

EXOTISCHE

ELEMENTE

EXOTISCHE ELEMENTE

RADIOAKTIVE TRANSURANE IM MENSCHLICHEN KÖRPER

PETRA PANAK & NICOLE ADAM

Durch den Zerfall von Radionukliden wird Wärme freigesetzt – was sich im Begriff der „heißen Chemie“ widerspiegelt. Dieser exotische Bereich der Chemie steht oft im Zusammenhang mit Transuranen, einer gemeinhin kaum bekannten Elementgruppe. Transurane sind nicht allein für die Grundlagenforschung interessant, es ergeben sich auch viele angewandte Fragen: beispielsweise hinsichtlich der sicheren Endlagerung radioaktiver Abfälle – und der Frage, was passiert, wenn Transurane in den menschlichen Körper gelangen.

D

Die Chemie umfasst viele verschiedene Gebiete, etwa die organische Chemie, die anorganische Chemie oder die Biochemie. Ein eher exotisches Fachgebiet ist die „heiße Chemie“. Wohl die wenigsten können sich darunter etwas vorstellen. Die heiße Chemie wiederum steht oft in Zusammenhang mit den „Transuranen“ – einer Elementgruppe, die wohl auch für die meisten Chemiker ein Buch mit sieben Siegeln sein dürfte.

Was sind Transurane? Im Jahr 1789 entdeckte der deutsche Chemiker Martin Heinrich Klaproth (1743 bis 1817) das Element Uran im Mineral Pechblende. Seinen Namen erhielt das neue Element von dem Planeten Uranus, da man diesen damals für den am weitesten entfernten Planeten unseres Sonnensystems hielt und Uran seinerzeit das Element mit der größten Atommasse war (Ordnungszahl 92).

Ein Jahrhundert später erkannte der französische Physiker Henri Becquerel die Radioaktivität: Er stellte fest, dass von Uranverbindungen ionisierende Strahlung ausgeht. Im Jahr 1940 gelang es erstmals, künstlich Elemente mit größeren Ordnungszahlen als 92 herzustellen: Auf Uran folgten die „Transurane“ Neptunium (Ordnungszahl 93) und Plutonium (Ordnungszahl 94). Weitere Transurane bis hin zu dem im Jahr 1961 künstlich erzeugten Element Lawrencium (Ordnungszahl 103) folgten. Diese wurden in der Arbeitsgruppe um den amerikanischen Chemiker und Kernphysiker Glenn T. Seaborg hergestellt und charakterisiert. Seaborg erhielt dafür im Jahr 1951 den Nobelpreis für Chemie.

Transurane sind also Elemente mit einer höheren Ordnungszahl als Uran; alle Transurane sind radioaktiv und haben zum Teil sehr lange Halbwertszeiten. Von „heiße Chemie“ ist die Rede, wenn die Aktivität radioaktiver Elemente einen Wert von 100 Gigabecquerel (GBq) überschreitet, also pro Sekunde 100 Milliarden Zerfälle stattfinden. Arbeiten im Bereich der heißen Chemie erfordern besondere Strahlenschutzvorkehrungen: Die Handhabung der radioaktiven Elemente erfolgt in sogenannten „heißen Zellen“, die stark abgeschirmt sind und mit Manipulatoren fernhantiert betrieben werden. In den letzten Jahrzehnten wurde eine Reihe von neuen, sehr empfindlichen analytischen Methoden entwickelt, die es ermöglichen, Transurane in sehr kleinen Mengen – teilweise

„Transurane sind Elemente mit einer höheren Ordnungszahl als Uran; alle Transurane sind radioaktiv, kommen nicht in der Natur vor und werden künstlich erzeugt.“

im Spurenkonzentrationsbereich – zu untersuchen. Auf diese Weise kann die Aktivität der eingesetzten Transurane um viele Größenordnungen verringert werden, was die Durchführung von Experimenten stark vereinfacht. Nichtsdestoweniger können Transurane nur in speziellen Laboratorien mit einem Kontroll- oder Überwachungsbereich gehandhabt werden. Diese bedürfen einer Genehmigung und müssen gemäß der Strahlenschutzverordnung mit entsprechenden Sicherheitsmaßnahmen ausgestattet sein, um ein sicheres Arbeiten mit Transuranelementen zu gewährleisten.

