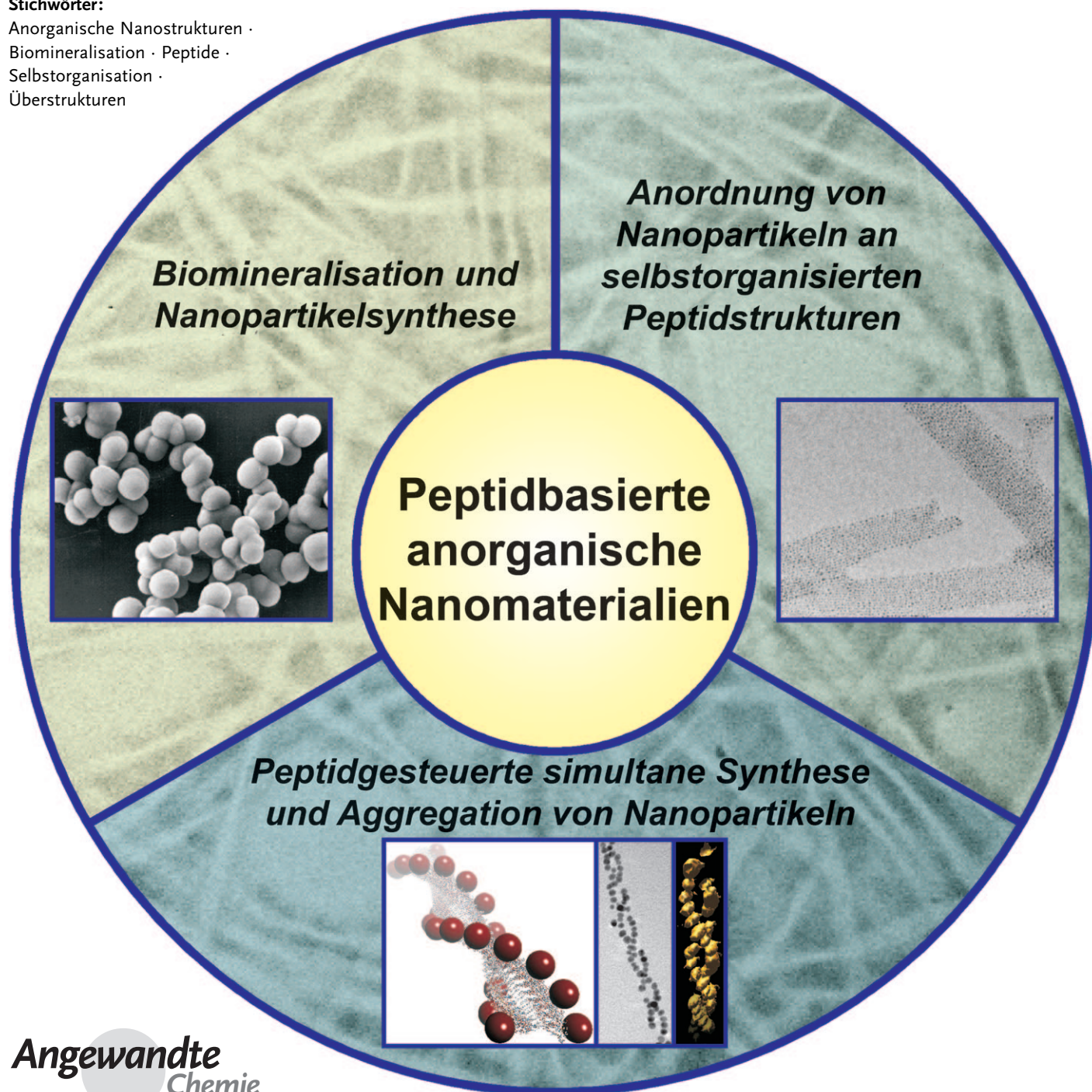


Peptidbasierte Verfahren zur Herstellung nanostrukturierter anorganischer Materialien

Chun-Long Chen und Nathaniel L. Rosi*

Stichwörter:

Anorganische Nanostrukturen ·
Biomineralisation · Peptide ·
Selbstorganisation ·
Überstrukturen



Mit ihrer einzigartigen sequenzspezifischen Selbstorganisation und der Fähigkeit zur Substraterkennung spielen Peptide in natürlichen Systemen eine entscheidende Rolle bei der Steuerung der Biomineralisation anorganischer Nanostrukturen und der Entstehung von Weichgewebe. Daher sind Peptide auch besonders wertvoll für die Herstellung neuer Materialien, und Forscher vieler Disziplinen bedienen sich heute dieser Moleküle, um die Synthese anorganischer Nanostrukturen und den Aufbau weicher Biomaterialien zu steuern. In diesem Aufsatz schildern wir die Entwicklungen auf diesem Gebiet, wobei unser spezielles Augenmerk der Fähigkeit von Peptiden gilt, die Zusammensetzung und Struktur neuer anorganischer Materialien zu steuern.

1. Einleitung

Nanostrukturen sind Materialien, die zumindest eine Längendimension im Bereich von 1–100 nm aufweisen. In den letzten zwanzig Jahren wurden erhebliche Anstrengungen unternommen, um Syntheseverfahren für neue Nanostrukturen zu entwickeln. Beflügelt wurden diese durch die ungewöhnlichen optischen,^[1–3] elektrischen^[4–5] und katalytischen^[7] Eigenschaften, die auftauchen, wenn wenigstens eine Dimension des Materials in den Nanometerbereich verkleinert wird. Diese physikalischen Eigenschaften werden durch Größe,^[8] Form^[8–10] und Zusammensetzung^[8,11] des Materials bestimmt. Wenn einzelne Nanostrukturen zu hierarchischen Strukturen zusammengesetzt werden, zeigen sich neue Eigenschaften des Gesamtsystems.^[12–14] Ihre individuellen und systemischen Eigenschaften machen Nanostrukturen zu vielversprechenden Kandidaten für Bausteine von Materialien mit erweiterten funktionellen Fähigkeiten.^[12,14]

Besonders anorganische nanostrukturierte Materialien haben viel Aufmerksamkeit erhalten. Beispielsweise wurden Halbleiter-Nanopartikel,^[15–18] metallische Nanopartikel^[8,11,18,19] und Metalloxid-Nanopartikel^[17,18] im Hinblick auf zahlreiche Anwendungen erforscht, etwa als Komponenten von elektronischen Bauteilen,^[20] Photovoltaik- und Brennstoffzellen,^[21,22] Systemen zur biologischen Bildgebung,^[15] Wirkstofftransportsystemen,^[23] biodiagnostischen Sensoren^[24,25] und Datenspeicherelementen.^[26] Zusammensetzung, Struktur und Größe dieser Materialien können eingestellt werden, um ihre Leistungsfähigkeit zu optimieren.^[8,14,19,27–29]

Anorganische nanostrukturierte Materialien werden meist entweder nach dem „Top-down“-Ansatz^[30,31] oder nach dem komplementären „Bottom-up“-Ansatz^[28,32,33] hergestellt. Der erste Ansatz ist eine Art „Schnitzen“, wobei das Ausgangsmaterial in nanoskalige Objekte zerkleinert wird. Der Ansatz ermöglicht eine präzise Kontrolle von Größe und Form, allerdings ist die punktweise oder schichtenweise Verarbeitung sehr zeitaufwändig. Im Gegensatz dazu wird mit dem „Bottom-up“-Ansatz die Nanostruktur durch chemische Synthese einer molekularen Einheit und deren Selbstorganisation hergestellt. Dieser Ansatz ist einfach und flexibel, und da sich die Bausteine präzise entwerfen lassen, gelingt die

Anordnung von Nanostrukturen mit maßgeschneiderten Eigenschaften.^[28,32]

Der „Bottom-up“-Aufbau von Nanostrukturen hängt in ganz entscheidender Weise von Selbstorganisationsprozessen ab. Durch Selbstorganisation sind dreidimensionale Strukturen im Nano- und Mikrometerbereich zugänglich,^[27,28,32,34–36] und in der Biologie ist Selbstorganisation allgegenwärtig. Organismen nutzen „Bottom-up“-Strategien, um unterschiedlichste, sehr komplexe funktionelle Materialien im Nano-, Mikro- und Makromaßstab aufzubauen.^[37–43] Viele dieser Materialien werden von den Organismen für Routineaufgaben, z. B. zur mechanischen Stabilisierung^[43] oder zur Navigation,^[39] eingesetzt. Biomineralisationsvorgänge sind für Biologen und Biotechnologen besonders interessant, weil sich daran Wachstum und Regeneration von Stützgeweben untersuchen lässt, außerdem für Materialwissenschaftler, die biomimetische Ansätze entwickeln, um genau definierte funktionelle Materialien unter milden, umweltfreundlichen Bedingungen zu synthetisieren. Inspiriert von natürlichen Systemen wurden viele Biomoleküle (z. B. Nucleinsäuren,^[44] Kohlenhydrate,^[45] Proteine^[46,47] und Peptide^[47,48]) untersucht und für solche Zwecke verwendet. In diesem Aufsatz befassen wir uns ausschließlich mit der Rolle von Peptiden als dirigierenden Substanzen für Synthese, Wachstum und Organisation nanostrukturierter anorganischer Materialien.

Warum Peptide?

Peptide sind polymere Biomoleküle aus Aminosäuren. Es gibt zwanzig proteinogene Aminosäuren, von denen jede ihre eigene Molekülgröße und Funktionalität besitzt. Peptide zeigen ausgeprägte sequenzspezifische Selbstorganisations-^[34,48,49] und Erkennungsfähigkeiten,^[37,50] die sie zu wichtigen Strukturelementen und Signalmolekülen in biologi-

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	1969
2. Peptidbasierte Biomineralisation	1971
3. Peptidbasierte Gerüststrukturen für die Aggregation anorganischer Nanopartikel	1978
4. Zusammenfassung und Ausblick	1983

[*] Dr. C.-L. Chen, Prof. N. L. Rosi
Department of Chemistry, The University of Pittsburgh
Pittsburgh, PA 15260 (USA)
E-Mail: nrosi@pitt.edu
Homepage: <http://www.pitt.edu/~nrosi/home.htm>

schen Systemen machen. Genau diese Attribute, nämlich Selbstorganisation und Erkennungsfähigkeit von Peptiden, machen sie auch zu nützlichen Bausteinen, um Wachstum und Aufbau anorganischer Nanostrukturen zu lenken.

Selbstorganisation von Peptiden. Abhängig von der Konformation und stereochemischen Konfiguration der zugrundeliegenden Aminosäuren bilden Peptide unterschiedliche Sekundärstrukturen wie α -Helices und β -Faltblätter. Die β -Faltblattstruktur wurde nicht nur wegen ihrer wichtigen Rolle bei Krankheiten, die mit Peptidfibrillenbildung einhergehen, intensiv untersucht,^[48,51–53] sondern auch wegen ihrer Einsatzmöglichkeiten in wohldefinierten funktionellen Materialien.^[35,48,49,51,54,55] Kombiniert man beispielsweise β -Faltblatt-bildende Peptide mit synthetischen Polymeren, so lagern sich die entstehenden Peptid-Polymer-Hybride in definierter Weise zusammen.^[49]

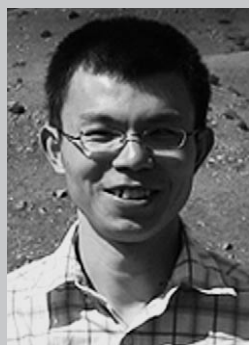
Verschiedene Moleküle können an Peptide angehängt werden, um die Selbstorganisation hin zu bestimmten erwünschten Assoziaten zu lenken. Solche modifizierten Peptide werden oft als Peptidkonjugate bezeichnet. Peptidkonjugate können sich selbst in verschiedene definierte Nanostrukturen zusammenlagern. Über ionische und hydrophob/hydrophile Wechselwirkungen, darunter auch π – π -Stapel-Wechselwirkungen und Wasserstoffbrücken, bilden sie z.B. Micellen, Vesikel, Nanoröhren und Nanobänder. Mit spezifischen Peptidsequenzen mit besonderen biologischen Eigenschaften wurde bereits eine Reihe biokompatibler Biomaterialien mit Peptidkonjugaten als Bausteinen durch Selbstorganisation aufgebaut.^[48,54,56–59] Für diese Biomaterialien bieten sich verschiedene Anwendungen an, z.B. beim Wirkstofftransport,^[60] in der regenerativen Medizin^[56,57,61,62] oder als blutstillende Substanzen.^[63]

Erkennungsfähigkeit von Peptiden. Zusätzlich zu ihren interessanten Fähigkeiten der Selbstorganisation sind Peptide auch zu spezifischer Erkennung fähig. So können kurze Peptidsequenzen aus Proteinen der extrazellulären Matrix (ECM) mit Zellrezeptoren wechselwirken.^[56] Viele dieser Peptide werden in biologischen Anwendungen für die Oberflächenmodifikation biomimetischer Materialien verwendet. Eine der am häufigsten verwendeten Peptidsequenzen für die Zellerkennung ist RGD, die sich physiologisch in einer Reihe von Proteinen findet, darunter Fibronectin (FN) und Laminin (LN). Viele Materialien (z.B. Quantenpunkte,^[64] Kohlenstoff-Nanoröhren,^[65,66] Metalloxide^[67,68] oder Polymere^[50])

wurden für biologische Anwendungen mit RGD-Peptiden modifiziert.

Um im Rahmen dieses Aufsatzes zu bleiben, werden wir uns allerdings auf die Fähigkeit spezifischer Peptide konzentrieren, Strukturen zu erkennen und zu binden und Keimbildung und Wachstum spezifischer anorganischer Materialien zu vermitteln. In natürlichen Systemen dienen Proteine oft als Gerüst, um Keimbildung, Wachstum und strukturelle Eigenschaften hochfunktioneller anorganischer Materialien zu kontrollieren.^[46,47] Im Vergleich zu Proteinen sind Peptide weniger komplex, doch auch sie können noch eindeutige Bindungsspezifitäten codieren. Die Entlehnung molekularbiologischer Methoden durch die Materialwissenschaften ermöglicht nun die kombinatorische Selektion von Peptiden mit hoher Affinität für spezifische anorganische Materialien. So wurde bereits eine große Zahl mineralspezifisch bindender Peptide isoliert; für viele gibt es schon praktische Anwendungen in Biotechnologie und Materialwissenschaften.^[37,47,69] Diese Peptide können anorganische Festkörper selektiv binden, mit ihnen wechselwirken, ihre Zusammenlagerung organisieren und die Keimbildung anorganischer Nanopartikel regulieren. Sie spielen eine bedeutende Rolle bei der Herstellung verschiedener funktioneller anorganischer nanostrukturierter Materialien. Einige dieser Peptide sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Verglichen mit anderen Biomolekülen sind Peptidgerüste für Keimbildung und Wachstum anorganischer Materialien besonders geeignet, weil sie einfach verarbeitet und durch molekularbiologische Methoden oder chemische Synthese hergestellt werden können. Außerdem lassen sie sich durch Einbau nichtnatürlicher Aminosäuren oder Funktionalisierung mit diversen chemischen Seitenketten leicht modifizieren, sie sind robust, biokompatibel und biologisch abbaubar. Die Bindungs- und Erkennungsfähigkeiten der Peptide für anorganische Substanzen werden im Einzelnen in den Abschnitten 2 und 3 beschrieben.

Wegen der außergewöhnlichen Selbstorganisations-^[34,35,48,54,93] und Erkennungsfähigkeiten^[37,47,50,94] wurden zahlreiche peptidbasierte „Bottom-up“-Verfahren für Wachstum und Zusammenlagerung von anorganischen Nanostrukturen entwickelt. Einige der wegweisenden und aktuellen Fortschritte beim Entwurf und der Synthese anorganischer nanostrukturierter Materialien mithilfe von Peptiden werden daher diskutiert.



Chun-Long Chen, geboren 1979 in Jiangxi, China, promovierte 2005 an der Sun Yat-Sen University bei Prof. Cheng-Yong Su und Prof. Bei-Sheng Kang über die Aggregation und Struktur dynamik metallischer supramolekularer Verbindungen. Während seiner Promotion absolvierte er einen Forschungsaufenthalt bei Prof. Hans-Conrad zur Loye an der University of South Carolina. Es folgten Postdoktorate bei Prof. Alicia M. Beatty an der Mississippi State University (2006) und bei Prof. Nathaniel L. Rosi an der University of Pittsburgh. Zurzeit arbeitet er am Lawrence Berkeley National Laboratory in der Arbeitsgruppe von Dr. Ronald N. Zuckermann und Dr. James J. De Yoreo.



