

# Biominerallisation als Inspirationsquelle für die Materialchemie

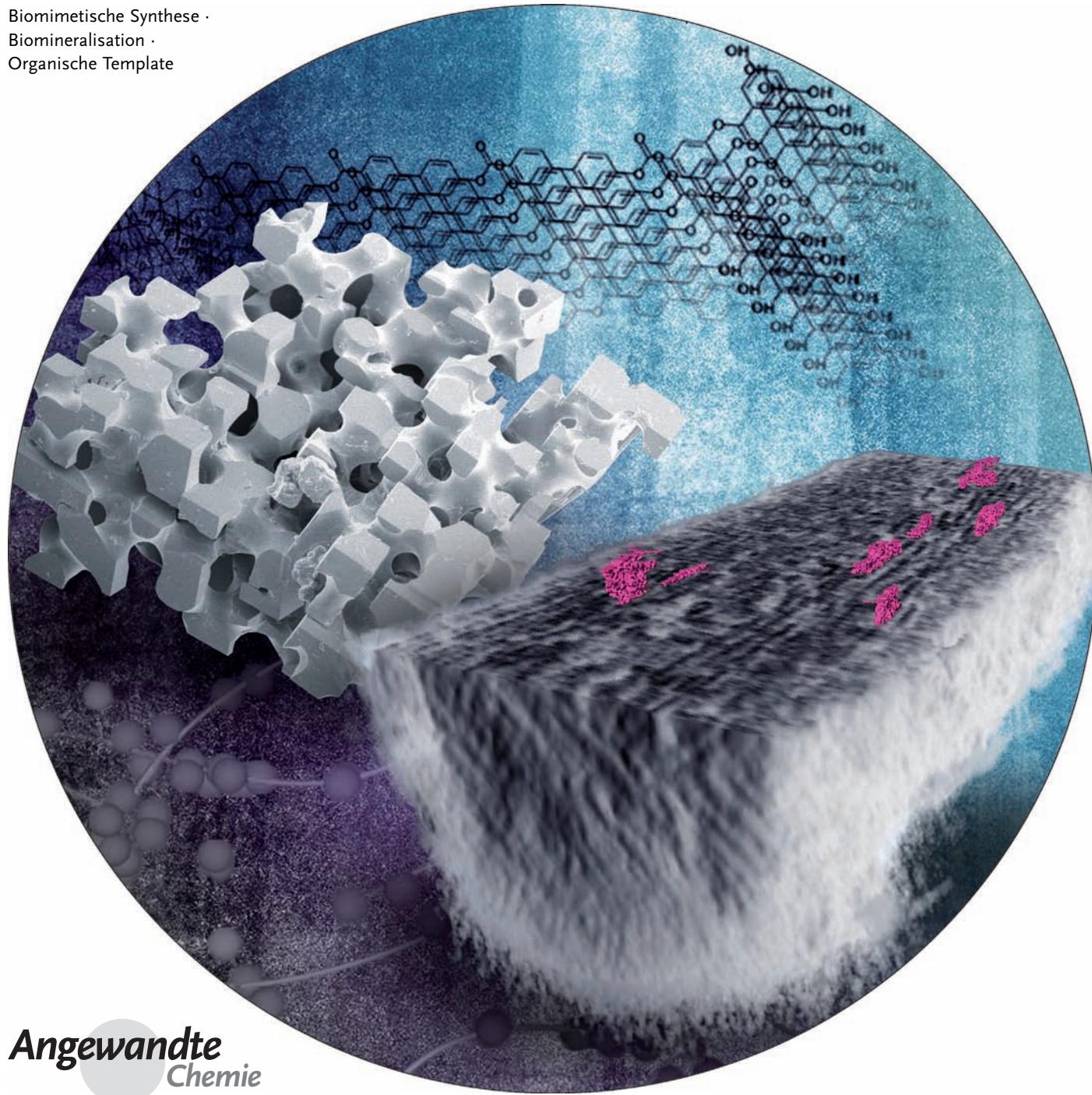
Fabio Nudelman und Nico A. J. M. Sommerdijk\*

**Stichwörter:**

Biomimetische Synthese ·

Biominerallisation ·

Organische Template



**L**eende Organismen bilden spezielle organisch-anorganische Hybridmaterialien wie Knochen, Zähne und Schalen, die an ihre jeweilige Funktion hervorragend angepasst sind. Das hat Physiker, Chemiker und Materialwissenschaftler dazu angeregt, solche Strukturen mit besonderen Eigenschaften nachzuahmen. In diesem Aufsatz beschreiben wir, welche aus der Natur entlehnten Strategien man verwendet, um Biominerale aufzubauen und ihre Eigenschaften für biomedizinische, industrielle und technische Anwendungen abzustimmen. Biologisch inspirierte Ansätze wie molekulares Templatieren, supramolekulares Templatieren, organisierte Oberflächen und Phagen-Display werden ebenso diskutiert wie Methoden, mit denen Struktur und Funktion von Biomineralen nachgeahmt werden können. Wir zeigen, welche Rolle die In-situ-Untersuchung und In-situ-Visualisierung für das Verständnis der biologisch inspirierten Materialien und die Kontrolle und Optimierung ihrer Herstellung spielen. Biominerale bilden sich in wässrigen Medien unter Normalbedingungen, sodass aus ihnen abgeleitete Herstellungsverfahren ökologisch vorteilhafter sind als die herkömmlichen Methoden.