Viele angewandte Fragestellungen

Trotz der aufwendigen Handhabung und der teilweise sehr geringen Verfügbarkeit dieser exotischen Elemente gibt es eine Reihe internationaler Forschergruppen, die sich mit der Chemie der Transurane beschäftigen. Interessant sind zum einen die grundlegenden chemischen und physikalischen Eigenschaften dieser Elementgruppe, zum anderen ergeben sich viele angewandte Fragestellungen – vor allem im Zusammenhang mit der Endlagerung hoch radioaktiver Abfälle.

Abgebrannte Kernbrennstoffe von Leistungsreaktoren enthalten als Hauptbestandteil Uran, hinzu kommen circa drei Prozent Spaltprodukte – und ein geringer Anteil an Transuranelementen. Sie entstehen im Reaktor durch den Einfang von Neutronen in einen Atomkern und nachfolgende Zerfallsreaktionen. Mit rund einem Prozent ist Plutonium am häufigsten vertreten; die Transuranelemente Neptunium, Americium und Curium liegen mit insgesamt 0,1 Prozent in deutlich geringerem Maße in den abgebrannten Kernbrennstoffen vor. Dennoch bestimmen Transuranelemente aufgrund ihrer langen Halbwertszeiten die Langzeitradiotoxizität der Abfälle. Es ist deshalb notwendig, sie langfristig von der Biosphäre zu isolieren.

Im Rahmen eines Langzeitsicherheitsnachweises zur Endlagerung von hoch radioaktiven Abfällen werden auch Szenarien berücksichtigt, die die Möglichkeit einbeziehen, dass Wasser in den Endlagerbereich eindringen und ein Auslaugen radioaktiver Stoffe bewirken könnte. Das Ausmaß einer solchen Freisetzung ist von vielen radiochemischen, geochemischen und biochemischen Reaktionen abhängig. Diese Prozesse gilt es zu identifizieren und zu quantifizieren sowie die Reaktionsmechanismen aufzuklären. Damit beschäftigt sich auch unsere Arbeitsgruppe am Physikalisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg. Die Prozesse sind die Grundlage für ein Modell, das es erlaubt, die Ausbreitung von Transuranen in natürlichen Systemen zuverlässig zu beschreiben. Auf dieser Basis werden auch belastbare Prognosen bezüglich der Langzeitsicherheit eines Endlagers möglich.

Verteilungswege: Die Rolle von Transferrin

Bei Anwendungen von Radionukliden in Forschung, Medizin und Technik besteht das Risiko, dass radioaktives

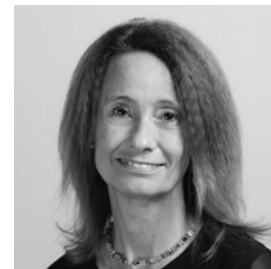
Material freigesetzt wird und in die Umwelt gelangt. Dann können Radionuklide auch in den Körper des Menschen gelangen. Transuranelemente sind aufgrund ihrer langen Halbwertszeiten und ihrer hohen Radiotoxizität eine besondere Gefahr. Erschwerend kommt hinzu, dass bei diesen seltenen Elementen – im Unterschied zu vielen anderen giftigen Metallionen wie Quecksilber oder Chrom – nur ein unzureichendes Wissen darüber besteht, wie Transurane vom menschlichen Körper aufgenommen werden, wie sie sich im Organismus verteilen, ob sie dort angereichert oder wieder ausgeschieden werden.

Die bisherigen Untersuchungen zeigen, dass der größte Teil der vom Körper aufgenommenen (inkorporierten) Transuranelemente mit dem Urin wieder ausgeschieden wird. Ein Teil jedoch verbleibt im Körper: Die radiotoxischen Schwermetalle reichern sich in der Leber und in den Knochen an.