Nathaniel L. Rosi, geboren 1976 in Grayling, Michigan, studierte Chemie am Grinnell College (B.A. 1999) und promovierte 2003 an der University of Michigan. Nach einem Postdoktorat an der Northwestern University (2003–2006) startete er seine unabhängige Laufbahn an der University of Pittsburgh. Seine Arbeitsgruppe befasst sich mit Verfahren zur gezielten Aggregation von Biomolekülen, Metallclustern und Nanopartikeln zu hierarchischen Materialien, insbesondere für Umwelt- und medizinische Anwendungen.

Tabelle 1: Beispiele für Peptide, die die Mineralisation anorganischer Nanomaterialien steuern können.

Peptidsequenz	Material	Salz	Lit.
AYSSGAPPMPPF	Ag-Nanopartikel Au-Nanopartikel	AgNO ₃ HAuCl ₄	[70] [71, 72]
NPSSLFRLPSD	Ag-Nanopartikel	AgNO ₃	[70, 73]
AHHAAHAAD	Au-Nanopartikel	ClAuPMe ₃	[74]
HGGGHGHHGGGHG	Cu-Nanopartikel Ni-Nanopartikel	CuCl ₂ NiCl ₂	[75] [76]
HYPTLPLGSSTY	CoPt-Nanopartikel	(NH ₄) ₂ PtCl ₄ + Co(CH ₃ COO) ₂	[77]
HNKHLPTQLPA	FePt-Nanopartikel	FeCl ₂ + H ₂ PtCl ₆	[78]
GDVHHHGRHGAEHADI	CdS-Nanopartikel	CdCl ₂ + Na ₂ S	[79]
VCATCEQIADSQHRSHRQMV	ZnS-Nanopartikel	Zink-2,9,16,23-tetrakis-(phenylthio)-29H,31H-phthalocyanin + Na ₂ S	[80]
NNPMHQN	ZnS-Nanopartikel	ZnCl ₂ + Na ₂ S	[81]
SLKMPHWPHLLP, TGHQSPGAYAAH	GeO ₂ -Nanopartikel	Tetramethoxygermanium	[47]
SSKKSGSYSKSGSKRRIL	TiO ₂ -Nanopartikel TiP ₂ O ₇ -Kügelchen	Titanbis(ammoniumlactat)- dihydroxid	[82] [83]
	Silikat-Nanostrukturen	Tetramethoxysilan Triisopropylsilan	[84– 86]
EAHVMHKVAPRPGGGSC	ZnO-Nanostrukturen	Zn(OH) ₂	[87]
HQPANDPSWYTG, NTISGLRYAPHM	BaTiO ₃ -Nanopartikel	Ba(CH ₃ COO) ₂ + K ₂ [TiO(C ₂ O ₄) ₂]	[88]
PDFDFDFDFDFDP	Calciumphosphat	CaCl ₂ + K ₂ HPO ₄	[89]
FDFDFDFD	CaCO ₃	CaCl ₂ + (NH ₄) ₂ CO ₃	[90]
AAPNSPWYAYEY, SWSPAFFMQNMP, YESIRIGVAPSQ, DSYSLKSQLPQR	CaMoO ₄ -Mikropartikel (Powellit)	Calciumacetat + Ammoniumparamolybdat	[91]
GLRSKSKFRPPDIQYPDAT- DEDITSHM	Hydroxyapatit	KH ₂ PO ₄ + CaCl ₂	[92]

2. Peptidbasierte Biomineralisation

2.1. Natürlich vorkommende Peptide

Lebende Organismen produzieren nanostrukturierte Materialien auf energieeffiziente, gut reproduzierbare Weise mit hoher Ausbeute unter milden wässrigen Reaktionsbedingungen.^[37–43, 95] Diese Materialien übertreffen in ihren Eigenschaften oft analoge, synthetisch hergestellte Materialien mit ähnlicher Phasenzusammensetzung. Die Bildung vieler natürlicher anorganischer Materialien wie Knochen,^[43, 57] Zähne,^[43] Muschelschalen,^[96, 97] Silikatskelette^[95] und kettenförmig ausgerichtete magnetische Nanopartikel in magneto-

taktischen Bakterien^[39, 98, 99] läuft kontrolliert unter milden Bedingungen ab. Die Organismen nutzen dazu Wechselwirkungen zwischen Peptiden oder Proteinen und anorganischen Verbindungen, wobei die Biomoleküle die Ausgangsmaterialien sammeln und transportieren und sie in geordnete beständige und einheitliche Verbundwerkstoffe überführen. Diese natürlichen Systeme inspirieren Chemiker und Materialwissenschaftler zu neuen biomimetischen Synthesansätzen für anorganisch nanostrukturierte Materialien, die sauber und energiesparend ablaufen.^[38, 47, 97, 100, 101] Forscher verwenden inzwischen Peptide und Proteine, um die Bildung anorganischer Nanostrukturen zu kontrollieren.^[47] Sie isolieren natürlich vorkommende Biomineralisationspeptide und untersuchen ihre Struktur und Funktion *ex vivo* und gelangen so zu einem besseren Verständnis anorganischer Mineralisationsprozesse. In vielen Fällen dienen die Peptide dazu, neues anorganisches Material zu synthetisieren.

Das calcifizierungsassoziierte Peptid (CAP-1), das Inoue et al. aus dem Exoskelett eines Krebses isolierten, kann Calcium binden und verhindert die Ausfällung von Calciumcarbonat.^[102] CAP-1 ist an der Bildung des Exoskeletts beteiligt (Abbildung 1).^[103] Mit diesem Peptid gelang Kato et al. die Herstellung von uniaxial ausgerichteten Dünnschichtkristallen aus CaCO₃ auf einer Chitinmatrix (Abbildung 2).^[103] Sie untersuchten weiterhin, wie sich Strukturvariationen des Peptids auf die Minerali-

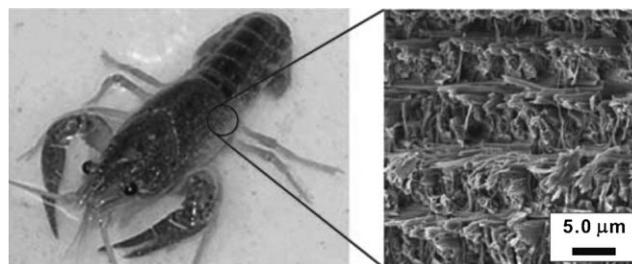


Abbildung 1. Languste mit REM-Aufnahme (Rasterelektronenmikroskopie) einer Bruchfläche des Exoskeletts.^[103]

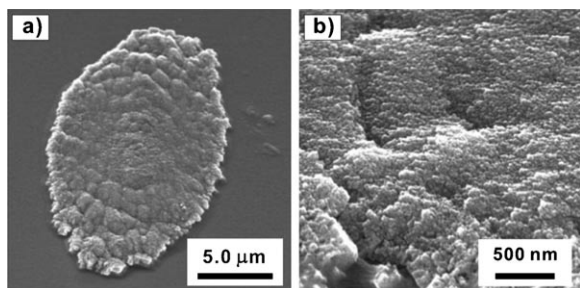


Abbildung 2. a) REM-Aufnahme von CaCO_3 -Kristallen, die in Gegenwart von 3.0×10^{-3} Gew.-% CAP-1 auf einer Chitinmatrix gebildet wurden. b) Vergrößerung der Kristalloberfläche von (a).^[103]

sation auswirken und stellten eine Struktur-Funktions-Beziehung auf. Sie fanden heraus, dass die C-terminale saure Region die CaCO_3 -Kristallisation stärker beeinflusst als die N-terminale saure Region und dass der siebzigste Phosphoserinrest die Mineralisation ebenfalls beeinflusst. Je nach chemischer Struktur der Peptide zeigten die entstandenen CaCO_3 -Kristalle verschiedenartige Morphologien.^[104]

Verschiedene Biomoleküle aus silicifizierenden Organismen können die Biomineralisation von Silikat (SiO_2) fördern, so z. B. Silicateine aus marinen Schwämmen^[105–107] und Silaffine^[108,109] und Silacidine^[110] aus marinen Diatomeen. Kröger et al. zeigten, dass polykationische Peptide (Silaffine), die aus der Zellwand von Diatomeen isoliert worden waren, zur Herstellung von Silikat-Nanostrukturen verwendbar sind.^[111] Hierbei bildeten sich innerhalb von Sekunden Netzwerke aus Silikat-Nanokügelchen (Abbildung 3), wenn

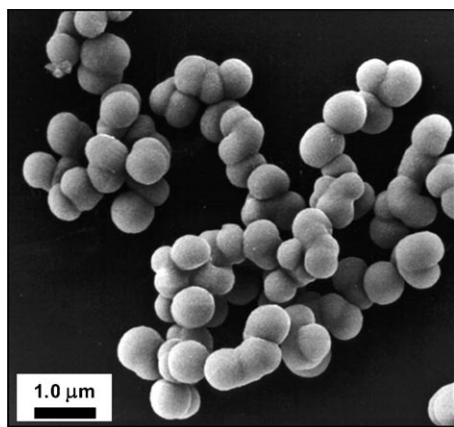


Abbildung 3. REM-Aufnahme einer Silikatstruktur, die in Gegenwart von Silaffin ausgefällt wurde.^[111] Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

die polykationischen Silaffine zu einer Lösung von Kieselsäure gegeben wurden. Die Menge an ausgefälltem Silikat war proportional zur Menge an zugegebenem Silaffin. Mit Silaffin-1A entstanden innerhalb der Netzwerke sphärische Silikatpartikel mit Durchmesser zwischen 500 und 700 nm.

Das R5-Peptid ist 19 Aminosäuren lang und leitet sich von Silaffin-1A aus *Cylindrotheca fusiformis* ab. Es vermittelt und reguliert die Bildung von Silikat, Titanphosphat und Titan-dioxid unter milden wässrigen Reaktionsbedingungen.^[82–84]

So zeigten Naik et al., dass R5 die Bildung verschiedener Kieselsäure-Nanomorphologien mit Strukturen von gewöhnlichen Kügelchen bis zu hoch organisierten und komplexen Fibrillen katalysiert (Abbildung 4). Durch sorgfältige

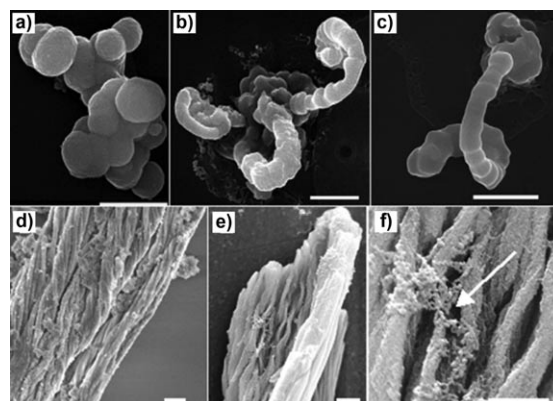


Abbildung 4. REM-Aufnahmen von Biosilikatstrukturen, die mithilfe des Peptids R5 gebildet wurden: a) sphärische Partikel; b, c) gewölbte Partikel; d, e) Fibrillen; f) unregelmäßige Agglomerate von Silikatkügelchen (Pfeil); Maßstabsbalken 1 µm.^[84] Wiedergabe mit Genehmigung der Royal Society of Chemistry, Copyright 2003.

Justierung der räumlichen Umgebung und durch Einsatz mechanischer Kräfte konnten sie die Silikatbildung hin zur gewünschten Struktur lenken.^[84] In einem ähnlichen Ansatz versetzten Cole et al. eine Lösung des R5-Peptids in Phosphatpuffer mit Titan(IV)-bis(ammoniumlactat)-dihydroxid. Das Peptid löste die schnelle Ausfällung von Titanphosphat unter Bildung aggregierter sphärischer Partikel mit Durchmesser zwischen 700 nm und 10.6 µm aus (Abbildung 5a).^[83] Wright und Mitarbeiter zeigten darüber hinaus, dass R5 die Bildung von TiO_2 -Nanopartikeln auch bei Raumtemperatur katalysieren kann (Abbildung 5b). In diesem Fall nahm die Menge an gefälltem TiO_2 linear mit zugesetztem Peptid bis zu einer Konzentration von ca. 6 mg mL^{-1} zu.^[82] Um die Rolle von R5 bei der Mineralisation von TiO_2 zu ergründen, untersuchten Wright et al. auch eine Reihe verwandter Peptide; die Autoren vermuteten, dass die selbstorganisierten Peptidstrukturen ausschlaggebend für die Bildung von TiO_2 sind und dass insbesondere das Motiv RRIL für die Selbstorganisation von R5 wichtig ist.

Das Peptid GLRSKSKKFRPDIQYPDATDEDITSHM, das aus dem Protein Osteopontin (OPN) identifiziert und isoliert wurde, bindet spezifisch Kollagen. Der Komplex aus Kollagen und diesem Peptid vermittelt die Mineralisation von Hydroxyapatit (HA) in vitro und in vivo. Die Kollagenoberfläche allein konnte keine nennenswerte Apatit-Keimbildung auslösen, während GLRSKSKKFRPDIQYPDATDEDITSHM alleine die Biomineralisation von Apatit initiieren konnte (Abbildung 6).^[92]

Das Peptid Pelovaterin, isoliert aus Eierschalen von *Pelodiscus sinensis* (der chinesischen Weichschildkröte), ist ein glycinreiches Peptid aus 42 Aminosäuren mit drei Disulfidbrücken. Das Peptid kontrolliert die Bildung einer metastabilen Vaterit-Phase, wobei es CaCO_3 -Kristalle verschiedener Morphologien aufwachsen lässt (Abbildung 7). Bei

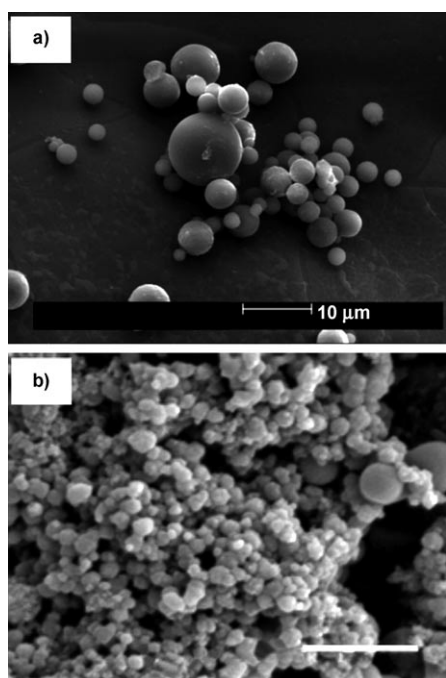


Abbildung 5. REM-Aufnahmen von a) Titanphosphatkügelchen^[83] und b) Titandioxid-Nanopartikeln (Maßstabsbalken 1.2 µm),^[82] die mithilfe des Peptids R5 gebildet wurden. Wiedergabe mit Genehmigung der American Chemical Society, Copyright 2005.