## 1. Einleitung

Lebende Organismen nutzen die Materialeigenschaften amorpher und kristalliner Minerale für den Aufbau von organisch-anorganischen Hybridmaterialien. Diese können vielen unterschiedlichen Zwecken dienen, z.B. bei der Navigation, Photonik, als mechanische Stütze und zum Schutz der Weichteile des Körpers. Zusammensetzung, Struktur, Größe und Morphologie der Biominerale unterliegen einer strikten Kontrolle. Die gebildeten Materialien sind daher erstaunlich komplex und haben faszinierende Eigenschaften, welche sich von denen der geologischen Minerale stark unterscheiden und die denen der synthetischen Analoga häufig überlegen sind.<sup>[1]</sup> Biominerale haben Wissenschaftler zur Entwicklung neuer Materialien mit strikt kontrollierbaren und spezialisierten Eigenschaften angeregt. In diesem Aufsatz geben wir einen Überblick über einige aus der Natur entlehnte Strategien für die Herstellung von Materialien für biomedizinische, industrielle und technische Anwendungen. Zu Beginn beschreiben wir die Vielfalt, die allgemeinen Eigenschaften und üblichen Bildungsmechanismen von biogenen Mineralen. Danach werden verschiedene aus natürlichen Biomineralisationsmechanismen abgeleitete Ansätze sowie deren Anwendung für die Synthese von Funktionsmaterialien und Hochleistungsmaterialien, z.B. von Knochenimplantaten, Nanodrähten, Halbleitern und nanostrukturiertem Siliciumdioxid, diskutiert. Im letzten Abschnitt beschreiben wir In-situ-Techniken für die Untersuchung und Visualisierung der entsprechenden Bildungsprozesse. Solche Untersuchungen ermöglichen ein besseres Verständnis, eine bessere Kontrolle und eine bessere Optimierung von Synthese und Eigenschaften. Während sich die vorhandene Literatur größtenteils mit  $\text{CaCO}_3$  beschäftigt, umfassen die hier diskutierten Beispiele alle vier Hauptgruppen der Biominerale (Siliciumdioxid, Magnetit,  $\text{CaCO}_3$  und Calciumphosphat). Somit ent-

## Aus dem Inhalt

<b>1. Einleitung</b>	6687
<b>2. Verstehen der natürlichen Strategien für den Aufbau von Funktionsmaterialien</b>	6689
<b>3. Nach dem Vorbild der Natur: Synthese biomimetischer und bioinspirierter Materialien</b>	6692
<b>4. In-situ-Methoden zur Erforschung der Synthese biologisch inspirierter Materialien</b>	6696
<b>5. Zusammenfassung und Ausblick</b>	6698

steht ein Überblick über die Vielfalt der natürlich vorkommenden Materialien, ihre Funktionen und die aus ihren Bildungsmechanismen abgeleiteten biomimetischen Strategien.

### 1.1. Biomineralisation: ein Überblick

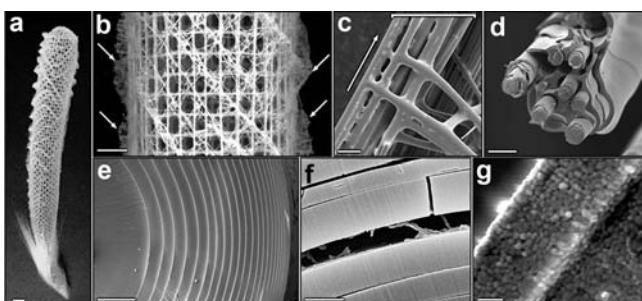
Natürlich vorkommende mineralisierte Strukturen sind erstaunlich vielfältig in Zusammensetzung, Morphologie, Funktion und Eigenschaften. Mehr als 60 Mineralarten treten in Organismen aus allen fünf Reichen auf, und jeder Organismus hat eine eigene Strategien für den Aufbau von Materialien, die ihrer jeweiligen Funktion angepasst sind, entwickelt. In diesem Abschnitt beschreiben wir einige bekannte Biominerale, ihre Eigenschaften und inwiefern die betreffenden Aufbaustrategien für die Synthese von synthetischen Materialien interessant sein können.

Viele Mikroorganismen, Tiere, niedere und höhere Pflanzen bilden bemerkenswerte Strukturen aus amorphem Siliciumdioxid. Das bekannteste Beispiel sind Radiolaren, im Süßwasser und im Ozean massenhaft vorkommende einzellige Algen. Die Bildung von biogenem Siliciumdioxid in den Ozeanen erfolgt hauptsächlich durch diese Spezies.<sup>[1]</sup> Die Zellwände und Mikroskelette dieser Organismen, deren Nano- und Mikrostrukturen für einen bemerkenswerten Grad der Kontrolle über die Bildung sprechen, bestehen aus Siliciumdioxid.<sup>[2]</sup> In einer spezialisierten Organelle („silica deposition vesicle“) wird Kieselsäure gebildet.<sup>[3,4]</sup> Die Polymerisation der Kieselsäure wird durch zwei Familien phosphat- und aminreicher Proteine,<sup>[5,6]</sup> die Silaffine<sup>[7-9]</sup> und