Bei der Verteilung der Transurane im Körper und ihrer Anreicherung in Organen spielen vermutlich bestimmte Proteine des Blutes eine wichtige Rolle. Eines der wichtigsten Proteine im menschlichen Blutserum ist „Transferrin“, das für den Eisentransport verantwortlich ist: Dazu bindet es zwei dreiwertige Eisenionen und bringt sie mit dem Blutstrom zu den Zellen. Bei den Bindestellen von Transferrin handelt es sich gleichsam um Taschen, in die jeweils genau ein Eisenion passt. Innerhalb der Taschen wird das Eisenion von vier Transferrin-Aminosäureresten gebunden. Sobald Transferrin vollständig mit Eisen beladen ist, verändert es seine Struktur: Aus einer offenen wird eine geschlossene Konformation. Diese Strukturänderung ist entscheidend für die Bindung des Eisen-Transferrin-Komplexes an den Transferrinrezeptor – die „Empfangsstation“ auf der Oberfläche von Zellen, ebenfalls ein Protein. Der Komplex bindet an den Rezeptor, woraufhin Eisen in das Innere der Zelle abgegeben wird.

Im Blutserum sind nur rund 30 Prozent der Bindestellen des Transferrins mit Eisen beladen. Aufgrund dessen können auch andere Metallionen an Transferrin binden. Obwohl sich viele dieser Metallionen in ihrer Größe erheblich von der des Eisens unterscheiden, sind Transferrinkomplex-Bildungen mit mehr als 30 verschiedenen Metallionen bekannt. Die Bindung an Transferrin ist auch ein möglicher Transportweg, über den sich Transurane im Körper verteilen können. Das Ziel unserer Arbeitsgruppe am Physikalisch-Chemischen Institut ist es, die relevanten biochemischen Reaktionen der Transurane zu identifizieren und zu charakterisieren sowie den Transportweg der Radionuklide im menschlichen Körper aufzuklären.

Derzeit beschäftigen wir uns mit der Wechselwirkung, die Transurane mit Transferrin und Albumin – einem weiteren



PROF. DR. PETRA J. PANAK ist Professorin für Radiochemie am Physikalisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg. Nach ihrer Promotion an der Technischen Universität München folgten Aufenthalte am Forschungszentrum Dresden-Rossendorf (heute HZDR), am Lawrence Berkeley National Laboratory in Kalifornien (USA) und am Karlsruher Institut für Technologie (KIT). Nach ihrer 2006 erfolgten Habilitation an der Universität Heidelberg über „Aquatische Chemie der Actiniden in kolloidalen Systemen“ folgte sie 2008 dem Ruf auf die EnBW-Stiftungsprofessur „Radiochemie“ an der Universität Heidelberg. Gleichzeitig ist Petra Panak Leiterin der Forschungsgruppe „Koordinationschemie von Actiniden“ am Institut für Nukleare Entsorgung des KIT. Sie ist Mitglied des Vorstands der Fachgruppe „Nuklearchemie“ der Gesellschaft Deutscher Chemiker, des Ausschusses Endlagerung radioaktiver Abfälle (EL) der Entsorgungskommission (ESK) und des Wissenschaftlichen Beirats des HZDR.

Kontakt: petra.panak@kit.edu

„Bei der Verteilung der Transurane im Körper und ihrer Anreicherung in Organen spielen vermutlich bestimmte Proteine des Blutserums eine wichtige Rolle.“

Blutserumprotein – eingehen. Für unsere Untersuchungen verwenden wir das Transuranelement „Curium“, benannt nach Pierre und Marie Curie. Wir regen Curiumatome mit einem ultravioletten Laserstrahl zur Fluoreszenz an und weisen sie mit sehr empfindlichen fluoreszenzspektroskopischen Methoden nach. Dieses Vorgehen erlaubt Experimente mit Transuranelementen im Spurenkonzentrationsbereich, wodurch eine einfache und gefahrlose Handhabung gewährleistet ist. Die Wechselwirkungen, die das Transuranelement Curium mit Blutserumproteinen eingeht, können damit auf molekularer Ebene untersucht und die Strukturen der entstehenden Curium-Transferrin-Komplexe aufgeklärt werden.