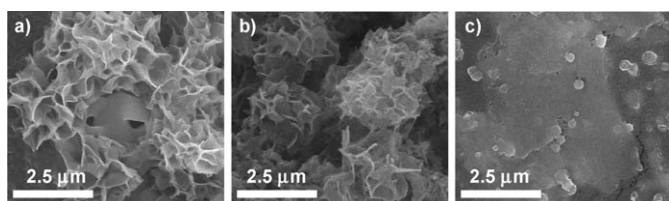


Abbildung 6. REM-Aufnahmen einer Hydroxyapatit-Keimbildung a) mit Peptid + Kollagen; b) mit Peptid allein; c) mit Kollagen ohne Peptid.^[92] Wiedergabe mit Genehmigung von Elsevier, Copyright 2007.

einer Peptidkonzentration von 5–100 µg mL⁻¹ bilden sich blumenförmige Kristalle aus Vaterit, während sphärische Vaterit-Partikel (25–30 µm) ausschließlich bei höheren Peptidkonzentrationen (≥ 0.5 mg mL⁻¹) auftreten. Die Kugeldurchmesser nehmen deutlich ab, und einige der Kügelchen verschmelzen miteinander zu größeren Aggregaten, wenn die Peptidkonzentration weiter erhöht wird.^[112]

In einigen Fällen lassen sich natürliche Peptide isolieren und einsetzen, um die Keimbildung von nichtnatürlichen anorganischen Materialien zu bewirken. Wright und Mitarbeiter zeigten, dass das histidinreiche Epitop (HRE) AH-HAHHAAD aus dem histidinreichen Protein II von *Plasmodium falciparum* die Synthese einer Reihe von Metallsulfid-, Metalloxyd- und Metallclustern (mit Metall der Oxidationsstufe 0) vermittelt.^[113,114] Der Syntheseprozess umfasst zwei Schritte: Zunächst bildet sich ein Metall-HRE-Komplex, dann folgt die Keimbildung der Nanokristalle. Beispielsweise mineralisiert das histidinreiche Peptid AHHAHAAD (HRE) effizient Goldionen. Matsui und Mitarbeiter zeigten, dass Nanoröhren, die mit HRE-Peptiden beschichtet sind, als

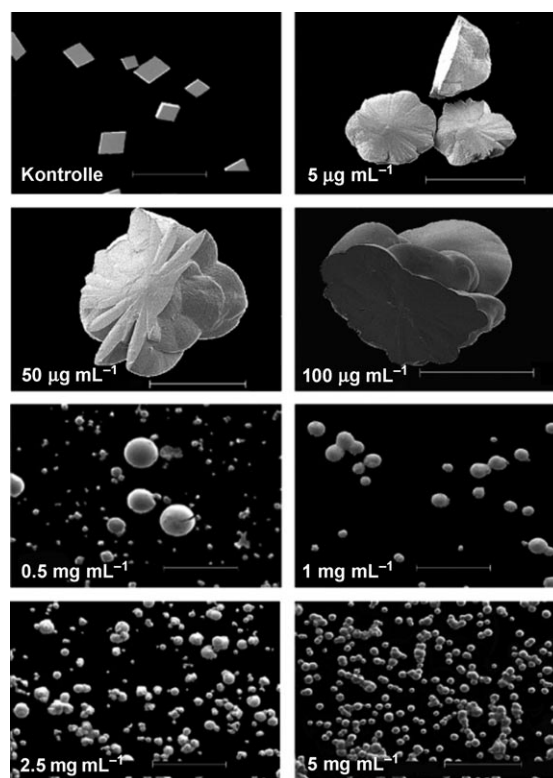


Abbildung 7. REM-Aufnahmen von CaCO₃-Kristallen, die bei unterschiedlichen Konzentrationen des Peptids Pelovaterin gewachsen sind.^[112] Die Peptidkonzentration ist auf den Abbildungen vermerkt. Der Maßstabsbalken entspricht jeweils 50 µm. Wiedergabe mit Genehmigung der American Chemical Society. Copyright 2005.

Matrizen dienen können, um Goldionen zu monodispersen Goldnanopartikeln auf der Oberfläche der Nanoröhren zu mineralisieren (Abbildung 8).^[74]

2.2. Genetisch veränderte Peptide

Die Biomineralisationspeptide der Natur sind in ihrer Zahl und Vielfalt begrenzt. Sie haben Jahrtausende der

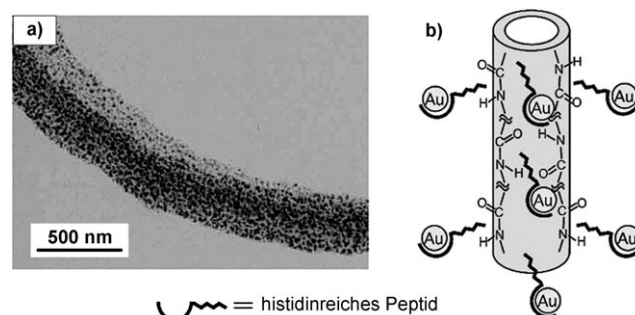


Abbildung 8. a) TEM-Aufnahme (Transmissionselektronenmikroskopie) monodisperser Goldnanopartikel auf einer mit histidinreichem Peptid beschichteten Nanoröhre; b) Goldnanopartikel bilden sich an den Histidinpositionen auf den Nanoröhren.^[74] Wiedergabe mit Genehmigung der American Chemical Society. Copyright 2002.

Evolution hinter sich und sind meist spezifisch für die Keimbildung anorganischer Materialien, deren Vorstufen in großen Mengen in der Umwelt vorkommen (z.B. Calciumcarbonat,^[40,42,96] Kieselsäure,^[41,107] Eisenoxid^[39,99] und andere). Es gibt jedoch viele andere nützliche anorganische Materialien, die in biologischen Systemen nicht existieren (Platin, Gold, Silber, Cadmiumsulfid etc.) und für die es deshalb keine natürlichen Peptide oder Proteine gibt, die eine Keimbildung unter milden Bedingungen vermitteln würden. Natürlich wäre es nützlich, auch für die Keimbildung und Bildung nichtnatürlicher anorganischer Materialien Peptide zur Verfügung zu haben.

Ansätze mit kombinatorischen Bibliotheken (z.B. Phagendisplay oder Zelloberflächendisplay) wurden erfolgreich zur Entwicklung solcher neuen Peptide eingesetzt, die außergewöhnliche sequenzspezifische Affinitäten zu nicht-natürlichen anorganischen Materialien aufweisen.^[37] Wie in Abbildung 9 illustriert, werden bei diesen Methoden randomisierte Nucleinsäuresequenzen in bestimmte Gene des Phagengenoms oder in bakterielle Plasmide inseriert. Diese Sequenzen codieren für die Expression bestimmter Peptide auf der Oberfläche des Phagen oder des Bakteriums. Millionen unterschiedlicher Phagen oder Zellen, die unterschiedliche Peptide auf ihrer Oberfläche tragen, werden spezifischen anorganischen Materialien ausgesetzt (z.B. Gold oder Platin). Mit stringenten Waschungen werden dann solche Phagen oder Zellen, die keine Oberflächenpeptide tragen, die starke Wechselwirkungen mit dem anorganischen Material eingehen, entfernt, stark wechselwirkende Phagen oder Zellen werden gesammelt. Beim Phagendisplay werden die eluierten Phagen in einer bakteriellen Wirtszelle vervielfältigt. Ähnlich werden eluierte Zellen beim Zelloberflächendisplay kultiviert. Die so gewonnenen Phagen oder Zellen werden dann

erneut dem anorganischen Material ausgesetzt. Der Zyklus wird mit zunehmend stringenteren Waschbedingungen wiederholt, bis nur Phagen oder Zellen mit sehr hochaffinen Oberflächenpeptiden zurückbleiben. Die Peptidsequenzen werden dann über die Entschlüsselung des viralen oder bakteriellen Genoms bestimmt.

Auf diese Weise wurden zahlreiche neue Peptide gewonnen, die hohe Bindungsaffinitäten zu verschiedenen anorganischen Materialien aufweisen, darunter ZnO,^[87,115] Cu₂O,^[115] GeO₂,^[116] SiO₂,^[117,118] TiO₂,^[82,117,119] Cr₂O₃,^[120] Fe₂O₃,^[121] PbO₂,^[120] CoO,^[120] MnO₂,^[120] CaCO₃,^[122] BaTiO₃,^[88] CaMoO₄,^[91] Hydroxyapatit (HA),^[123] GaAs,^[69] ZnS,^[81,124] CdS,^[79,124] FePt,^[78] Ag,^[70] Au,^[125–127] Pt,^[37] Pd,^[37] Co^[77] und Ti.^[128] Viele dieser Peptide vermitteln die Bildung spezifischer anorganischer Nanopartikel bei Raumtemperatur. Beispiele für die Entwicklung und den Einsatz solcher Peptide bei der Synthese anorganischer Nanostrukturen werden im Folgenden behandelt. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Peptide durch Phagendisplay isoliert.

Adschiri et al. isolierten fünf Peptide mit Affinitäten für ZnO, wobei die Variante ZnO-1 (EAHVMHKVAPRP) die stärkste Affinität zeigte. Ein Peptid, das durch C-terminale Verlängerung um die Sequenz GGGSC erhalten wurde, vermittelte die Synthese von „blütenförmigen“ ZnO-Nanostrukturen bei Raumtemperatur (Abbildung 10).^[87] Dass die Konjugation des Pentapeptids GGGSC an das ZnO-Peptid entscheidend für die Synthese von ZnO aus Zn(OH)₂ ist, wurde in verschiedenen Kontrollexperimenten gezeigt. Verlängerte man z.B. das ZnO-Peptid mit GGGSS, kam es zu keiner Kristallisation von ZnO. Auch das Pentapeptid GGGSC alleine konnte aus einer Zn(OH)₂-Lösung weder Zn(OH)₂ kondensieren noch ZnO abscheiden. Ebenso blieb die Konjugation von GGGSC an ein Peptid, das nicht an ZnO

bindet, wirkungslos. Die Autoren schlugen daher vor, dass das ZnO-1-Peptid mit Zn(OH)₂ wechselwirkt und dann der Cysteinrest in GGGSC die Dehydratation von Zn(OH)₂ einleitet.

Sandhage et al. identifizierten mehrere Germanium-bindende Peptide. Vor allem die Peptide Ge8 (SLKMPHWPHELLP) und Ge34 (TGHQSPGAYAAH) waren in der Lage, bei Raumtemperatur aus einer Germaniumalkoxid-Lösung schnell ein Netzwerk von amorphen Germaniumoxid-Nanopartikeln auszufällen (Abbildung 11).^[116] Das Peptid Ge2 (TSLYTDRRSTPL) hatte eine viel niedrigere Germaniumoxid-fällende Aktivität, und das Präzipitat war mit bloßem Auge schwer zu erkennen. Ein sorgfältiger Vergleich der drei Peptide ergab, dass Ge8 und Ge34 hydroxy- und imidazolhaltige Aminosäuren enthalten. Ge8 hat außerdem einen basischeren isoelektrischen Punkt

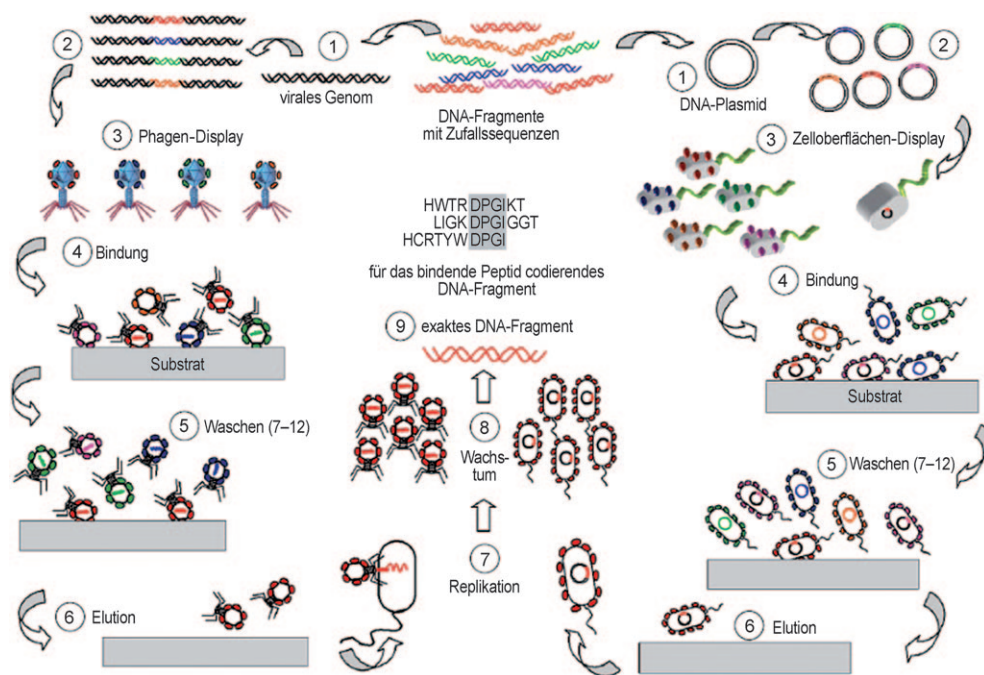


Abbildung 9. Phagendisplay und Zelloberflächendisplay.^[37] Wiedergabe mit Genehmigung der Nature Publishing Group. Copyright 2003.

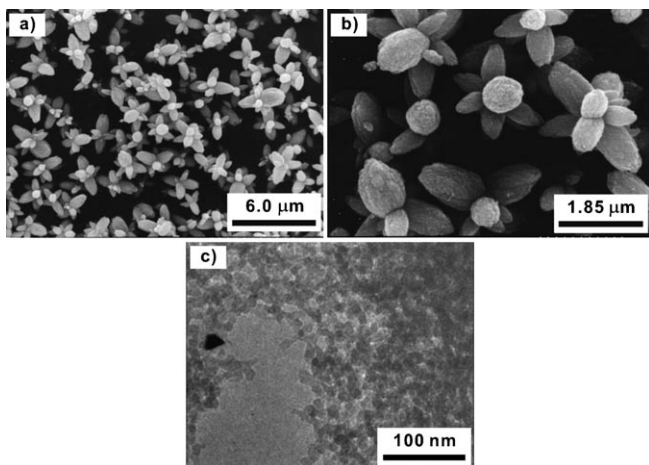


Abbildung 10. a,b) REM- und c) TEM-Aufnahmen von ZnO-Partikeln, die mit dem Peptid EAHVMHKVAPRPGGSC ausgefällt wurden.^[87]

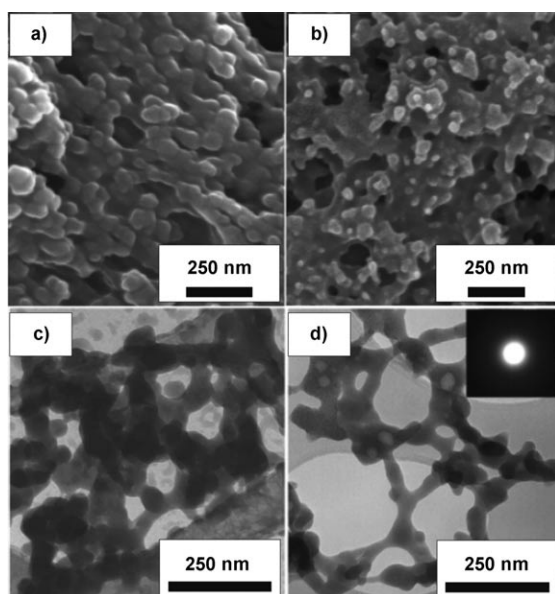


Abbildung 11. Nanopartikel-Netzwerk aus Germaniumdioxid, hergestellt mithilfe von GeO_2 -bindenden Peptiden. a,b) SEM-Aufnahmen von Partikeln, die mit Ge8 (a) und Ge34 (b) hergestellt wurden. c,d) TEM-Aufnahmen von Partikeln, die mit Ge8 (c) und Ge34 (d) hergestellt wurden.^[116] Wiedergabe mit Genehmigung der Royal Society of Chemistry. Copyright 2004.

pI und eine höhere Germaniumoxid-fällende Aktivität als Ge34.

Die gleichen Autoren konnten auch zeigen, dass die Peptide BT1 (HQPANDPSWYTG) und BT2 (NTISGLRY-APHM) die Bildung von ferroelektrischem (tetragonalem) Bariumtitanat (BaTiO_3) bei Raumtemperatur innerhalb von 2 Stunden aus einer wässrigen Lösung einer Vorstufe bei etwa neutralem pH-Wert katalysieren (Abbildung 12). In Kontrollexperimenten fanden sie heraus, dass die Kombination bestimmter konservierter Aminosäuren (mit Hydroxy- oder Aminogruppen, geladen, hydrophob) in den Peptiden BT1 und BT2 für die Bildung des kristallinen (tetragonalen) BaTiO_3 entscheidend ist.^[88]

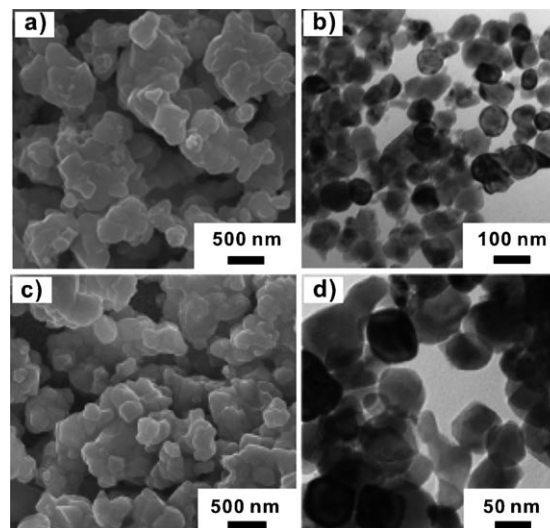


Abbildung 12. a,c) SEM-Aufnahmen von BaTiO_3 , hergestellt mit dem Peptid BT1 (a) und BT2 (c). b,d) TEM-Aufnahmen von BaTiO_3 , hergestellt mit dem Peptid BT1 (b) und BT2 (d).^[88] Wiedergabe mit Genehmigung der American Chemical Society. Copyright 2008.