[\*] F. Nudelman, N. A. J. M. Sommerdijk  
Laboratory of Materials and Interface Chemistry and Soft Matter  
CryoTEM Unit, Eindhoven University of Technology  
P. O. Box 513, 5600 MB, Eindhoven (Niederlande)  
E-Mail: n.sommerdijk@tue.nl

langkettigen Polyamine (LPCAs),<sup>[10]</sup> und zusätzlich noch durch eine weitere Familie, die Silacidine, kontrolliert.<sup>[11]</sup> Letztere sind reich an phosphoryliertem Serin, Asparaginsäure und Glutaminsäure<sup>[11]</sup> und wirken als Vernetzungsmittel für den Aufbau langkettiger Polyamine, die die Ausfällung von Siliciumdioxid und die Bildung von Morphologien höherer Ordnung vermitteln. Die Morphologien der Siliciumdioxidstrukturen vom Nano- bis in den mikroskopischen Bereich sind letztendlich genetisch determiniert, und Siliciumdioxidstrukturen, -morphologien und -muster sind artspezifisch. Die Laborsynthese diatomeenartiger Siliciumdioxidstrukturen ist bisher noch nicht geglückt.

Das Skelett des in der Tiefsee in 35 bis 5000 m Tiefe vorkommenden Glasschwamms *Euplectella* (Abbildung 1)<sup>[12,13]</sup> ist ein anderes faszinierendes Beispiel für bio-



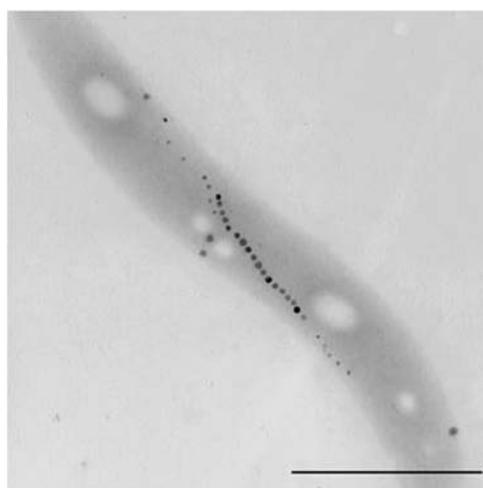
**Abbildung 1.** Hierarchiestufen im Skelettsystem von *Euplectella* sp. a) Gesamt-Skelett (Maßbalken 1 cm). b) Vergrößerte Abbildung des Käfigs (Maßbalken 5 mm). c) Rasterelektronenmikroskopie (REM)-Aufnahme eines Abschnitts einer Strebefasern, die aus gebündelten Fasern besteht (Maßbalken 100 µm). d) REM-Aufnahme eines einzelnen gebrochenen und teilweise mit HF angeätzten Balkens (Maßbalken 20 µm). e) REM-Aufnahme vom Querschnitt einer Faser des Balkens, die ihre charakteristische Laminatarchitektur zeigt (Maßbalken 5 µm). f) REM-Aufnahme einer gebrochenen Faser, die eine organische Zwischenschicht zeigt (Maßbalken 1 µm). g) Nanopartikelcharakteristik von biogenem Siliciumdioxid (Maßbalken 500 nm). Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [12], Copyright 2005 AAAS.

genes Siliciumdioxid. Das mineralisierte Skelett von *E. aspergillum* hat einen verschlungen-käfigartigen zylindrischen Aufbau<sup>[12]</sup> mit einer hierarchischen Struktur, die trotz der geringen Festigkeit von Glas eine außerordentlich hohe mechanische Stabilität hat.



Fabio Nudelman studierte Biomedizin an der Federal University of Rio de Janeiro, Brasilien, und erhielt 2002 seinen Master-Abschluss vom Weizmann Institute of Science, Israel. Er promovierte 2007 auf dem Gebiet der Biomineralisation und ist seit 2008 Postdoktorand am Laboratory of Materials and Interface Chemistry. Seine Forschungsinteressen gelten Struktur-Funktions-Beziehungen großer makromolekularer Anordnungen und deren Rolle in biologischen Prozessen, insbesondere in der Mineralisation.

Eisenoxidminerale kommen ebenfalls in vielen Organismen vor. Zu ihren Funktionen zählen die Einlagerung von Eisen und der Navigation, das Erkennen von Magnetfeldern, die Dehnung von Geweben und die Härtung von Zähnen.<sup>[1]</sup> Häufig untersucht wurden magnetotaktische Bakterien (Abbildung 2), die sich mithilfe von Nanopartikeln aus Magnetit



**Abbildung 2.** Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)-Aufnahme eines Spirillums mit einer einzelnen Kette aus kuboktaedrischen Magnetosomen. Maßbalken 1 µm. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [14], Copyright 2008 American Chemical Society.

( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) oder Greigit ( $\text{Fe}_3\text{S}_4$ ) durch die Wechselwirkung mit dem Magnetfeld der Erde in aquatischen Lebensräumen entlang chemischer Gradienten bewegen können.<sup>[14]</sup> Die von diesen Bakterien produzierten Nanokristalle sind in intrazellulären Ketten angeordnet, wobei sich jeder Kristall in einem spezialisierten, Magnetosom genannten Kompartiment befindet. Die Magnetitkristalle werden in diesen Kompartimenten, die in wohlgeordneten Ketten vorliegen, gebildet. Ein einzelner Magnetitkristall ist ein hocheffizienter Permanentmagnetträger, und seine Größe von 30–140 nm liegt im Größenbereich einer einzelnen magnetischen Domäne.<sup>[14]</sup> Magnetotaktische Bakterien kontrollieren die Oxidationsstufe der Eisenatome genau und verhindern die Umwandlung von Magnetit in Maghämiet, ein bei synthetischen Proben noch ungelöstes Problem.<sup>[15]</sup>



Nico A. J. M. Sommerdijk ist Associate Professor für Material- und Grenzflächenchemie an der Eindhoven University of Technology. Er promovierte 1995 an der University of Nijmegen auf dem Gebiet der organischen und supramolekularen Chemie. Nach einem Postdoktorat, bei dem er sich mit anorganischen Materialien und der Selbstanordnung von Polymeren beschäftigte, arbeitet er seit 1999 in Eindhoven auf dem Gebiet der biomimetischen Materialchemie. Schwerpunkte seiner Forschung sind die Untersuchung (makro)molekularer Anordnungen mittels cryoTEM und das Studium solcher Anordnungen als Template für die biomimetische Mineralisation.

