4105–4113.
- [12] G. J. Gerfen in *Chemistry and Biochemistry of  $B_{12}$*  (Hrsg.: R. Banerjee), Wiley, New York, **1999**, S. 165–195.
- [13] G. J. Gerfen, S. Licht, J. P. Willem, B. M. Hoffman, J. Stubbe, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8192–8197.
- [14] E. N. G. Marsh, D. P. Ballou, *Biochemistry* **1998**, *37*, 11864–11872.

- [15] R. Padmakumar, R. Padmakumar, R. Banerjee, *Biochemistry* **1997**, *36*, 3713–3718.
- [16] a) Es ist bekannt, dass die Glutamatmutase in Gegenwart von Substrat ihre Aktivität innerhalb einiger Stunden unter gleichzeitiger Bildung von proteingebundenem Cob(II)alamin einbüßt.<sup>[16b]</sup> Allerdings ist nicht klar, ob diese Inaktivierung auch unter den Kristallisationsbedingungen auftritt (siehe *Experimentelles*). Es besteht jedenfalls kein Zweifel, dass die beiden kristallographisch beobachteten Spezies A und B mit den Zwischenprodukten in Schema 2 b und c strukturell verwandt sind. b) O. Zelder, B. Beatrix, U. Leutbecher, W. Buckel, *Eur. J. Biochem.* **1994**, *226*, 577–585.
- [17] a) M. Levitt, A. Warshel, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2607–2613; b) K. A. Brameld, W. A. Goddard III, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 985–993.
- [18] F. Mancia, G. A. Smith, P. R. Evans, *Biochemistry* **1999**, *38*, 7999–8005.
- [19] a) EPR-Messungen an Coenzym-B<sub>12</sub>-abhängigen Ribonucleotid-Reduktasen<sup>[13]</sup> ergaben einen Abstand zwischen dem Cobaltatom und dem Radikalvermittler von ungefähr 8 Å, der damit dem Cobalt-Substrat-Abstand in Glutamatmutase ähnelt. In der Dioldehydratase nimmt das Substrat hingegen eine andere Position relativ zum Cofaktor ein.<sup>[10]</sup> Hier wurde eine Rotation um die glycosidische Bindung als Mechanismus für den Radikaltransport vorgeschlagen.<sup>[19b]</sup> b) J. Masuda, N. Shibata, Y. Morimoto, T. Toraya, N. Yasuoka, *Structure* **2000**, *8*, 775–788.
- [20] Z. Otwinowski, W. Minor, *Methods Enzymol.* **1997**, *276*, 307–326.
- [21] G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Program for the refinement of crystal structures from diffraction data, Universität Göttingen, Göttingen, **1997**.
- [22] G. J. Kleywegt, A. T. Brunger, *Structure* **1996**, *4*, 897–904.
- [23] P. J. Kraulis, *J. Appl. Crystallogr.* **1991**, *24*, 946–950.
- [24] E. A. Merritt, D. J. Bacon, *Methods Enzymol.* **1997**, *277*, 505–524.

## Ortsspezifische Auflösung von Calciumphosphat mit Polymeren: „Schnitzen auf der Nanoskala“\*\*

Anna Peytcheva und Markus Antonietti\*

In biologischen mineralisierten Systemen führt das Zusammenspiel einer anorganischen Kristallphase und einer organischen Matrix zu außergewöhnlichen neuen Materialien, und zwar sowohl was das Aussehen als auch was die Materialeigenschaften betrifft.<sup>[1, 2]</sup> Es sind 60 Mineralien bekannt, die von lebenden Organismen „verarbeitet“ werden, am häufigsten kommen Calciumcarbonat, Calciumphosphat und wasserhaltiges, amorphes Siliciumdioxid vor. Daraus bilden sich z. B. Schuppen, Stacheln, Muschelschalen oder das Skelett. Die Mineralien kristallisieren gewöhnlich in einer Matrix aus Proteinen oder Polysacchariden, die gleichzeitig verschiedene Funktionen wahrnimmt: So werden Form und

[\*] Prof. Dr. M. Antonietti, Dr. A. Peytcheva  
Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung  
Am Mühlenberg 1, 14476 Golm (Deutschland)  
Fax: (+49) 331-567-9502  
E-mail: pape@mpikg-golm.mpg.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Max-Planck-Gesellschaft unterstützt. Wir danken Dr. Helmut Cölfen, MPI Golm, und Dr. Heimo Schnablegger, Universität Hamburg, für hilfreiche Diskussionen.