Peptide, die spezifisch für die Bindung metallischer Platinphasen sind, wurden ebenso isoliert. Naik et al. identifizierten mittels Phagendisplay und Polymerasekettenreaktion (PCR) das Cobalt-bindende Peptid Co1-P10 (HYP-TLPLGSSTY), das die Keimbildung und Bildung einzelner CoPt-Nanopartikel mit einem mittleren Durchmesser von 3.5 ± 0.5 nm steuert (Abbildung 13).^[77] Durch die Kombina-

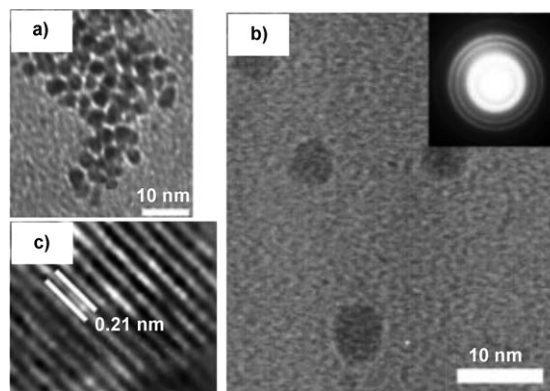


Abbildung 13. TEM-Aufnahmen von CoPt-Nanopartikeln, hergestellt mit dem Peptid Co1-P10.^[77]

tion von PCR-Amplifikation und typischen In-vitro-Evolutionsmethoden lassen sich Peptide entdecken, die ansonsten unbemerkt geblieben wären. Belcher und Mitarbeiter isolierten ein FePt-spezifisches Dodecapeptid HNKHLPSTQ-PLA^[78] und stellten damit FePt-Nanopartikel mit mittleren Durchmessern von 4.1 ± 0.6 nm her (Abbildung 14). Diese Nanopartikel sind bei Raumtemperatur ferromagnetisch (Abbildung 14d).^[78]

In manchen Fällen können Peptide spezifisch an eine Kristallfläche eines anorganischen Nanokristalls binden. Naik et al. konnten zeigen, dass das Peptid NPSSLFRYLPD

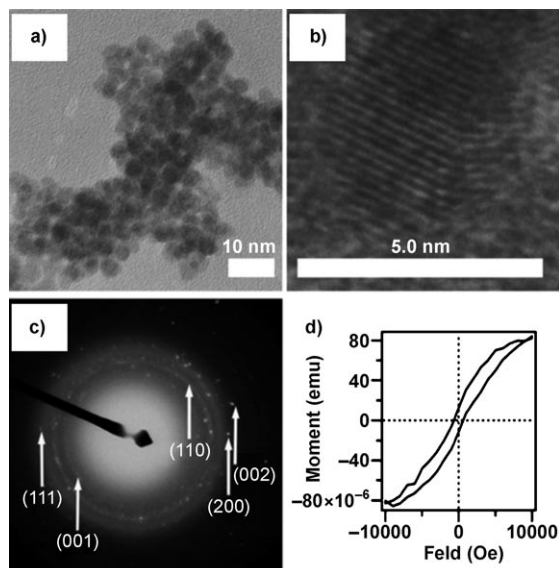


Abbildung 14. a,b) TEM-Aufnahmen von FePt-Nanopartikeln, hergestellt mit dem Peptid HNKHLPSTQPLA. c) Elektronenbeugungsdiagramm. d) Charakterisierung von FePt-Nanopartikeln durch SQUID-Magnetometrie.^[78] Wiedergabe mit Genehmigung der American Chemical Society. Copyright 2004.

(AG4) die Bildung von hexagonalen, sphärischen und dreieckigen Silbernanopartikeln aus einer wässrigen Lösung von Silberionen dirigiert (Abbildung 15). Das Peptid bindet spezifisch an die Ag(111)-Fläche und ermöglicht so die Synthese polyedrischer Silberkristalle mit flächenzentriert-kubischen Gittern.^[70]

Hydroxyapatit (HA) $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ ist der wichtigste anorganische Bestandteil von Zähnen und Knochen. HA und von HA abgeleitete Komposite werden zunehmend bei Anwendungen in der Geweberegeneration als Stützstruktur eingesetzt, wenn Stammzellen zu einer Differenzierung in osteogene Zelllinien (also für das Knochenwachstum) geführt

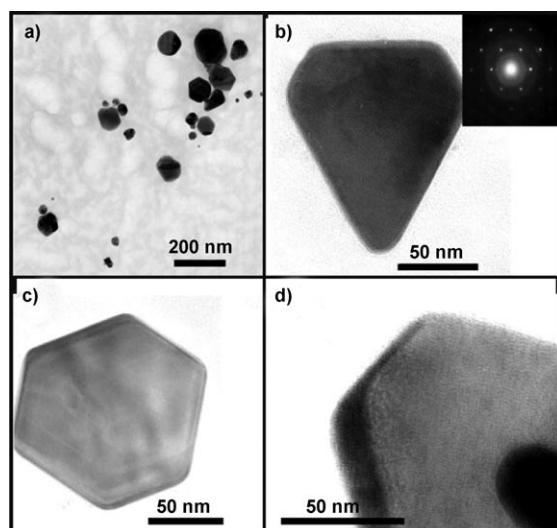


Abbildung 15. Silbernanopartikel, hergestellt mit dem Peptid NPSSLFRYLPSD (AG4).^[70] Wiedergabe mit Genehmigung der Nature Publishing Group. Copyright 2002.

werden sollen. Becker et al. isolierten ein Peptid SVSVGMKPSRP (HA 6-1) mit starker Affinität und Spezifität für HA.^[123] Untersuchungen der Bindungsspezifität mit Fluoreszenzmikroskopie ergaben, dass das Peptid sehr spezifisch an kristallinen HA bindet, aber kaum Adhäsion an Calciumcarbonat und amorphes Calciumphosphat ($\text{aCa}_3(\text{PO}_4)_2$) zeigt. Dies deutet darauf hin, dass das Peptid nicht einfach nur die Phosphatkomponenten des Minerals erkennt, sondern dass seine Adhäsion sowohl von der chemischen Zusammensetzung des Minerals als auch von der definierten physikalischen Anordnung der Verbindungen (d.h. von der Kristallstruktur) an der Oberfläche abhängt. Dies passt auch zu den Befunden, dass HA-Regionen im lateralen Querschnitt eines menschlichen Zahns erfolgreich von diesem HA-spezifischen Peptid erkannt wurden.

2.3. Rational entworfene Peptide

Die in den Abschnitten 2.1 und 2.2 beschriebenen Peptide wurden alle durch evolutionäre Prozesse erzeugt, sodass in ihre Entwicklung nur wenig an „Design“ eingeflossen ist. Ein zentrales Ziel vieler Forschungsarbeiten ist es daher, die Mechanismen zu verstehen, die der Fähigkeit von Proteinen und Peptiden zugrundeliegen, Mineralien und anorganische Substrate zu erkennen und mit hoher Affinität zu binden. Ein besseres Verständnis dieser Vorgänge ist für einen rationalen Entwurf dieser Peptide notwendig.

Wissenschaftler und Ingenieure haben große Anstrengungen darauf verwendet, die Beziehungen zwischen Peptidsequenz und Bindungsaffinität und -spezifität zu verstehen. Aus diesen Arbeiten sind neue Peptide mit interessanten Eigenschaften hervorgegangen.^[37,94] So verglichen Naik et al. das Peptid AYSSGAPPMPPF (das mit Phagendisplay identifiziert worden war) mit davon abgeleiteten Derivaten, in denen Schlüsselpositionen der Sequenz substituiert, entfernt oder vertauscht waren, bezüglich ihrer Fähigkeit, die Bildung von Goldnanopartikeln zu vermitteln.^[129] Ein Alanin-substituiertes Peptid (AYSSGAPPAPPF) wies die höchste Affinität für Gold auf, wohingegen ein Prolin-substituiertes Peptid (AYPPGAPPMPPF) fast keine Affinität hatte. Andere Peptide wie ASSSGAPPMPPF, AMSSGAPPYPPF und PSPGSAYAPFPM zeigten mäßige Bindungsaffinitäten. Aus diesen Beobachtungen leiteten die Autoren ab, dass Hydroxygruppen von Serin und Tyrosin wahrscheinlich für die hohen Affinitäten der Peptide für die Oberfläche von Goldnanopartikeln erforderlich sind.^[129]

In einigen Fällen ist die Rolle von Peptiden bei der Reduktion von Metallsalzen und der Keimbildung von Nanopartikeln noch unklar. Es ist jedoch bekannt, dass Tyrosin redoxaktiv und ein starker Elektronendonator ist. In manchen Fällen kann es $\text{Au}^{3+}/\text{Ag}^+$ -Ionen in situ zu Au^0/Ag^0 -Kolloiden reduzieren. Mit einer Reihe von Tyrosin-haltigen Oligopeptiden wurden Gold- und Silbernanopartikel aus Salzvorstufen in situ durch ein einfaches peptidkatalysiertes Redoxverfahren bei Raumtemperatur hergestellt. Mandal et al. wiesen nach, dass Tyrosin-haltige Oligopeptide als stabilisierende und reduzierende Agentien für die Synthese von Gold- und Silbernanopartikeln dienen können.^[130,131] Die Größe der

entstehenden Nanopartikel nimmt mit der Zahl der vorhandenen Tyrosinreste zu. Sie vermuteten, dass die Dityrosin-form des Peptids sich während der Nanopartikelsynthese bildet und dass die Reaktionsgeschwindigkeit von der Zahl der Tyrosinreste im Peptid abhängt. In manchen Fällen kann die Redoxaktivität von Tyrosin für die Herstellung von Silber- und Goldnanopartikeln genutzt werden. Ray et al. stellten z. B. Oligopeptidgele aus Tyrosin-haltigen Peptiden als Bausteinen her.^[132] Die Nanopartikel wurden im supramolekularen Netzwerk der Gelphase fixiert und stabilisiert und entlang der nanostrukturierten Gelfasern aufgereiht (Abbildung 16).

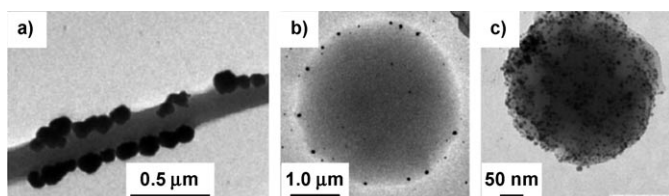


Abbildung 16. a) Goldnanopartikel, aufgereiht entlang einer Gelfaser. b) Goldnanopartikel, die innerhalb eines Gelnetzwerkes gebildet wurden. c) Silbernanopartikel, eingebettet in ein sphärisches schwammartiges Gelnetzwerk.^[132] Wiedergabe mit Genehmigung der Royal Society of Chemistry. Copyright 2006.

In vielen Fällen lassen sich Hinweise auf Struktur und Funktion durch die Sequenzuntersuchung an natürlich vorkommenden Peptiden gewinnen. Ausgehend von der Hypothese, dass hauptsächlich positiv geladene Aminosäurereste für Biosilifizierungsprozesse in der Natur zuständig sind, wurde das künstliche Peptid Poly(L-lysin) (PLL) auf seine Fähigkeit zur Vermittlung der Silifizierung untersucht.^[85,133–136] Es wurde gefunden, dass PLL die Bildung von Silikat durch Hydrolyse von Kieselsäure innerhalb von Minuten induziert. Shantz et al. stellten fest, dass die Porosität des gebildeten Silikats über die Sekundärstruktur des PLL eingestellt werden kann. Liegt PLL als α -Helix vor, hat das gebildete Silikat einheitliche Poren von 1.5 nm Durchmesser. Silikat, das mit PLL in β -Faltblattkonformation synthetisiert wurde, hat größere Poren, und der Porendurchmesser war eine Funktion der Peptidkonzentration.^[136] Nach Ergebnissen von Naik et al. kann auch das Molekulargewicht von PLL die Morphologie des gebildeten Silikats beeinflussen. PLL mit höherem Molekulargewicht bildet hexagonale Silikatplättchen, während niedermolekulares PLL sphärische Silikat-Nanopartikel bildet (Abbildung 17). Während der Silikatbildung durchläuft hochmolekulares PLL in Gegenwart von Kieselsäure und Phosphat-Ionen eine schnelle Umlagerung vom Zufallsknäuel zu einer Helixstruktur. Die Bildung dieser helicalen PLL-Ketten verursacht dann die Bildung hexagonaler Silikatplättchen. Demgegenüber kann niedermolekulares PLL keine Helixstruktur einnehmen und durchläuft auch keine Umlagerung der Sekundärstruktur.

In Analogie zur Bildung biologischer Glasfasern codierten Börner und Mitarbeiter strukturelle und funktionelle Information in eine faserähnliche Nanostruktur, die zur Steuerung des Silifizierungsprozesses entworfen war.^[137] Zunächst kombinierten sie Polyethylenoxid (PEO) mit zwei Oligopeptiden (VTVT) zu hybriden Peptid-Polymer-Baustei-

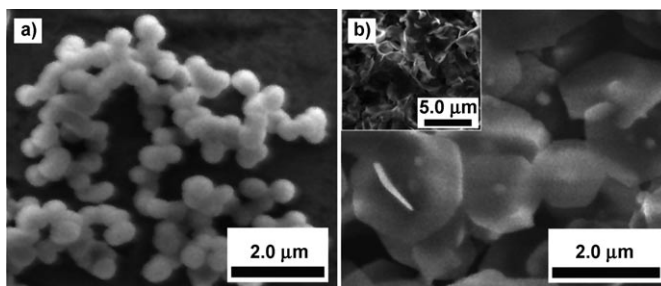


Abbildung 17. a) Silikat-Netzwerk, hergestellt mit dem Peptid PLL₂₀ (mit 20 Aminosäureresten). b) Sechseckige Silikatplättchen, hergestellt mit dem Peptid PLL₂₂₂ (mit 222 Aminosäureresten).^[133] Wiedergabe mit Genehmigung der American Chemical Society. Copyright 2005.

nen.^[137,138] Getrieben durch die Bildung von β -Faltblättern zwischen den VTVT-Oligopeptiden ordneten sich die Bausteine durch Selbstorganisation zu Nanobändern mit den Peptid- β -Faltblättern als Kern und PEO als Hülle an. Die Nanobänder wiesen entlang ihrem Zentrum wohldefinierte Bereiche (Flecken) auf, die präzise positionierte Hydroxygruppen von Threonin (T) enthielten (Abbildung 18a). Nach Zugabe von vorab hydrolysiertem Tetramethoxysilan in eine verdünnte Lösung der Nanobänder in Ethanol dirigierten die Hydroxy-Flecken die Silikat-Bildung, was in der spontanen Abscheidung von makroskopischen Fasern binnen Sekunden resultierte (Abbildung 18b). Durch Kalzinieren des Komposits wird die organische Komponente vollständig zersetzt, und man erhält poröse Silikatfasern (Abbildung 18c).