Die am häufigsten auftretenden kristallinen biogenen Minerale sind Calciumcarbonatminerale.  $\text{CaCO}_3$  kommt in vielen Süßwasser- und Meeresorganismen vor, z.B. in Seeigeln, Weichtieren, Schwämmen, Korallen und Krebstieren. Es hat Strukturfunktionen wie bei den Korallenskeletten und Seeigelskeletten, Schutzfunktionen wie bei Seeigelstacheln, Molluskenschalen, Krustentierpanzern bzw. mechanische Funktionen wie bei Seeigelzähnen.<sup>[1]</sup> Calciumcarbonat ist außerdem in Schwerkraftsensoren von Meeres- und Landtieren<sup>[1]</sup> und in photosensorischen Organen von Schlangensternen vorhanden.<sup>[16]</sup> Es bildet drei wasserfreie Kristallformen, die auch alle in Biomineralen vorkommen: Vaterit, Aragonit und Calcit, das die thermodynamisch stabilste Form unter Normalbedingungen darstellt.<sup>[17]</sup> Es existieren noch drei weitere Formen: amorphes Calciumcarbonat (ACC), ein Mono- und ein Hexahydrat. ACC spielt eine besondere Rolle, weil es in vielen Organismen, entweder als integraler Bestandteil eines Biominerals oder als Vorläuferphase für Calcit oder Aragonit, vorkommt.<sup>[18-21]</sup>

Einige hundert Mikrometer bis mehreren Millimeter große Calcit-Einkristalle sind Bestandteil vieler Sklette, mit denen die Weichteile von Tieren geschützt werden. Typische Beispiele dafür sind Molluskenschalen,<sup>[22,23]</sup> Stachel von Seeigeln, Schwämme und Korallen. Anorganisch gebildetes Calcit wäre für so eine Funktion ungeeignet, da es entlang der {10.4}-Ebene leicht spaltbar und sehr spröde ist.<sup>[24]</sup> Organismen bauen jedoch Proteine in die Kristalle ein, vorzugsweise in Ebenen parallel zur *c*-Achse, sodass in den schräg zur Spaltfläche liegenden Ebenen Versetzungen induziert werden.<sup>[24-26]</sup> Dadurch verändert sich der Bruchmechanismus, sodass die Stacheln wie glasartige Materialien muschelig brechen.<sup>[24,27]</sup> Dieser Aufbau verleiht dem auf atomarer Ebene stark anisotropen Material ein isotropes Bruchverhalten, bessere mechanische Eigenschaften und eine geringere Bruchneigung. Dieser Ansatz könnte auch für die Herstellung synthetischer Materialien interessant sein.

Eine weitere Strategie für die Herstellung belastbarerer Biominerale ist die Organisation der Kristalle zu größeren Superstrukturen. Dafür ist vor allem die aragonitische Perlmuttschicht von Molluskenschalen bekannt. Ein Großteil der mechanischen Festigkeit des Perlmutts resultiert aus seiner Superstruktur, bei der ca. 500 nm dicke plattenförmige Aragonitkristalle in parallelen Schichten angeordnet sind, getrennt durch eine Lage einer organischen Matrix (Abbildung 3).<sup>[28-31]</sup> Durch diesen Aufbau und die Kombination von organischen und anorganischen Materialien hat Perlmutt die 3000-fache Festigkeit von anorganischem Aragonit.

Calciumphosphatminerale treten in unterschiedlichen Zusammensetzungen auf, wobei die Knochen und Zähne der Wirbeltiere die bekanntesten Beispiele sind. Knochen ist ein Nanokomposit mit speziellen, aus seiner chemischen Zusammensetzung und strukturellen Organisation resultierenden mechanischen Eigenschaften.<sup>[32]</sup> Die Nanostruktur der Knochen besteht aus Fibrillen mit Typ-I-Kollagen mit eingebetteten Hydroxyapatit-Kristallen ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ).<sup>[33,34]</sup> Außer Kollagen als dem organischen Hauptbestandteil sind noch stark saure Nichtkollagenproteine in kleiner Menge vorhanden, die an der Kontrolle der Apatitbildung innerhalb der Kollagenfibrillen beteiligt sind.<sup>[35]</sup> Eine interessante Ei-