Aufnahme in die Zellen?

Dreiwertiges Curium ist fast doppelt so groß wie dreiwertiges Eisen. Es stellt sich daher die Frage, ob das sehr viel größere Curium überhaupt in die für Eisen vorgesehenen „Taschen“ des Transferrins passen kann. Wir konnten in unseren Untersuchungen eindeutig nachweisen, dass Curium an diese Koordinationsstellen tatsächlich bindet und dass an der Bindung von Curium sogar dieselben Aminosäurereste beteiligt sind wie im Falle des Eisens. Damit konnten wir erstmals wesentliche Informationen darüber liefern, wie das Blutserumprotein Transferrin mit einem Transuranelement wechselwirkt. Der im Vergleich

zu Eisen deutlich größere Ionenradius von Curium macht sich allerdings in der Bindungsstärke bemerkbar: Curium bindet deutlich schwächer an Transferrin als Eisen.

Damit das Transuranelement Curium von menschlichen Zellen, beispielsweise von Leberzellen, aufgenommen werden kann, muss noch eine weitere Voraussetzung erfüllt sein: Das beladene Protein muss – wie im Falle von Eisen – von der offenen in die geschlossene Konformation übergehen. Nur in der geschlossenen Konformation kann es an den Transferrinrezeptor auf der Oberfläche von Zellen binden und in das Innere der Zelle gelangen. Denkbar ist, dass der große Radius des Curiumions den Übergang in die geschlossene Konformation behindert und ein Problem darstellt. Informationen zur Struktur der gebildeten Komplexe sind nur schwer zu gewinnen, weil sie experimentell kaum zugänglich sind. Hier konnten uns quantenchemische Berechnungen weiterhelfen: Sie bestätigten – exzellent übereinstimmend mit den experimentellen Ergebnissen –, dass Curium in die Proteinstruktur eingebaut wird. Um Aussagen über eine dadurch verursachte Änderung der Konformation zu gewinnen, wurde ein Winkel über zwei an der Bindung beteiligte Aminosäuren und dem Metallzentrum definiert. Im Falle des Eisen-Transferrin-Komplexes beträgt dieser Winkel 64,2 Grad, im Falle des Curium-Transferrin-Komplexes 60,3 Grad.



DR. NICOLE ADAM studierte Chemie an der Universität Heidelberg. Dort wurde sie 2015 in Radiochemie promoviert und arbeitet seitdem als wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Arbeitsgruppe „Koordinationschemie von Actiniden“ von Petra Panak am Institut für Nukleare Entsorgung des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT). Dort beschäftigt sie sich schwerpunktmäßig mit Verteilungs- und Wechselwirkungsmechanismen von Radionukliden im menschlichen Körper.

Kontakt: nicole.adam@kit.edu

EXOTIC INVADERS

RADIOACTIVE TRANSURANIUM ELEMENTS IN THE HUMAN BODY

PETRA PANAK & NICOLE ADAM

In the event of an accidental release of radionuclides into the environment, transuranium elements in particular may represent a serious health risk. At this time, little is known about the chemical behaviour and toxic effects of these elements in the human body. An in-depth understanding of the relevant biochemical reactions is essential to the development of potential decontamination therapies. One possible reaction that incorporated transuranium elements might undergo is the complexation to human serum transferrin, an iron carrier protein in the blood.

We studied the interaction between the transuranium element of curium and human serum transferrin. The curium transferrin complex was identified and characterised using a combined experimental and theoretical approach. Although curium is significantly larger compared to iron, it is able to coordinate at the iron binding sites of transferrin. This leads to a conformational change from an open into a closed structure which is required for the recognition of the loaded transferrin by the transferrin receptor and the uptake into cells.

At physiologically relevant conditions, curium prefers to form complexes with carbonate. Nevertheless, a significant amount of curium is still bound at the iron binding sites of transferrin. Therefore, the complexation with blood serum proteins is a possible pathway for the distribution of transuranium elements in the human body. Our results provide a deeper understanding of the mechanisms of curium transferrin interaction, which is crucial for further studies investigating the uptake of curium-loaded transferrin into cells and the development of decontamination strategies. ●

“Certain blood serum proteins may play an important role in the distribution of transuranium elements throughout the human body and their concentration in the organs.”