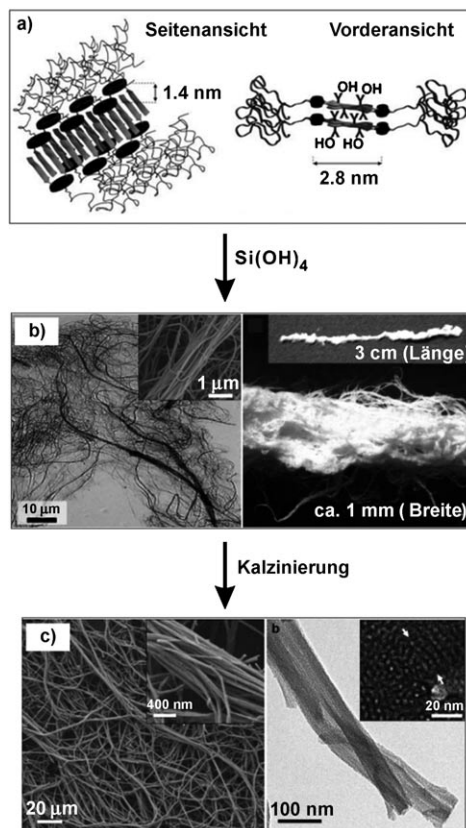


Abbildung 18. a) Funktionalisiertes Nanoband. b) Organisch-anorganische Silikatkompositfasern. c) Poröse Silikatfasern.^[137]

Andere Arbeitsgruppen stellten ebenfalls maßgeschneiderte Peptide für die gerichtete Nukleation anorganischer Materialien her. Kelly et al. zeigten, dass ein leicht zu synthetisierendes amphiphiles Peptidomimetikum spontan eine Monoschicht von β -Faltblättern an einer Luft-Wasser-Grenzschicht bildet und die [010]-Oberfläche von CdS-Nanokristallen nukleiert. Auf diese Weise wuchsen CdS-Kristalle mit kontrollierten Längen und Breiten von 2.5–5.0 nm.^[139] Stupp und Mitarbeiter stellten nanostrukturierte Fasern aus Peptid-Amphiphil(PA)-Bausteinen her und setzten diese als Matrize für die Keimbildung von Hydroxyapatit ein (Abbildung 19). Interessanterweise wuchsen die HA-Kristalle mit ihrer *c*-Achse an der Faserachse entlang.^[140] Als Erklärung wird vermutet, dass die negativ geladenen Oberflächen der Nanofasern die Mineralisation von HA unterstützen. Die Orientierung der Kristallkeime und das anschließende Kristallwachstum werden durch die PA-Micellen kontrolliert.

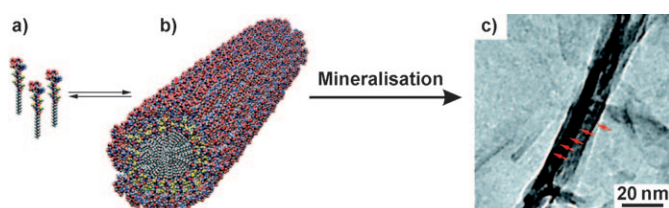


Abbildung 19. Mineralisation von Hydroxyapatit (HA) mit einem Peptid-Amphiphil. a) Amphiphiles Peptid (PA). b) Modell der Peptid-faser. c) Reife Hydroxyapatitkristalle (rote Pfeile) bedecken die Peptid-faser vollständig.^[140] Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

3. Peptidbasierte Gerüststrukturen für die Aggregation anorganischer Nanopartikel

Anorganische Nanopartikel werden oft als „künstliche Atome“ bezeichnet, und man erwartet von ihnen, dass sie Bausteine für neue Materialien mit verbesserten Eigenschaften sein können.^[1,29,141–143] Hierzu bedarf es Methoden zur Organisation der Nanopartikel und deren Anordnung zu wohldefinierten ein-, zwei- und dreidimensionalen hierarchischen Architekturen. In neuerer Zeit wurden viele Techniken entwickelt, mit denen die kontrollierte Aggregation anorganischer Nanopartikel gelingt.^[1,29,141–143] Ein Beispiel ist der Einsatz von Polymeren^[146–148] und Biomolekülen^[36,46,47,72,142,143,148,149] als Matrizen. Die Auswahl der Matrixkomponente richtet sich gewöhnlich nach ihrer Fähigkeit zur Bindung an Nanopartikel, ihrem Selbstorganisationsverhalten und ihrer Größe, die generell ähnlich der Nanopartikelgröße sein sollte.

Vor allem die Verwendung von Peptiden zur Anordnung anorganischer Nanopartikel wurde in jüngster Zeit intensiv erforscht, da Peptide einzigartige Selbstorganisations-^[34,35,48,54,93] und Erkennungseigenschaften^[37,47,50,94] aufweisen. Mit peptidbasierten Verfahren wurden vielfältige Überstrukturen aus anorganischen Nanopartikeln entworfen und synthetisiert, darunter Nanopartikelketten,^[150–152] -blät-

ter,^[153] -kugeln^[154–156] und -Doppelhelices.^[72] Im folgenden Abschnitt stellen wir einige repräsentative Methoden und Nanopartikel-Überstrukturen vor.

3.1. Peptidgerüste

Der Aufbau anorganischer Nanopartikel mithilfe selbstorganisierter Peptidgerüste verläuft im Allgemeinen über mehrere unabhängige Schritte. Dazu können gehören: 1) die Peptidaggregation, 2) die Synthese der Nanopartikel, 3) die Funktionalisierung der Nanopartikeloberfläche mit Liganden, die mit der Peptidmatrize wechselwirken können, und 4) das Mischen der Matrizenstrukturen mit den funktionalisierten Nanopartikeln mit anschließender Aggregation. In einigen Fällen erfolgen Keimbildung und Wachstum der Nanopartikel direkt auf der peptidbasierten Matrize. Die Methoden lassen sich nach der Art der Wechselwirkung klassifizieren, die die Partikelorganisation steuert. Man unterscheidet zwischen elektrostatischen Wechselwirkungen, Metall-Ligand-Wechselwirkungen und Peptidfaltungen.

3.1.1. Elektrostatische Wechselwirkungen

Da viele kolloidale anorganische Nanopartikel negativ geladen sind, werden oft positiv geladene peptidbasierte Nanostrukturen entwickelt und synthetisiert, um als Gerüststruktur für eine elektrostatisch getriebene Zusammenlagerung von Nanopartikeln zu dienen. Wang und Mitarbeiter zeigten, dass das T1-Peptid RGYFWAGDYNFYF durch Selbstorganisation Nanofasern bilden kann, die mehrere Mikrometer lang sind und einen Durchmesser von etwa 10 nm haben.^[150] Es wurde postuliert, dass nach der Protonierung von T1 die Nanofasern mit positiv geladener Oberfläche negativ geladene Metallnanopartikel anziehen und diese ordnen. Um die Hypothese zu testen, wurde eine Lösung von T1-Peptidfasern bei pH 6 mit 3.6 nm großen Goldnanopartikeln versetzt. Die Nanopartikel lagerten an die Peptidfasern an und bildeten doppelhelicale Bereiche mit Längen von mehreren hundert Nanometern bis mehreren Mikrometern (Abbildung 20).^[150] Mit kleinen Goldpartikeln lassen sich doppelhelicale Anordnungen bilden, während sich große Partikel, insbesondere solche mit einem mittleren Durchmesser von über 10 nm, eher zufällig an die Peptidnanofasern anlagern. Zum Beweis, dass die treibende Kraft tatsächlich die elektrostatischen Wechselwirkungen sind, zeigten die Autoren, dass die Anlagerung der Nanopartikel im Sauren begünstigt ist, während sie im Basischen kaum beobachtet wird. Es fällt auf, dass Peptidfasern und Goldnanopartikel, wenn man sie bei pH 3.5 mischt, nur einzelsträngige Anordnungen von Goldpartikeln bilden, während bei pH 4.5 einzelsträngige und doppelhelicale Felder entstehen (Abbildung 20). Es wurde spekuliert, dass die T1-Peptidfaser bei pH 6.0 eine helicale Konformation einnimmt, die aber bei pH 3.5 verschwindet.^[150]

Mit einer ähnlichen Strategie stellten Pochan et al. Goldnanopartikel-Blätter her (Abbildung 21), wobei zusammengelagerte β -Faltblatt-Peptidfibrillen als Matrizen wirkten und negativ geladene Goldnanopartikel sich zwischen die

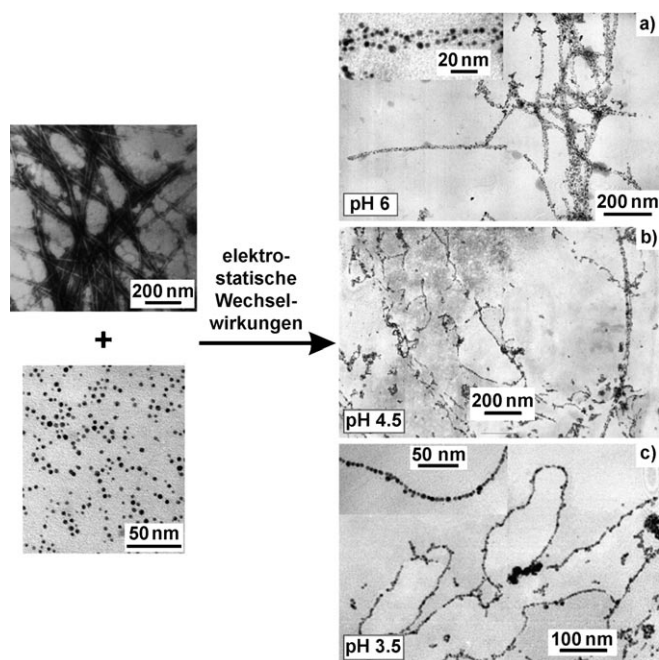


Abbildung 20. Bildung von Goldnanopartikel-Anordnungen bei unterschiedlichen pH-Werten durch Mischen von Peptidnanofasern mit Goldnanopartikeln.^[150]

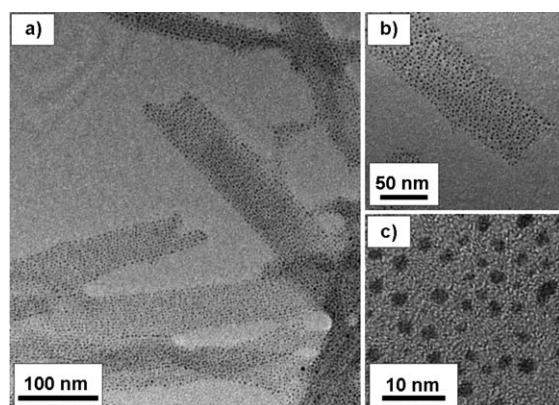


Abbildung 21. TEM-Aufnahmen von Goldnanopartikel-Blättern, die auf unverdrillten laminierten Peptidfasern abgeschieden wurden.^[153]

Fibrillenschichten einlagerten. Die Bildung der Aggregate wird durch elektrostatische Wechselwirkungen mit den positiv geladenen Lysinseitenketten der Fibrillen vermittelt. Die Einlagerung der Goldnanopartikel vergrößerte den Abstand zwischen den Filamenten von 2.5 nm auf 3.9 nm.^[153]

In ganz aktuellen Studien der gleichen Arbeitsgruppe wurden elektrostatische Wechselwirkungen als Triebkraft genutzt, um Ketten von Goldnanopartikeln mit präzisen axialen Abständen herzustellen (Abbildung 22). Im speziellen Fall wurden zunächst Peptidfibrillen mit äquidistanten, positiv geladenen Flecken entlang der Faserachse entworfen. Negativ geladene Gold-Nanopartikel wurden den Peptidfibrillen zugefügt, die sich dann über elektrostatische Wechselwirkung mit den positiv geladenen Histidin-Flecken in einer regelmäßigen Weise auf der fibrillären Matrize anord-

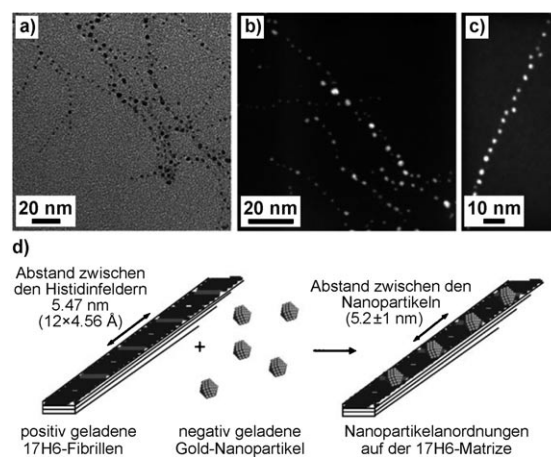


Abbildung 22. a–c) TEM-Aufnahmen von Goldnanopartikelketten. d) Mechanismus, nach dem sich negativ geladene Goldnanopartikel auf den positiv geladenen Histidinflecken der Peptidfasern anlagern.^[151]

neten. Aufgrund der elektrostatischen Abstoßung der Nanopartikel untereinander konnte an jedem Flecken nur jeweils ein Nanopartikel binden.^[151]

Aufbauverfahren, die auf elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen Nanopartikeln und Peptidgerüsten beruhen, sind sehr effektiv, um kleine, negativ geladene Nanopartikel (< 6 nm) herzustellen.^[150, 151, 153] Die umfangreichen Anwendungsmöglichkeiten werden allerdings durch die Größe der Nanopartikel begrenzt, denn größere Partikel binden normalerweise statistisch an die Fibrillenoberflächen.^[153]

3.1.2. Metallkoordination

Das Vorliegen koordinativer Donorzentren in Peptiden (z. B. N-, O- und S-Atome) bietet eine Möglichkeit, die Organisation von Nanopartikeln zu steuern. In diesen Fällen wirkt der Metall-Peptid-Komplex als Matrize.^[157, 158] Mandal und Mitarbeiter funktionalisierten Goldnanopartikel mit carboxylierten Peptiden und zeigten, dass verschiedene Schwermetallionen (Pb^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} und Zn^{2+}) diese funktionalisierten Goldnanopartikel dazu bringen, sich in zwei- und dreidimensionalen Nanostrukturen in wässriger Lösung zu organisieren. Die Bindungen der Metallcarboxylat-Komplexe erzeugen ein Metall-Peptid-Gerüst, das die Organisation der Nanopartikel unterstützt.^[158] Während sich die Partikel bilden, wechselt die Farbe der Lösung von Rot nach Blau. Der Selbstorganisationsprozess erwies sich als vollständig reversibel, wenn man Metallchelatlösungsmittel wie alkalisches EDTA zugab (Abbildung 23).^[158]

3.1.3. Peptidfaltung

JR2EC ist ein gezielt entworfenes Glutaminsäure-reiches Helix-Schleife-Helix-Polypeptid mit 42 Aminosäuren und einer Nettoladung von –5 bei neutralem pH. Unterhalb von pH 6 oder in Gegenwart bestimmter Metallionen faltet sich JR2EC unter Dimerisierung in ein globuläres Vier-Helix-Bündel. Bei neutralem pH kann es mit dem bezüglich der

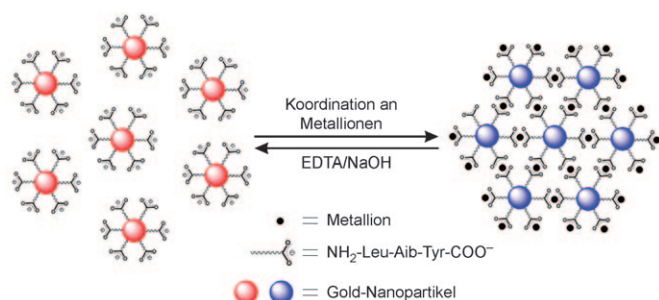


Abbildung 23. Durch Metallionen induzierte reversible Aggregation von Goldnanopartikeln unter Farbwechsel von Rot nach Blau wechselt.^[158]

Ladung komplementären Lysin-reichen Polypeptid JR2KC heterodimerisieren.^[159–163] Anhand von JR2EC zeigten Liedberg et al., dass sich über die Faltung eines Polypeptids die Bildung von Nanopartikeln kontrollieren lässt.^[159–163] Nach kovalenter Immobilisierung von JR2EC auf Goldnanopartikeln konnte die Organisation schaltbar gestaltet werden.^[161] Bei neutralem pH verursachten die peptidfunktionalisierten Partikel eine starke Absorptionsbande mit einem Maximum nahe 520 nm, die darauf hindeutet, dass die Partikel dispergiert sind. Wenn der pH-Wert unter 5 abgesenkt wurde, fand eine deutliche Rotverschiebung des Plasmonresonanzmaximums statt, die auf eine Partikelaggregation zurückgeführt werden kann. Senkt man den pH-Wert auf 3,5, wird JR2EC positiv geladen, und die auftretende elektrostatische Abstoßung zwischen den JR2EC-funktionalisierten Goldpartikeln reicht aus, um die Aggregation aufzuheben. Die Wellenlänge des Resonanzabsorptionsmaximums kehrt daher wieder in die Nähe des Wertes zurück, der auch im Neutralen sichtbar ist.