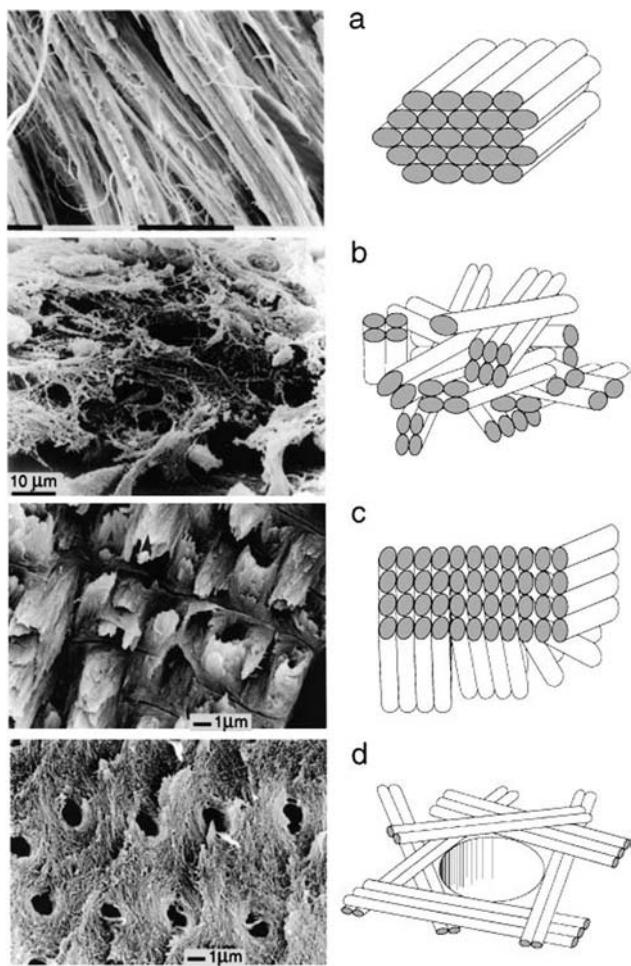
**Abbildung 3.** REM-Aufnahme von gebrochenem Perlmutt, die verbindende organische Matrix zwischen zwei Aragonitkristallen zeigend (schwarzer Pfeil). Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [31], Copyright 1998 Macmillan Publishers Ltd.

genschaft von Knochen ist ihr hierarchischer Aufbau vom Nanometer- bis in den makroskopischen Bereich.<sup>[32,36]</sup> Alle Knochenarten bestehen aus mineralisierten Kollagenfibrillen, die in unterschiedlichen Mustern angeordnet sein können. Dadurch ergibt sich eine Strukturvielfalt, die die Optimierung für spezifische Funktionen ermöglicht. Typische Beispiele sind die Geflecktknochen mit ihren locker gepackten und schwach ausgerichteten Fibrillen, die „spiralförmige Sperrholzstruktur“ der Lamellenknochen, Anordnungen von Parallelfasern in mineralisierten Sehnen und radiale Fibrillenanordnungen wie im Dentin (Abbildung 4).<sup>[32]</sup> Jede der einzelnen Anordnungen führt zu Strukturen mit spezifischen mechanischen Eigenschaften, die für eine bestimmte Art der Belastung optimiert sind.

Die angeführten Beispiele repräsentieren nur einen kleinen Teil der Möglichkeiten hinsichtlich der Morphologie, Struktur, Zusammensetzung und Funktion von Biomineralen. Sie machen aber deutlich, dass die notwendige Anpassung an die jeweilige Funktion durch einen ausgeklügelten Materialaufbau erreicht wird. Deshalb sind biogene Minerale auch eine Inspirationsquelle für Chemiker, Physiker und Materialwissenschaftler, die sich mit der Synthese von neuartigen Materialien für Medizin, industrielle und technische Prozesse befassen. Die Kontrolle von Struktur und Morphologie solcher organisch-anorganischer Kompositmaterialien ist allerdings noch immer eine Herausforderung und setzt eine profunde Kenntnis grundlegender Mechanismen biogener Prozesse voraus. Der folgenden Abschnitt beschäftigt sich mit Strategien für den Aufbau von maßgeschneiderten Funktionsmineralen und ihrer Anwendung für die Synthese von Materialien mit kontrollierbaren Eigenschaften.

## 2. Verstehen der natürlichen Strategien für den Aufbau von Funktionsmaterialien

Biogene und geologische Minerale unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Morphologie, ihres Kristallhabitus und ihrer



**Abbildung 4.** Vier der am häufigsten vorkommenden Organisationsmuster von Fibrillenanordnungen. REM-Aufnahmen (links) von gebrochenen Oberflächen und schematische Illustrationen (rechts, nicht maßstabsgerecht) der Organisationsmotive. a) Anordnung paralleler Fibrillen in mineralisierten Truthahnsehnen (Maßbalken 0.1 mm). b) Gewebestruktur der äußeren Schicht des Oberschenkelknochens von einem 19 Wochen alten menschlichen Fötus. c) Sperrholzartige Struktur von Lamellenknochen auf der gebrochenen Oberfläche des Schienbeins eines Pavians. d) Radiale Fibrillenanordnungen im menschlichen Dentin, etwa parallel zur Oberfläche der Pulpenkammer gebrochen. Die Kanälchen (Löcher) sind von Kollagenfibrillen umgeben, die sich alle mehr oder weniger in einer Ebene befinden. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [32], Copyright 1998 Annual Reviews.