PROF. DR PETRA J. PANAK is a professor of radiochemistry at Heidelberg University's Institute for Physical Chemistry. She earned her PhD at the Technical University of Munich and held positions at the Research Centre Dresden-Rossendorf (today HZDR), the Lawrence Berkeley National Laboratory in California (USA) and the Karlsruhe Institute of Technology (KIT). In 2006 she completed her habilitation at Heidelberg University with a thesis on the aquatic chemistry of actinides in colloidal systems, and in 2008 she accepted the EnBW Endowed Chair of Radiochemistry at Heidelberg University. Petra Panak heads the “Coordination chemistry of actinides” research group at KIT's Institute for Nuclear Waste Disposal. She is a board member of the Nuclear Chemistry division of the German Chemical Society and a member of the Committee on Final Disposal (EL) of the Nuclear Waste Management Commission (ESK) and of the HZDR's Scientific Advisory Board.

Contact: petra.panak@kit.edu

DR NICOLE ADAM studied chemistry at Heidelberg University, where she obtained her PhD in radiochemistry in 2015. Since then, she has been a research assistant in the “Coordination chemistry of actinides” research group headed by Petra Panak at the Institute for Nuclear Waste Disposal of the Karlsruhe Institute of Technology (KIT). Her research focus is the mechanisms governing the distribution and interaction of radionuclides in the human body.

Contact: nicole.adam@kit.edu

„Die Kombination experimenteller und theoretischer Methoden hat uns detaillierte Informationen zur Wechselwirkung des Transuranelements Curium mit dem Blutserumprotein Transferrin gewinnen lassen.“

Diese Berechnungen bestätigen: Nicht nur bei Eisen, auch beim Einbau von Curium in die Proteinstruktur erfolgt der Übergang von der offenen in die geschlossene Konformation.

Will man wissen, ob Radionuklide vom menschlichen Körper aufgenommen werden, sind Untersuchungen unter „physiologischen Bedingungen“ wichtig – also unter den Bedingungen, die natürlicherweise im Blut bestehen. Aufgrund der hohen Carbonatkonzentration, die im Blut vorherrscht, liegt ein Teil des Curiums unter physiologischen Bedingungen als Carbonatkomplexe vor. Trotz dieser starken Konkurrenz bindet Curium an Transferrin: Damit ist ein möglicher Weg für die Verteilung von aufgenommenen Transuranen im Körper gegeben.

In-vivo-Zellstudien geplant

Die Kombination experimenteller und theoretischer Methoden hat uns erstmals detaillierte Informationen über die Wechselwirkung von Curium mit Transferrin und die Struktur des gebildeten Komplexes gewinnen lassen. Diese Erkenntnisse tragen wesentlich zu einem besseren Ver-

ständnis der Transuran-Protein-Wechselwirkungen und somit zum Transport von Transuranen im menschlichen Körper bei. Ob diese Prozesse tatsächlich auch im lebenden Organismus stattfinden, lässt sich allein anhand dieser mechanistischen Studien allerdings nicht vorhersagen.

Um diese Frage zu klären, sind sogenannte in-vivo-Zellstudien geplant. Damit wollen wir relevante Aufnahme- wege in verschiedene Zellsysteme untersuchen und dabei die genaue Rolle des Transferrins und anderer Blutserumproteine identifizieren und charakterisieren. Die Zellstudien sollen gemeinsam mit Wissenschaftlern des Pharmakologischen Instituts der Universität Heidelberg erfolgen. Mit dieser interdisziplinären Zusammenarbeit wollen wir weitere neue Erkenntnisse über die Reaktionen von Transuranen im menschlichen Organismus, ihre Verteilung im Körper und ihre Anreicherung in Organen gewinnen. Damit wollen wir auch neue Wege finden, um inkorporierte Transurane wieder effektiv aus dem Körper zu entfernen. ●