Liedberg und Mitarbeiter zeigten auch, dass JR2EC sich in Gegenwart von Zn^{2+} in ein Vier-Helix-Bündel falten kann, das aus zwei Helix-Schleife-Helix-Monomeren besteht. Die Partikelaggregation findet also statt, wenn Zn^{2+} zu JR2EC-funktionalisierten Nanopartikeln gegeben wird (Abbildung 24a); durch chelatisierende Agentien wie EDTA lösen sich die Aggregate zu dispersen Nanopartikeln auf.^[159] Auch

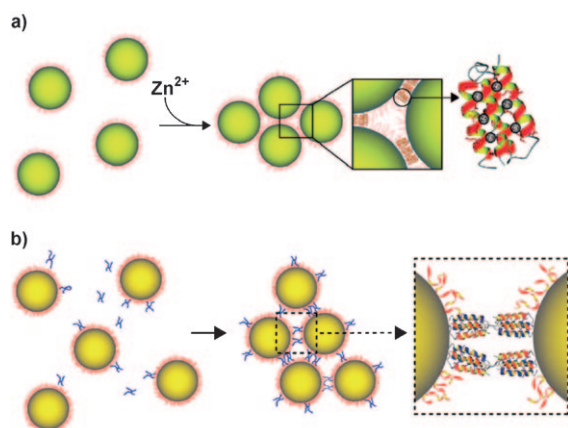


Abbildung 24. Durch Peptidfaltung induzierte Zusammenlagerung von Goldnanopartikeln.^[159,160] Wiedergabe mit Genehmigung der American Chemical Society. Copyright 2008.

die reversible Bildung von Disulfidbrücken wurde ausgenutzt, um die Zusammenlagerung von Nanopartikeln zu bewirken.^[160] Insbesondere das Peptid JR2EC wurde mit dem disulfidhaltigen Verbindungspeptid JR2KC₂ heterodimerisiert und faltete in zwei disulfidvernetzte Vier-Helix-Bündel. Wenn Nanopartikel an JR2EC angehängt wurden, konnte dieser Prozess die Zusammenlagerung von Nanopartikeln induzieren (Abbildung 24b). Die vernetzten Nanopartikel-Überstrukturen konnten aufgelöst werden, indem man die Disulfidbrücken mit Tris(2-carboxyethyl)phosphan (TCEP) spaltete.^[160]

In einigen Fällen steuern peptidbasierte Strukturen nicht nur die Zusammenlagerung von Nanopartikeln, sondern sie schützen sie auch und verbessern ihre Eigenschaften. Li et al. wiesen nach, dass organische Gele aus Diphenylalaninpeptiden als Gerüste dienen können, um eindimensionale Anordnungen lipophiler Quantenpunkte (QDs) oder Goldnanopartikel aufzubauen. Das Peptidgel verkapselt die Nanopartikel und schützt die Quantenpunkte wirksam vor Oxidation. Besonders wichtig ist, dass die Gel-QD-Hybride ihre Phospholumineszenz behalten.^[164] Die Autoren zeigten weiterhin, dass sich auch mit Gelen aus kationischen Dipeptiden (H-Phe-Phe-NH₂-HCl) QDs aggregieren lassen (Abbildung 25a).^[156,164] Wenn die Nanokristall-Organogel-Phase in Wasser überführt wurde, bildeten sich sphärische Überstrukturen mit einem mittleren Durchmesser von 150 nm (Abbildung 25b).^[156]

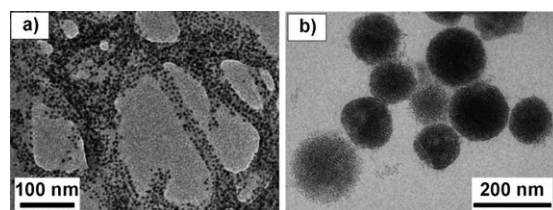


Abbildung 25. a) TEM-Aufnahme faseriger Quantenpunkt-Aggregate. b) TEM-Aufnahme kolloidaler Kügelchen aus QDs.^[156]

3.2. Organisch-peptidische Hybridgerüste

Peptidkonjugate können leicht hergestellt werden, indem man verschiedene organische Moleküle an das Peptid anhängt. Solche Moleküle können die Selbstorganisation der Peptide^[35,49,72] und der Nanopartikel^[152,154,155,165,166] enorm beeinflussen. Stupp et al. haben die Selbstorganisation amphiphiler Peptide und die Anwendung auf entsprechende Bionanomaterialien ausführlich untersucht.^[35,140,152,165,166] Mit Blick auf den Aufbau anorganischer Nanopartikel zeigten sie, dass die aggregierten Peptide als Gerüststruktur Synthese und Organisation von Nanopartikeln steuern können. Dies lässt sich in zwei verschiedenen Strategien ausnutzen:^[152,165,166] Bei der ersten Strategie setzt man auf die Bildung komplementärer Wasserstoffbrücken als treibende Kraft für die Organisation spezifisch funktionalisierter Nanopartikel. Mischte man beispielsweise eine kleine Menge des Peptidkonjugats **2**, das einen Thymin ererkennenden Rest enthält, mit einer viel größeren Menge an Verbindung **1**, die sich in Form von Nanofasern organisieren kann, entstanden

Nanofasern, die Thyminreste an ihrer Oberfläche exponieren.^[152] In einem zweiten Schritt wurden dann Goldnanopartikel mit Diaminopyridin(DAP)-funktionalisierten Alkylthiolen (**3**) modifiziert. Wenn diese Nanopartikel zu einer Suspension der Nanofasern gegeben wurden, lagerten sie sich zu linearen Nanopartikelanordnungen zusammen (Abbildung 26).^[152]

In einer zweiten Strategie gaben Stupp et al. Metallsalze direkt zu einer Suspension von Peptid-Nanofasergelen. Die Metallkationen, die an das Peptid banden, wirkten als Keime für die Mineralisation der Nanopartikel auf der Faser.^[165,166] In einem Beispiel wurde eine Gelsuspension von Nanofasern aus einem amphiphilen Peptid, das S^(P)RGD (S^(P) = Phosphoserin) als Teilsequenz enthält, mit einer Cd(NO₃)₂-

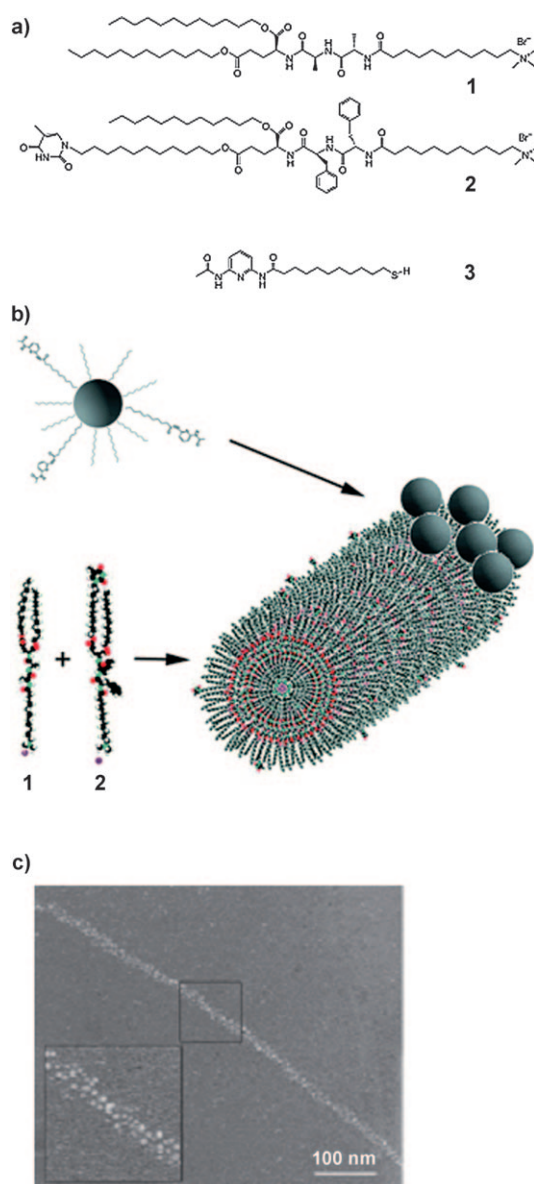


Abbildung 26. a) Struktur DAP-SH (**3**) und den amphiphilen Peptiden **1** und **2**. b) Struktur der aus **2** und **3** zusammengesetzten Nanofasern und Bindung der Nanopartikel an Nanofasern über Wasserstoffbrücken. c) TEM-Aufnahme, die die lineare Nanopartikelanordnung auf einer Nanofaser zeigt.^[152]

Lösung im molaren Verhältnis Cd²⁺/Peptid = 2.4:1 gemischt. Die Keimbildung von CdS-Nanopartikeln wurde durch Einleiten von gasförmigem Schwefelwasserstoff gestartet. Man erhielt Peptidfasern, die mit eindimensionalen Nanopartikelanordnungen aus einzelnen CdS-Nanopartikeln von etwa 3–5 nm besetzt waren (Abbildung 27 a). Jedes Partikel be-

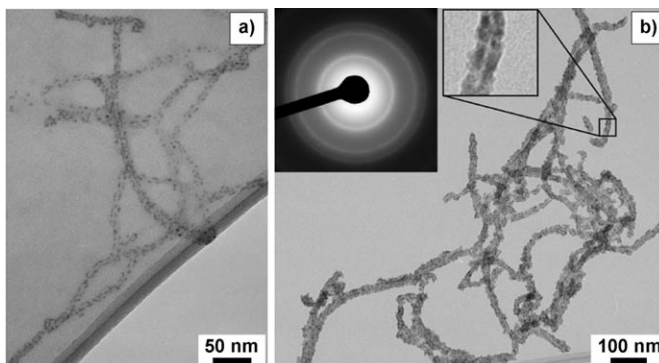


Abbildung 27. TEM-Aufnahmen von eindimensionalen CdS-Nanostrukturen auf Peptidnanofasern als Matrizen.^[165] Wiedergabe mit Genehmigung der American Chemical Society. Copyright 2004.

stand aus einem CdS-Einkristall mit Zinkblendestruktur. In einigen Fällen wurde eine Lücke von 2–3 nm zwischen zwei Reihen von CdS-Partikeln beobachtet, ein Abstand also, der etwa der Größe des hydrophoben Faserkerns entspricht. Bei einem höheren Cd²⁺/Peptid-Verhältnis von 24:1 waren die Peptidfasern vollständig von CdS-Partikeln mit kubischer Zinkblendestruktur eingehüllt. In diesem Fall schien die CdS-Schicht aus einer kontinuierlichen polykristallinen Umhüllung aus Körnern von 5–7 nm zu bestehen. Ein 2–3 nm breiter Streifen, der elektronenmikroskopisch sichtbar wurde, deutete darauf hin, dass nur der hydrophobe Kern der Peptidfaser unmineralisiert blieb (Abbildung 27 b).^[165] In diesem Fall wurde die Bindungsaffinität zwischen Peptid und Metallion als Schlüsselfaktor für die Zusammenlagerung der Nanopartikel eingeschätzt.^[165]

Auch Blockcopolypeptide wurden zur Aggregation von Nanopartikeln eingesetzt. Held et al. steuerten mit dem Blockcopolypeptid Poly(EG₂-K)₁₀₀-b-poly(D)₃₀ die Zusammenlagerung von suspendierten 6 nm großen γ -Fe₂O₃-Nanopartikeln (Maghämite) zu wasserlöslichen Clustern (Abbildung 28).^[154] Kontrolllexperimente mit dem Homopolymer Poly(EG₂-K)₁₀₀ führen zu dem Ergebnis, dass die Aggregation der Nanopartikel durch günstige elektrostatische Wechselwirkungen zwischen der positiv geladenen Oberfläche und den negativ geladenen Carboxy-Seitengruppen des Poly-(Asp)₃₀ erleichtert wird. Die magnetischen Nanopartikelcluster, die mit dem Blockcopolypeptid Poly(EG₂-K)₁₀₀-b-poly(D)₃₀ hergestellt wurden, waren deutlich einheitlicher als die mit dem Homopolymer Poly(D)₃₀ hergestellten Partikel. Stucky et al. verwendeten Lysin-Cystein-Diblockcopolypeptide um Silikat- und Goldpartikel (≈ 10 nm) zu stabilen hohlen sphärischen Nanopartikel-Überstrukturen zusammenzufügen.^[155] In diesem Fall war die Fähigkeit der Cysteinsulfhydrylgruppe, Disulfidbrücken innerhalb und zwischen den Ketten sowie Thiolatbindungen zum Gold zu bilden, die

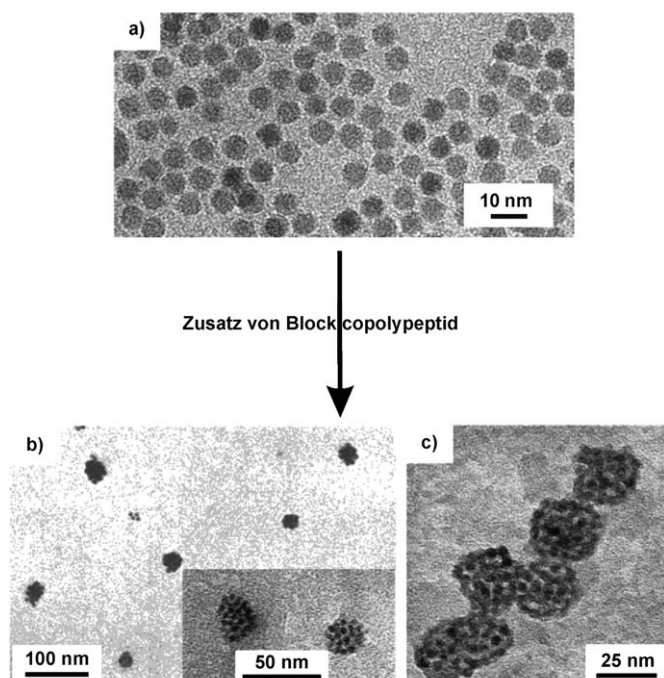


Abbildung 28. TEM-Aufnahmen von a) Maghäm-Nanopartikeln (Dispersion in Wasser) und b,c) Clustern aus Maghäm-Nanopartikeln, erhalten nach Zugabe von Poly(EG₂-K)₁₀₀-b-poly(D)₃₀-Blockcopolypeptid.^[154] Wiedergabe mit Genehmigung der American Chemical Society. Copyright 2003.

bestimmende Eigenschaft bei der Bildung der Hohlkugeln. Hohlkugeln bildeten sich nur, wenn das disulfidhaltige Blockcopolypeptid vor der Reaktion mit den Silikat-Nanopartikeln mit den Goldpartikeln reagiert hatte.