Materialeigenschaften deutlich voneinander. Die Unterschiede resultieren aus der strengen Kontrolle über Keimbildung, Kristallwachstum, Morphologie, Polymorphie und Zusammensetzung während der Biomineralsbildung. Zwar können nicht alle spezifischen Mechanismen, die bei der Bildung jedes einzelnen biogenen Minerals wirken, verstanden werden, doch sind einige Grundstrategien für die Kontrolle der Mineralisation erkennbar. Die folgenden Strategien wurden von Mann<sup>[37]</sup> genannt: a) chemische Kontrolle, b) räumliche Kontrolle, c) Strukturkontrolle, d) Morphologiekontrolle und e) Konstruktionskontrolle. Die chemische Kontrolle beinhaltet die Kontrolle der ionischen Zusammensetzung des Mediums, durch die physikochemische Fak-

toren wie Löslichkeit, Übersättigung, Keimbildung und Kristallwachstum reguliert werden. Spezialisierte Makromoleküle, z. B. Polysaccharide und (Glyco-)Proteine, können als Promotor oder Inhibitor von Keimbildung, Kristallwachstum und Phasenumwandlungen auftreten.<sup>[24,38–40]</sup> Räumliche Kontrolle heißt, dass das Mineral in einem abgeschlossenen Raum entsteht, in den Ionen und Moleküle selektiv hineingetransportiert werden können, sodass die Chemie und die Kristallwachstumskinetik kontrolliert werden. Strukturkontrolle bedeutet, dass ein mit aktiven chemischen Gruppen funktionalisiertes organisches Gerüst die Mineralbildung templatiert<sup>[41]</sup> und die Kristallkeimbildung auf einer bevorzugten Fläche oder in eine bevorzugte Richtung induziert wird. Morphologiekontrolle ist das Kristallwachstum des Biominerals zu einer oftmals komplexen Morphologie durch die Ausfällung in einem abgeschlossenen Raum. Die aus dem räumlichen Einschluss resultierenden Grenzen lenken das Kristallwachstum entlang bestimmter Richtungen, die in erster Linie nicht von den intrinsischen kristallographischen Eigenschaften, sondern vom biologischen Programm bestimmt werden. Dabei ist der Einsatz amorphen Vorläuferphasen der kristallinen Materialien entscheidend. Die amorphen Materialien sind isotrop und leicht formbar, und der Aufbau einer mineralisierten Struktur unterliegt nicht den gleichen Beschränkungen wie bei kristallinem Material.<sup>[18–20,42,43]</sup> Die Konstruktionskontrolle ist der Aufbau hierarchischer Architekturen durch die Anordnung mineralischer Baueinheiten. Dieser Prozess erstreckt sich vom Nanometer- bis in den makroskopischen Bereich. Die genannten Strategien waren die Grundlage für zahlreiche Studien, die zum Ziel hatten, die Funktion von spezialisierten Makromolekülen aufzuklären und die Morphologie und/oder die Eigenschaften von Biomineralen im Labor zu reproduzieren. Diese Untersuchungen lassen sich in zwei Hauptgruppen einteilen: Studien, die das Verständnis der kontrollierten Kristallkeimbildung zum Gegenstand hatten, und solche, die sich mit der Aufklärung der Kontrolle der Kristallmorphologie befassten.

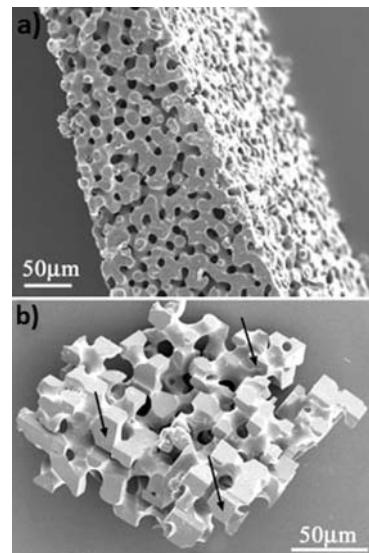
Viele Untersuchungen zur biogenen Kristallkeimbildung befassen sich mit Oberflächen mit sauren Funktionen, an denen die Wechselwirkungen der funktionellen Gruppen mit den wachsenden Kristallen studiert wurden. Durchgeführt wurden diese Experimente an Langmuir-Monoschichten von Fettsäuren<sup>[44]</sup> und anderen Tensiden<sup>[45]</sup> auf wässrigen Subphasen sowie an selbstorganisierten Monoschichten (SAMs) auf festen Substraten.<sup>[46–49]</sup> Die Art der funktionellen Gruppen (d.h.  $\text{COO}^-$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{SO}_3^-$  und  $\text{PO}_3^{2-}$ ), ihre Organisation und Orientierung sowie ihre Anpassungsfähigkeit an die Bedürfnisse des entstehenden Minerals bestimmten die Effektivität der Keimbildung und die Orientierungsspezifität.<sup>[50]</sup> Demnach war die stereochemische und geometrische Passung zwischen den funktionellen Gruppen des organischen Templaats einerseits und den Ionen in der organischen Phase andererseits für die Kristallorientierung maßgebend. Allerdings gibt es auch andere Berichte, nach denen Calcitkristalle mit parallel zur Monoschicht ausgerichteten (01.2)-Flächen mit sehr unterschiedlich strukturierten Monoschichten beobachtet wurden, was gegen einen Einfluss der geometrisch oder stereochemisch Passung auf Keimbildung und Kristallwachstum spricht.<sup>[51–54]</sup> Es wurde daher diskutiert, ob das

Polymorph und die Kristallorientierung nicht tatsächlich von der durchschnittlichen Ladungsdichte oder dem durchschnittlichen Dipolmoment auf der Oberfläche bestimmt wird. Auch ist nicht auszuschließen, dass sich die funktionellen Kopfgruppen in der Monoschicht ausrichten und der Orientierung der Carbonatgruppen in der (01.2)-Ebene des Calcits anpassen. Tatsächlich wurde später gefunden, dass die Anpassungsfähigkeit der Tenside der Monoschicht an die nukleierende Mineralphase eine wichtige Rolle beim Temperaturoprozess spielt und ihre Aktivität bei der Kontrolle der Keimbildung bestimmt.<sup>[55–57]</sup>