Peptidnanostrukturen (z.B. Nanoröhren), die mit amphiphilen Peptiden erzeugt wurden, können auch mit verschiedenen Biomineralisationspeptiden beschichtet werden. In solchen Fällen können die so beschichteten Nanostrukturen als Gerüst dienen, um Synthese und Zusammenlagerung anorganischer Nanopartikel zu steuern. Die Zusammensetzung der Nanopartikel kann gezielt über das Biomineralisationspeptid variiert werden. Matui und Mitarbeiter nutzten diese Strategie, indem sie sequenzierte „Mineralisationspeptide“ auf Peptidnanoröhren aus Bis(*N*- α -amido-glycylglycin)-1,7-heptandicarboxylat immobilisierten und auf diese Weise eine Reihe von eindimensionalen metallischen Nanopartikelanordnungen herstellten.^[73–76,167–169] Hierbei binden die Mineralisationspeptide über Wasserstoffbrücken an die Seitenwände der Röhren und über koordinative Bindungen an Metallionen und bilden so Keimbildungsstellen, an denen Nanopartikel aufwachsen. Beispielsweise wurde das Histidinreiche Peptid AHHAHHAAD, das als Keimbildungsstelle für Gold in Gegenwart eines Reduktionsmittels dienen kann, auf Peptidnanoröhren immobilisiert, um so eindimensionale Goldnanopartikelanordnungen herzustellen. Dabei ließ sich die Packungsdichte der Goldpartikel über den pH-Wert der umgebenden Lösung einstellen. Eine Erhöhung des pH-Werts führte zu dichter gepackten Nanopartikelanordnungen (Abbildung 29).^[169] Immobilisiert man das Histidinreiche Peptid HGGGHGHGGGHG (HG12) auf dem gleichen Typ

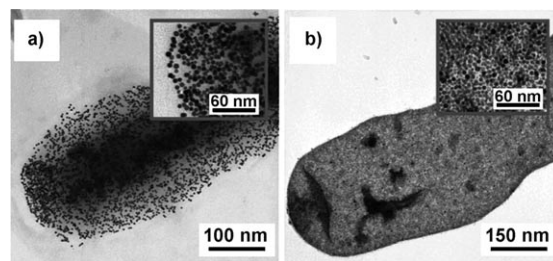


Abbildung 29. TEM-Aufnahmen von Goldnanopartikeln, die auf der Oberfläche von mit Histidin-reichen Peptiden modifizierten Nanoröhren abgeschieden wurden. Der pH-Wert, bei dem die Goldionen vor der Reduktion mit den Nanoröhren inkubiert wurden, war ausschlaggebend für die Dichte der Goldnanopartikel im erhaltenen Aggregat: a) pH 8, b) pH 11.5.^[169] Wiedergabe mit Genehmigung der American Chemical Society. Copyright 2003.

von Peptidnanoröhren, lassen sich Kupfernanoartikel zur Herstellung von eindimensionalen Cu-Nanopartikelanordnungen mineralisieren. Über die Konformation von HG12 auf der Oberfläche der Nanoröhre kann man die Größe der Cu-Nanopartikel zwischen 10 und 30 nm variieren.^[75] HG12-beschichtete Peptidnanoröhren wurden auch als Matrice für eindimensionale Nickel-Nanopartikelanordnungen verwendet. Die Größe der Ni-Nanopartikel nimmt mit steigendem pH-Wert der Lösung zu: Der Durchmesser der Ni-Nanopartikel betrug 30 ± 4 nm bei pH 4, 50 ± 5 nm bei pH 6 und 100 ± 23 nm bei pH 8.^[76] Mit dem Peptid NPSSFLRYLPSD (AG4)^[70] als Mineralisationspeptid konnte man eindimensionale Nanopartikelanordnungen aus isotropen sechseckigen Silbernanopartikeln erzeugen.^[73] Auf ähnliche Weise konnten eindimensionale Platin-Nanopartikelanordnungen mit dem Peptid HPGAH erzeugt werden, das für seine hohe Affinität zu Pt-Ionen bekannt ist.^[167] Und schließlich lässt sich mit dem Peptid M1 (VCATCEQIADSQHRSHRQMV) eine eindimensionale Anordnung von ZnS-Nanokristallen in Wurtzit-Struktur bei Raumtemperatur herstellen.^[80] Das M1-Peptid spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation von Größe und Oberflächenbedeckung durch die ZnS-Kristalle. Bei pH 5.5 entsteht eine hochkristalline Wurtzit-Phase, bei pH 10 dagegen sind die Nanopartikel amorph. M1 entfaltet sich bei höheren pH-Werten, dadurch ändert sich die Koordination von Histidin an Zn^{2+} , wodurch der Keimbildungsprozess und damit die resultierende Kristallstruktur der ZnS-Nanokristalle beeinflusst wird.^[80]

3.3. Simultane Peptidselforganisation und peptidbasierte Biomineralisation

Wie in den Abschnitten 2, 3.1 und 3.2 ausgeführt wurde, können Peptide zum einen eine Schlüsselrolle bei der Bildung anorganischer Nanostrukturen spielen und zum anderen selbstorganisierte Gerüststrukturen bilden, auf denen anorganische Nanopartikel aufwachsen können. Beide Funktionsweisen wurden in verschiedenen mehrstufigen Verfahren kombiniert. Wir konnten kürzlich nun zeigen, dass Peptidselforganisation und peptidbasierte Biomineralisation von Goldnanopartikeln in einem Prozess kombiniert werden

können, der es in einem einzelnen präparativen Schritt ermöglicht, 1) linkshändig verdrehte Peptidnanobänder zusammenzulagern, 2) Goldnanopartikel zu synthetisieren und 3) Nanopartikel zur Selbstorganisation zu bringen (Abbildung 30).^[72]

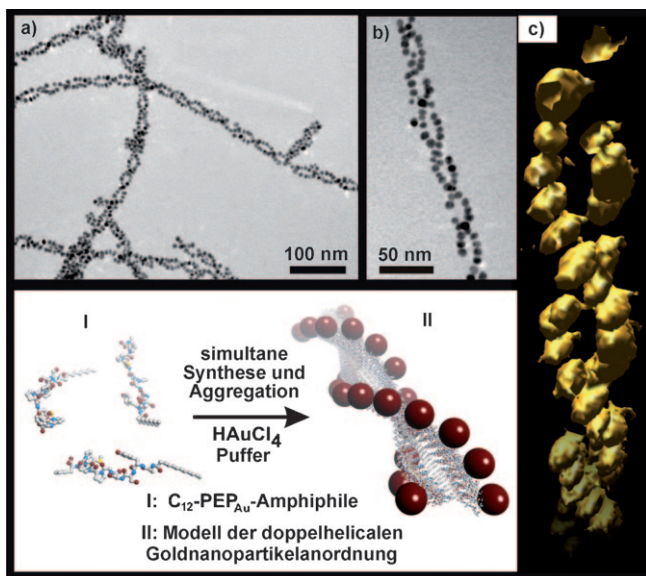


Abbildung 30. a,b) TEM-Aufnahmen von linkshändigen Goldnanopartikel-Doppelhelices. c) Tomographische 3-D-Rekonstruktion von linkshändigen Goldnanopartikel-Doppelhelices. d) Prinzip der Bildung einer linkshändigen Goldnanopartikel-Doppelhelix durch die Kombination von Peptidselforganisation und peptidbasierter Biomineralisation.^[72] Wiedergabe mit Genehmigung der American Chemical Society. Copyright 2003.

Für unsere Studien wählten wir das wasserlösliche Peptid AYSSGAPMPPF, das von Naik et al. identifiziert worden war.^[70] Es bindet an Gold- und Silberoberflächen^[70,71] und kann außerdem in HEPES-Puffer Chlorgoldsäure zu monodispersen sphärischen Goldnanopartikeln mineralisieren.^[71] Wir funktionalisierten den N-Terminus des Peptids mit einem hydrophoben aliphatischen C₁₂-Rest; das amphiphile Peptid wurde als C₁₂-PEP_{Au} bezeichnet. In HEPES-Puffer bildeten sich aus C₁₂-PEP_{Au} (erwartungsgemäß) linkshändig verdrehte Peptidnanobänder, getrieben durch die hydrophoben und hydrophilen Wechselwirkungen und die Bildung paralleler β -Faltblätter.^[72] Um die C₁₂-PEP_{Au}-Selbstorganisation und die PEP_{Au}-basierte Mineralisation von Goldnanopartikeln zu kombinieren, wurde die Selbstorganisation von C₁₂-PEP_{Au} in Gegenwart von HEPES-Puffer und Chlorgoldsäure weiter untersucht. Dabei ergab sich, dass die Zugabe von Chlorgoldsäure die Bildung der verdrehten Nanobänder unterstützt. Außerdem beobachteten wir, dass der Selbstorganisationsprozess und die PEP_{Au}-basierte Biomineralisation von Goldnanopartikeln erfolgreich in einem simultanen Prozess gekoppelt waren. Das Ergebnis waren strukturell komplexe und hochgeordnete linkshändige Goldnanopartikel-Doppelhelices (Abbildung 30).^[72] Die sphärischen Goldnanopartikel, die auf der Doppelhelix aufgereiht sind, sind monodispers,

und die Länge einzelner Helices reicht in den Mikrometerbereich.

Die Bildung dieser komplexen Strukturen in einem einzigen präparativen Schritt verdeutlicht eindrucksvoll die Leistungsfähigkeit der Methode. In Anbetracht der Vielzahl von Peptiden, die die Mineralisation anorganischer Nanopartikel dirigieren können (siehe Tabelle 1), glauben wir, dass diese Methode besonders interessant sein wird zum Aufbau von Bibliotheken von Nanopartikel-Überstrukturen mit unterschiedlichen anorganischen Bestandteilen.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Die Fähigkeit, die Zusammenlagerung und Morphologie anorganischer Nanostrukturen zu steuern, ist von entscheidender Bedeutung für eine gezielte Kontrolle ihrer physikalischen Eigenschaften. In diesem Sinne zeigen die hier beschriebenen Forschungsarbeiten den Nutzen peptidbasierter Methoden zur Herstellung von maßgeschneiderten nanostrukturierten anorganischen Materialien auf. Es müssen aber noch wichtige wissenschaftliche und praktische Fragen geklärt werden, um die Methoden weiter zu verbessern und ihr volles Potenzial auszuschöpfen.

So verstehen wir noch immer nicht ganz, warum und wie bestimmte Peptide die Biomineralisation spezifischer anorganischer Materialien dirigieren. Mehr Arbeit muss noch auf die Rolle bestimmter Aminosäuren und der Sekundärstruktur der Peptide bei der Kontrolle von Biomineralisationsprozessen verwendet werden. Mit mehr Einsichten in diese Vorgänge wird vielleicht ein gezielter Entwurf von Peptiden möglich, und Computerstudien können hierbei eine unschätzbare Hilfe sein.^[170–172]

Ein gezieltes Peptid-Design könnte multifunktionelle Peptide mit spezifischen Aminosäuremotiven zugänglich machen, von denen jede die Keimbildung einer anderen anorganischen Verbindungen dirigieren würde. Damit gelänge die Herstellung von Materialien mit unterschiedlichen anorganischen Domänen, von denen jede eine andere Funktion ausübt. Als einen ersten Schritt in diese Richtung haben Naik und Mitarbeiter Ansätze zur Herstellung von dimetallischen Au-Pd-Nanopartikeln^[173] und CdS-Pt-Nanopartikelsystemen entwickelt, die eine hohe katalytische Aktivität für die Reduktion von Nitrat zu Nitrit aufwiesen.^[174] Die Studie zeigte auf elegante Weise das Potenzial peptidbasierter Methoden zur Synthese multifunktionaler anorganischer nanostrukturierter Materialien aus unterschiedlichen Komponenten auf.

In welchen Fällen speziell die peptidbasierte Synthese von Überstrukturen Vorteile mit sich bringt, bleibt noch abzuwarten. Zu berücksichtigen ist unter anderem der Materialbedarf und die damit verbundenen Kosten. Gegenwärtig sind peptidbasierte Ansätze vermutlich am besten für Anwendungen geeignet, die nicht zu viel Material erfordern, wie z. B. diagnostische Verfahren. Für mengenintensive Anwendungen müssen erst noch Methoden für die kostengünstige technische Produktion von Peptiden entwickelt werden.

Bei den vielen Chancen, die sich in Zukunft eröffnen, erwarten wir, dass stetige kreative und gemeinsame Forschung von Chemikern, Biologen und Materialwissenschaft-

lern auf diesem Gebiet zunehmend komplexe Materialien mit zunehmend komplexen Funktionen und fortgeschrittenen Anwendungen bereitstellen wird.

Diese Arbeit wurde durch die University of Pittsburgh und den American Chemical Society Petroleum Research Fund (PRF 47601-G10) gefördert.

Eingegangen am 1. Juli 2009,

veränderte Fassung am 15. September 2009

Online veröffentlicht am 22. Februar 2010

Übersetzt von Dr. Burkard Neuß, Jülich

- [1] M. E. Stewart, C. R. Anderton, L. B. Thompson, J. Maria, S. K. Gray, J. A. Rogers, R. G. Nuzzo, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 494.
- [2] I. L. Medintz, H. T. Uyeda, E. R. Goldman, H. Mattoussi, *Nat. Mater.* **2005**, *4*, 435.
- [3] L. Tong, Q. S. Wei, A. Wei, J. X. Cheng, *Photochem. Photobiol.* **2009**, *85*, 21.
- [4] Y. Li, F. Qian, J. Xiang, C. M. Lieber, *Mater. Today* **2006**, *9*, 18.
- [5] Y. N. Xia, P. D. Yang, Y. G. Sun, Y. Y. Wu, B. Mayers, B. Gates, Y. D. Yin, F. Kim, Y. Q. Yan, *Adv. Mater.* **2003**, *15*, 353.
- [6] A. Schenning, E. W. Meijer, *Chem. Commun.* **2005**, 3245.
- [7] R. Schlögl, S. B. Abd Hamid, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1656; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1628.
- [8] Y. Xia, Y. J. Xiong, B. Lim, S. E. Skrabalak, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 62; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 60.
- [9] C. Burda, X. B. Chen, R. Narayanan, M. A. El-Sayed, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1025.
- [10] M. Subramannia, V. K. Pillai, *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 5858.
- [11] M. C. Daniel, D. Astruc, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 293.
- [12] E. Ozbay, *Science* **2006**, *311*, 189.
- [13] Z. Y. Tang, Y. Wang, P. Podsiadlo, N. A. Kotov, *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 3203.
- [14] S. A. Maier, H. A. Atwater, *J. Appl. Phys.* **2005**, 98.
- [15] X. Michalet, F. F. Pinaud, L. A. Bentolila, J. M. Tsay, S. Doose, J. J. Li, G. Sundaresan, A. M. Wu, S. S. Gambhir, S. Weiss, *Science* **2005**, *307*, 538.
- [16] J. M. Klostianec, W. C. W. Chan, *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 1953.
- [17] Y. W. Jun, J. S. Choi, J. Cheon, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3414.
- [18] J. Park, J. Joo, S. G. Kwon, Y. Jang, T. Hyeon, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4714; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4630.
- [19] A. R. Tao, S. Habas, P. D. Yang, *Small* **2008**, *4*, 310.
- [20] G. Konstantatos, I. Howard, A. Fischer, S. Hoogland, J. Clifford, E. Klem, L. Levina, E. H. Sargent, *Nature* **2006**, *442*, 180.
- [21] A. C. Balazs, T. Emrick, T. P. Russell, *Science* **2006**, *314*, 1107.
- [22] S. Günes, H. Neugebauer, N. S. Sariciftci, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1324.
- [23] V. Sokolova, M. Epple, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1402; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1382.
- [24] R. Wilson, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2028.
- [25] N. L. Rosi, C. A. Mirkin, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1547.
- [26] S. H. Sun, *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 393.
- [27] Z. Y. Tang, N. A. Kotov, *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 951.
- [28] S. Kinge, M. Crego-Calama, D. N. Reinhoudt, *ChemPhysChem* **2008**, *9*, 20.
- [29] E. V. Shevchenko, D. V. Talapin, N. A. Kotov, S. O'Brien, C. B. Murray, *Nature* **2006**, *439*, 55.
- [30] B. D. Gates, Q. B. Xu, M. Stewart, D. Ryan, C. G. Willson, G. M. Whitesides, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1171.
- [31] S. E. A. Gratton, S. S. Williams, M. E. Napier, P. D. Pohlhaus, Z. L. Zhou, K. B. Wiles, B. W. Maynor, C. Shen, T. Olafsen, E. T. Samulski, J. M. Desimone, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1685.
- [32] R. Shenhar, V. M. Rotello, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 549.
- [33] W. Lu, C. M. Lieber, *Nat. Mater.* **2007**, *6*, 841.
- [34] S. G. Zhang, *Nat. Biotechnol.* **2003**, *21*, 1171.
- [35] L. C. Palmer, S. I. Stupp, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1674.
- [36] Y. W. Kwon, C. H. Lee, D. H. Choi, J. I. Jin, *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 1353.
- [37] M. Sarikaya, C. Tamerler, A. K. Y. Jen, K. Schulten, F. Baneyx, *Nat. Mater.* **2003**, *2*, 577.
- [38] S. Mann, G. A. Ozin, *Nature* **1996**, *382*, 313.
- [39] D. Schüler, R. B. Frankel, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1999**, *52*, 464.
- [40] L. Addadi, S. Raz, S. Weiner, *Adv. Mater.* **2003**, *15*, 959.
- [41] M. Hildebrand, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 4855.
- [42] N. Sommerdijk, G. de With, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 4499.
- [43] L. C. Palmer, C. J. Newcomb, S. R. Kaltz, E. D. Spoeke, S. I. Stupp, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 4754.
- [44] L. Berti, G. A. Burley, *Nat. Nanotechnol.* **2008**, *3*, 81.
- [45] E. Katz, I. Willner, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6166; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6042.
- [46] S. S. Behrens, *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 3788.
- [47] M. B. Dickerson, K. H. Sandhage, R. R. Naik, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 4935.
- [48] I. W. Hamley, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8274; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8128.
- [49] H. M. König, A. F. M. Kilbinger, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8484; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8334.
- [50] U. Hersel, C. Dahmen, H. Kessler, *Biomaterials* **2003**, *24*, 4385.
- [51] I. Cherny, E. Gazit, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4128; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4062.
- [52] J. D. Sipe, A. S. Cohen, *J. Struct. Biol.* **2000**, *130*, 88.
- [53] D. J. Selkoe, *Nature* **2003**, *426*, 900.
- [54] R. V. Ulijn, A. M. Smith, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 664.
- [55] Y. B. Lim, M. Lee, *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 723.
- [56] H. Shin, S. Jo, A. G. Mikos, *Biomaterials* **2003**, *24*, 4353.
- [57] M. P. Lutolf, J. A. Hubbell, *Nat. Biotechnol.* **2005**, *23*, 47.
- [58] E. Kokkoli, A. Mardilovich, A. Wedekind, E. L. Rexeis, A. Garg, J. A. Craig, *Soft Matter* **2006**, *2*, 1015.
- [59] Y. B. Lim, K. S. Moon, M. Lee, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 925.
- [60] J. Mart, R. D. Osborne, M. M. Stevens, R. V. Ulijn, *Soft Matter* **2006**, *2*, 822.
- [61] R. G. Ellis-Behnke, Y. X. Liang, S. W. You, D. K. C. Tay, S. G. Zhang, K. F. So, G. E. Schneider, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 5054.
- [62] J. Guo, H. Su, Y. Zeng, Y. X. Liang, W. M. Wong, R. G. Ellis-Behnke, K. F. So, W. Wu, *Nanomedicine* **2007**, *3*, 311.
- [63] R. G. Ellis-Behnke, Y.-X. Liang, K. C. David, P. W. F. Kau, G. E. Schneider, S. Zhang, W. Wu, K.-F. So, *Nanomedicine* **2006**, *2*, 207.
- [64] W. B. Cai, D. W. Shin, K. Chen, O. Gheysens, Q. Z. Cao, S. X. Wang, S. S. Gambhir, X. Y. Chen, *Nano Lett.* **2006**, *6*, 669.
- [65] A. De La Zorda, C. Zavaleta, S. Keren, S. Vaithilingam, S. Bodapati, Z. Liu, J. Levi, B. R. Smith, T. J. Ma, O. Oralkan, Z. Cheng, X. Y. Chen, H. J. Dai, B. T. Khuri-Yakub, S. S. Gambhir, *Nat. Nanotechnol.* **2008**, *3*, 557.
- [66] Z. Liu, W. B. Cai, L. N. He, N. Nakayama, K. Chen, X. M. Sun, X. Y. Chen, H. J. Dai, *Nat. Nanotechnol.* **2007**, *2*, 47.
- [67] H. Y. Lee, Z. Li, K. Chen, A. R. Hsu, C. J. Xu, J. Xie, S. H. Sun, X. Y. Chen, *J. Nucl. Med.* **2008**, *49*, 1371.
- [68] J. Xie, K. Chen, H. Y. Lee, C. J. Xu, A. R. Hsu, S. Peng, X. Y. Chen, S. H. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7542.
- [69] S. R. Whaley, D. S. English, E. L. Hu, P. F. Barbara, A. M. Belcher, *Nature* **2000**, *405*, 665.
- [70] R. R. Naik, S. J. Stringer, G. Agarwal, S. E. Jones, M. O. Stone, *Nat. Mater.* **2002**, *1*, 169.
- [71] J. M. Slocik, M. O. Stone, R. R. Naik, *Small* **2005**, *1*, 1048.
- [72] C. L. Chen, P. J. Zhang, N. L. Rosi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13555.

- [73] L. T. Yu, I. A. Banerjee, H. Matsui, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14837.
- [74] R. Djalali, Y. Chen, H. Matsui, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13660.
- [75] I. A. Banerjee, L. T. Yu, H. Matsui, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 14678.
- [76] L. T. Yu, I. A. Banerjee, M. Shima, K. Rajan, H. Matsui, *Adv. Mater.* **2004**, *16*, 709.
- [77] R. R. Naik, S. E. Jones, C. J. Murray, J. C. McAuliffe, R. A. Vaia, M. O. Stone, *Adv. Funct. Mater.* **2004**, *14*, 25.
- [78] B. D. Reiss, C. B. Mao, D. J. Solis, K. S. Ryan, T. Thomson, A. M. Belcher, *Nano Lett.* **2004**, *4*, 1127.
- [79] B. R. Peelle, E. M. Krauland, K. D. Wittrup, A. M. Belcher, *Acta Biomater.* **2005**, *1*, 145.
- [80] I. A. Banerjee, L. T. Yu, H. Matsui, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16002.
- [81] S. W. Lee, C. B. Mao, C. E. Flynn, A. M. Belcher, *Science* **2002**, *296*, 892.
- [82] S. L. Sewell, D. W. Wright, *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 3108.
- [83] K. E. Cole, A. N. Ortiz, M. A. Schoonen, A. M. Valentine, *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 4592.
- [84] R. R. Naik, P. W. Whitlock, F. Rodriguez, L. L. Brott, D. D. Glawe, S. J. Clarkson, M. O. Stone, *Chem. Commun.* **2003**, 238.
- [85] F. Rodríguez, D. D. Glawe, R. R. Naik, K. P. Hallinan, M. O. Stone, *Biomacromolecules* **2004**, *5*, 261.
- [86] M. R. Knecht, D. W. Wright, *Chem. Commun.* **2003**, 3038.
- [87] M. Umetsu, M. Mizuta, K. Tsumoto, S. Ohara, S. Takami, H. Watanabe, I. Kumagai, T. Adschiri, *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 2571.
- [88] G. Ahmad, M. B. Dickerson, Y. Cai, S. E. Jones, E. M. Ernst, J. P. Vernon, M. S. Haluska, Y. Fang, J. Wang, G. Subrarnanyarn, R. R. Naik, K. H. Sandhage, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4.
- [89] S. Segman-Magidovich, H. Grisaru, T. Gitli, Y. Levi-Kalishman, H. Rapaport, *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 2156.
- [90] D. Volkmer, M. Fricke, T. Huber, N. Sewald, *Chem. Commun.* **2004**, 1872.
- [91] G. Ahmad, M. B. Dickerson, B. C. Church, Y. Cai, S. E. Jones, R. R. Naik, J. S. King, C. J. Summers, N. Kroger, K. H. Sandhage, *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 1759.
- [92] J. Y. Lee, J. E. Choo, Y. S. Choi, J. B. Park, D. S. Min, S. J. Lee, H. K. Rhyu, I. H. Jo, C. P. Chung, Y. J. Park, *Biomaterials* **2007**, *28*, 4257.
- [93] E. Gazit, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1263.
- [94] C. Tamerler, M. Sarikaya, *MRS Bull.* **2008**, *33*, 504.
- [95] H. C. Schröder, X. H. Wang, W. Tremel, H. Ushijima, W. E. G. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 455.
- [96] F. C. Meldrum, *Int. Mater. Rev.* **2003**, *48*, 187.
- [97] S. Weiner, L. Addadi, *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 689.
- [98] A. Komeili, Z. Li, D. K. Newman, G. J. Jensen, *Science* **2006**, *311*, 242.
- [99] D. Faivre, D. Schüler, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 4875.
- [100] A. W. Xu, Y. R. Ma, H. Cölfen, *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 415.
- [101] L. A. Estroff, A. D. Hamilton, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 3227.
- [102] H. Inoue, N. Ozaki, H. Nagasawa, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2001**, *65*, 1840.
- [103] A. Sugawara, T. Nishimura, Y. Yamamoto, H. Inoue, H. Nagasawa, T. Kato, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2942; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2876.
- [104] Y. Yamamoto, T. Nishimura, A. Sugawara, H. Inoue, H. Nagasawa, T. Kato, *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 4062.
- [105] J. N. Cha, K. Shimizu, Y. Zhou, S. C. Christiansen, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, D. E. Morse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 361.
- [106] K. Shimizu, J. Cha, G. D. Stucky, D. E. Morse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 6234.
- [107] R. L. Brutchey, D. E. Morse, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 4915.
- [108] N. Kröger, N. Poulsen, *Annu. Rev. Genet.* **2008**, *42*, 83.
- [109] M. Sumper, E. Brunner, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 1187.
- [110] S. Wenzl, R. Hett, P. Richthammer, M. Sumper, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1753; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1729.
- [111] N. Kröger, R. Deutzmann, M. Sumper, *Science* **1999**, *286*, 1129.
- [112] R. Lakshminarayanan, E. O. Chi-Jin, X. J. Loh, R. M. Kini, S. Valiyaveetil, *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 1429.
- [113] J. M. Slocik, J. T. Moore, D. W. Wright, *Nano Lett.* **2002**, *2*, 169.
- [114] J. M. Slocik, D. W. Wright, *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1135.
- [115] C. K. Thai, H. X. Dai, M. S. R. Sastry, M. Sarikaya, D. T. Schwartz, F. Baneyx, *Biotechnol. Bioeng.* **2004**, *87*, 129.
- [116] M. B. Dickerson, R. R. Naik, M. O. Stone, Y. Cai, K. H. Sandhage, *Chem. Commun.* **2004**, 1776.
- [117] H. B. Chen, X. D. Su, K. G. Neoh, W. S. Choe, *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 4872.
- [118] R. R. Naik, L. L. Brott, S. J. Clarkson, M. O. Stone, *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2002**, *2*, 95.
- [119] M. B. Dickerson, S. E. Jones, Y. Cai, G. Ahmad, R. R. Naik, N. Kröger, K. H. Sandhage, *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 1578.
- [120] M. A. Schembri, K. Kjaergaard, P. Klemm, *FEMS Microbiol. Lett.* **1999**, *170*, 363.
- [121] S. Brown, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 8651.
- [122] C. M. Li, G. D. Botsaris, D. L. Kaplan, *Cryst. Growth Des.* **2002**, *2*, 387.
- [123] M. D. Roy, S. K. Stanley, E. J. Amis, M. L. Becker, *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 1830.
- [124] C. E. Flynn, C. B. Mao, A. Hayhurst, J. L. Williams, G. Georgiou, B. Iverson, A. M. Belcher, *J. Mater. Chem.* **2003**, *13*, 2414.
- [125] S. Brown, M. Sarikaya, E. Johnson, *J. Mol. Biol.* **2000**, *299*, 725.
- [126] Y. Huang, C. Y. Chiang, S. K. Lee, Y. Gao, E. L. Hu, J. De Yoreo, A. M. Belcher, *Nano Lett.* **2005**, *5*, 1429.
- [127] K. T. Nam, D. W. Kim, P. J. Yoo, C. Y. Chiang, N. Meethong, P. T. Hammond, Y. M. Chiang, A. M. Belcher, *Science* **2006**, *312*, 885.
- [128] K. I. Sano, K. Shiba, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14234.
- [129] M. M. Tomczak, J. M. Slocik, M. D. Stone, R. R. Naik, *Biochem. Soc. Trans.* **2007**, *35*, 512.
- [130] R. R. Bhattacharjee, A. K. Das, D. Haldar, S. Si, A. Banerjee, T. K. Mandal, *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2005**, *5*, 1141.
- [131] S. Si, R. R. Bhattacharjee, A. Banerjee, T. K. Mandal, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1256.
- [132] S. Ray, A. K. Das, A. Banerjee, *Chem. Commun.* **2006**, 2816.
- [133] M. M. Tomczak, D. D. Glawe, L. F. Drummy, C. G. Lawrence, M. O. Stone, C. C. Perry, D. J. Pochan, T. J. Deming, R. R. Naik, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12577.
- [134] S. V. Patwardhan, R. Maheshwari, N. Mukherjee, K. L. Kiick, S. J. Clarkson, *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 491.
- [135] S. V. Patwardhan, N. Mukherjee, M. Steinitz-Kannan, S. J. Clarkson, *Chem. Commun.* **2003**, 1122.
- [136] K. M. Hawkins, S. S. Wang, D. M. Ford, D. F. Shantz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9112.
- [137] S. Kessel, A. Thomas, H. G. Börner, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9181; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9023.
- [138] D. Eckhardt, M. Groenewolt, E. Krause, H. G. Börner, *Chem. Commun.* **2005**, 2814.
- [139] H. Bekele, J. H. Fendler, J. W. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7266.
- [140] J. D. Hartgerink, E. Beniash, S. I. Stupp, *Science* **2001**, *294*, 1684.
- [141] G. A. DeVries, M. Brunnbauer, Y. Hu, A. M. Jackson, B. Long, B. T. Neltner, O. Uzun, B. H. Wunsch, F. Stellacci, *Science* **2007**, *315*, 358.
- [142] S. Y. Park, A. K. R. Lytton-Jean, B. Lee, S. Weigand, G. C. Schatz, C. A. Mirkin, *Nature* **2008**, *451*, 553.
- [143] D. Nykypanchuk, M. M. Maye, D. van der Lelie, O. Gang, *Nature* **2008**, *451*, 549.
- [144] C. A. Mirkin, R. L. Letsinger, R. C. Mucic, J. J. Storhoff, *Nature* **1996**, *382*, 607.

- [145] A. P. Alivisatos, K. P. Johnsson, X. G. Peng, T. E. Wilson, C. J. Loweth, M. P. Bruchez, P. G. Schultz, *Nature* **1996**, 382, 609.
- [146] R. Shenhar, T. B. Norsten, V. M. Rotello, *Adv. Mater.* **2005**, 17, 657.
- [147] Z. H. Nie, D. Fava, E. Kumacheva, S. Zou, G. C. Walker, M. Rubinstein, *Nat. Mater.* **2007**, 6, 609.
- [148] Y. Ofir, B. Samanta, V. M. Rotello, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1814.
- [149] J. Sharma, R. Chhabra, A. Cheng, J. Brownell, Y. Liu, H. Yan, *Science* **2009**, 323, 112.
- [150] X. Y. Fu, Y. Wang, L. X. Huang, Y. L. Sha, L. L. Gui, L. H. Lai, Y. Q. Tang, *Adv. Mater.* **2003**, 15, 902.
- [151] N. Sharma, A. Top, K. L. Kiick, D. J. Pochan, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 7212; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7078.
- [152] L. S. Li, S. I. Stupp, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1867; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1833.
- [153] M. S. Lamm, N. Sharma, K. Rajagopal, F. L. Beyer, J. P. Schneider, D. J. Pochan, *Adv. Mater.* **2008**, 20, 447.
- [154] L. E. Euliss, S. G. Grancharov, S. O'Brien, T. J. Deming, G. D. Stucky, C. B. Murray, G. A. Held, *Nano Lett.* **2003**, 3, 1489.
- [155] M. S. Wong, J. N. Cha, K. S. Choi, T. J. Deming, G. D. Stucky, *Nano Lett.* **2002**, 2, 583.
- [156] X. H. Yan, Y. Cui, W. Qi, Y. Su, Y. Yang, Q. He, J. B. Li, *Small* **2008**, 4, 1687.
- [157] S. Si, A. Kotal, T. K. Mandal, *J. Phys. Chem. C* **2007**, 111, 1248.
- [158] S. Si, M. Raula, T. K. Paira, T. K. Mandal, *ChemPhysChem* **2008**, 9, 1578.
- [159] D. Aili, K. Enander, J. Rydberg, I. Nesterenko, F. Bjorefors, L. Baltzer, B. Liedberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5780.
- [160] D. Aili, K. Enander, L. Baltzer, B. Liedberg, *Nano Lett.* **2008**, 8, 2473.
- [161] D. Aili, K. Enander, J. Rydberg, I. Lundstrom, L. Baltzer, B. Liedberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2194.
- [162] K. Enander, D. Aili, L. Baltzer, I. Lundstrom, B. Liedberg, *Langmuir* **2005**, 21, 2480.
- [163] K. P. R. Nilsson, J. Rydberg, L. Baltzer, O. Inganas, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, 100, 10170.
- [164] X. H. Yan, Y. Cui, Q. He, K. W. Wang, J. B. Li, *Chem. Mater.* **2008**, 20, 1522.
- [165] E. D. Sone, S. I. Stupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12756.
- [166] B. M. Rabatic, R. C. Claussen, S. I. Stupp, *Chem. Mater.* **2005**, 17, 5877.
- [167] L. T. Yu, I. A. Banerjee, H. Matsui, *J. Mater. Chem.* **2004**, 14, 739.
- [168] X. Y. Gao, H. Matsui, *Adv. Mater.* **2005**, 17, 2037.
- [169] R. Djalali, Y. F. Chen, H. Matsui, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5873.
- [170] R. B. Pandey, H. Heinz, J. Feng, B. L. Farmer, J. M. Slocik, L. F. Drummy, R. R. Naik, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, 11, 1989.
- [171] G. Y. Hong, H. Heinz, R. R. Naik, B. L. Farmer, R. Pachter, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2009**, 1, 388.
- [172] H. Heinz, B. L. Farmer, R. B. Pandey, J. M. Slocik, S. S. Patnaik, R. Pachter, R. R. Naik, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9704.
- [173] J. M. Slocik, R. R. Naik, *Adv. Mater.* **2006**, 18, 1988.
- [174] J. M. Slocik, A. O. Govorov, R. R. Naik, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5335.