Die Kontrolle über die Kristallmorphologie wird in biogenen Mineralen auf drei Wegen ausgeübt. Eine Methode ist die Wechselwirkung saurer Proteine mit spezifischen Kristallflächen, die den Kristallhabitus beeinflusst.<sup>[39,58,59]</sup> Ein anderer Weg besteht im Wachstum des Minerals in einem abgeschlossenen Raum mit vordefinierter Gestalt, der als Form für den entstehenden Kristall dient.<sup>[1,60,61]</sup> Die dritte Art der Kontrolle ist die Bereitstellung einer hydrogelartigen regulierenden Umgebung innerhalb des Mineralisationsraumes, in der die Minerale wachsen können.<sup>[62,63]</sup>

Der Einfluss von sauren Proteinen auf die Kristallmorphologie wurde mit einer Kombination verschiedener Methoden untersucht. Die Proteine wurden zuerst identifiziert und sequenziert, und anschließend wurde ihre Funktion in *In-vitro*-Kristallisationsassays imitiert. Proteine, insbesondere aus Molluskenschalen,<sup>[64,65]</sup> Knochenapatit,<sup>[35]</sup> Diatomeen<sup>[6,66]</sup> und aus dem Magnetit magnetotaktischer Bakterien, wurden mit biochemischen und molekularbiologischen Methoden gereinigt und sequenziert.<sup>[14]</sup> Einige wurden als Additive beim Kristallwachstum verwendet, was zu wertvollen mechanistischen Erkenntnissen über Kontrolle über Mineralbildung führte. Zum Beispiel wurden mit dem Mms6-Protein aus magnetotaktischen Bakterien *in vitro* 20–30 nm große superparamagnetische quaderförmige Kristalle hergestellt.<sup>[67–69]</sup> Der nächste Schritt wäre die Übertragung der Mms6-Funktion auf synthetische Polymere, die die Bildung von Magnetit auf ähnliche Weise beeinflussen.<sup>[70]</sup> Synthetische Polymere wie Polyasparaginsäure, Polyacrylsäure, Polystyrolsulfonat wurden erfolgreich eingesetzt, um die polymorphe Form und die Kristallmorphologie von Calciumcarbonat einzustellen.<sup>[50,71,72]</sup> Am interessantesten sind die Bildung chiraler Calciumcarbonat-Morphologien durch die Wechselwirkung mit chiralen Molekülen<sup>[73]</sup> und die Bildung hierarchischer Strukturen mit niedermolekularen und polymeren Additiven.<sup>[74,75]</sup>

Die Formung der Kristallgestalt durch räumlichen Einschluss wurde demonstriert, z. B. die Calciumcarbonatbildung in einer Polymermembran mit der Morphologie einer Platte eines Seeigelskeletts.<sup>[76]</sup> Die Morphologie der erzeugten Calcit-Einkristalle entsprach einer perfekten Reproduktion der Membranstruktur (Abbildung 5). Stabförmige Poren von Track-Etch-Polykarbonatmembranen wurden erfolgreich als Template für die Bildung von Nanodrähten aus Calcit-Einkristallen mit hohem Aspektverhältnis verwendet.<sup>[77]</sup> Die Stabilisierung von ACC durch kleine Moleküle wie Phosphoenolpyruvat und 3-Phosphoglycerat<sup>[78]</sup> bzw. durch synthetische Polymere wie Polyasparaginsäure, Polyacrylsäure<sup>[77,79]</sup> und Polyallylaminhydrochlorid,<sup>[80]</sup> die eine „polymer-



**Abbildung 5.** a) REM-Aufnahme einer Polymer-Nachbildung der Skelettplatte eines Seeigels. b) REM-Aufnahme eines Calcit-Einkristalls, hergestellt mithilfe der in (a) gezeigten Polymer-Nachbildung. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [76], Copyright 2002 Wiley-VCH.

induzierte flüssige Vorläuferphase“<sup>[71]</sup> bilden, ist oft für die Manipulation der Morphologie von Calciumcarbonat-Kristallen nützlich. Es wurde auch gezeigt, dass räumlicher Einschluss die Kristallisationskinetik beeinflusst und das ACC stabilisiert.<sup>[81,82]</sup>

Eine gelartige Umgebung verändert die Wachstumskinetik und die Grenzflächenenergien eines Kristalls und damit seine Morphologie.<sup>[83,84]</sup> Außerdem kann es zum Geleinschluss in das Partikel kommen. Solche organischen Einschlüsse von Biomineralen<sup>[85]</sup> induzieren strukturelle Veränderungen im Kristall, die die mechanischen Eigenschaften des gebildeten Minerals signifikant verändern.<sup>[86]</sup>

Beim Versuch, die Funktion organischer Matrixkomponenten mit dem Ziel der Reproduktion ihrer Wirkung *in vitro* zu untersuchen, oder Materialien mit biomineralähnlichen Eigenschaften herzustellen, muss beachtet werden, dass die organischen Matrixkomponenten nicht isoliert voneinander agieren. Im Gegenteil ist die dreidimensionale Anordnung von Biomolekülen in einem Gerüst entscheidend für die richtige Kontrolle über die Mineralisation und die Eigenschaften des Materials. Das Verständnis der Struktur-Funktions-Beziehung eines Komposit aus organischer Matrix und Mineral ist für die Entwicklung biologisch inspirierter Materialien deshalb sehr wichtig. Die Wechselwirkung zwischen organischer und anorganischer Phase ist auch für die Materialeigenschaften der Biominerale entscheidend. Hierarchisch aufgebaute Materialien wie Knochen, Zähne und das Skelett des Glasschwamms *Euplectela* illustrieren dieses Prinzip sehr gut.<sup>[12]</sup> Ihre mechanischen Eigenschaften, die spezifischen Funktionen entsprechen, werden von der Anordnung der Baueinheiten vom Nanometerbereich bis in den makroskopischen Bereich bestimmt.

### 3. Nach dem Vorbild der Natur: Synthese biomimetischer und bioinspirierter Materialien

Wir haben die Hauptprinzipien der Bildung biogener Minerale in der Natur diskutiert und dargestellt, wie man von biologischen Systemen lernen kann. In diesem Abschnitt zeigen wir die Anwendung der so gewonnenen Erkenntnisse auf die Synthese von biologisch inspirierten Materialien mit einstellbaren Morphologien und Eigenschaften.

#### 3.1. Molekültemplate

Auf der Fähigkeit von Organismen, mithilfe von Makromolekülen die Keimbildung und das Wachstum von Biomineralen zu kontrollieren, beruhen einige Verfahren in der Materialchemie, namentlich für die Synthese von Halbleitern, Nanodrähten und Nanopartikeln. Die eigentliche Idee ist der Einsatz von Funktionsmolekülen, die auf bestimmten Kristallflächen adsorbiert werden und dadurch selektiv die Keimbildung spezifischer anorganischer Materialien induzieren und die Kristallstruktur und Größe der entstehenden Partikel kontrollieren können. Die Feinabstimmung der Chemie und Spezifität des Moleküls an die erwünschte anorganische Verbindung ermöglicht eine sehr gute Kontrolle über die Bildung der (Nano-)Kristalle. Diese Methode kann verfeinert werden, indem man difunktionelle Moleküle verwendet, z.B. Peptide mit zwei unterschiedlichen Domänen, von denen jede spezifisch für eine andere Verbindung ist. Jede Peptiddomäne kontrolliert dann die Keimbildung einer anderen Mineralphase, was die Synthese von Hybridpartikeln aus zwei unterschiedlichen Materialien ermöglicht.

Mit dieser Technik wurden CdSe/ZnS-Kern/Schale-Nanokristalle erzeugt, wobei man ein Peptid mit einer CdSe-spezifischen Domäne (Cys-Thr-Tyr-Ser-Arg-Lys-His-Lys-Cys; die zwei Cys bilden eine Disulfidbrücke) und eine ZnS-bindende Domäne (Lys-Arg-Arg-Ser-Ser-Glu-Ala-His-Asn-Ser-Ile-Val) verwendete (Abbildung 6).<sup>[87]</sup> Zuerst syntheti-

sierte man den CdSe-Kern. Dabei induzierte die CdSe-Domäne des Peptids die Keimbildung der CdSe-Nanokristalle unter präziser Größenkontrolle. Danach wurden die Nanokristalle mit  $\text{ZnCl}_2$  und  $\text{Na}_2\text{S}$  zur Wechselwirkung gebracht, und der andere Teil des Peptids induzierte die Bildung einer ZnS-Schale um den CdSe-Kern. Mithilfe weiterer funktioneller Peptide, die das Wachstum der ZnS-Schale kontrollieren, kann die Schalendicke noch weiter angepasst werden. Diese Methode hat den Vorteil, dass Partikelgröße und -zusammensetzung über eine Feinabstimmung der Peptidsequenzen kontrollierbar sind, was die Bildung von weiteren anorganischen Materialien und Strukturen möglich macht.

Moleküle können die Morphologie der Minerale bestimmen, sodass synthetische Materialien mit wohldefinierter Struktur, Größe und Gestalt entstehen. Diese Kontrolle wird bei Siliciumdioxidmaterialien besonders deutlich, weil amorphes Siliciumdioxid ohne eine solche Kontrolle als ein formloses Gel oder als sphärische Kolloidpartikel ausfällt. In der Gegenwart von polykationischen Peptiden oder Polyaminoäuren, die aus solchen Proteinen abgeleitet sind, die an der Biomineralisierung von Siliciumdioxid beteiligt sind, erhält man hingegen, je nach den wirkenden Scherkräften, Siliciumdioxidpartikel in Form von Nanokugeln, hexagonalen Platten, organisierten Fibrillenstrukturen und dreidimensionalen Strukturen mit periodischen Hohlräumen.<sup>[88,89]</sup>

Die genannten Beispiele illustrieren, wie Molekültempalte die einzelnen Syntheseschritte des Materials, d.h. Keimbildungsphase, Kristallwachstum und Morphologie, bestimmen. Der erste Schritt in einem solchen Prozess ist das Design eines organischen Templaats (synthetische Polymere, Peptide), das spezifisch interagieren und die Bildung des erwünschten Materials kontrollieren kann. Der zweite Schritt besteht in der Feinanpassung der Größe, Selektivität und Chemie des Templaats sowie der Reaktionsbedingungen, durch die eine genaue Kontrolle von Größe, Morphologie und Struktur des Produkts erreicht wird.

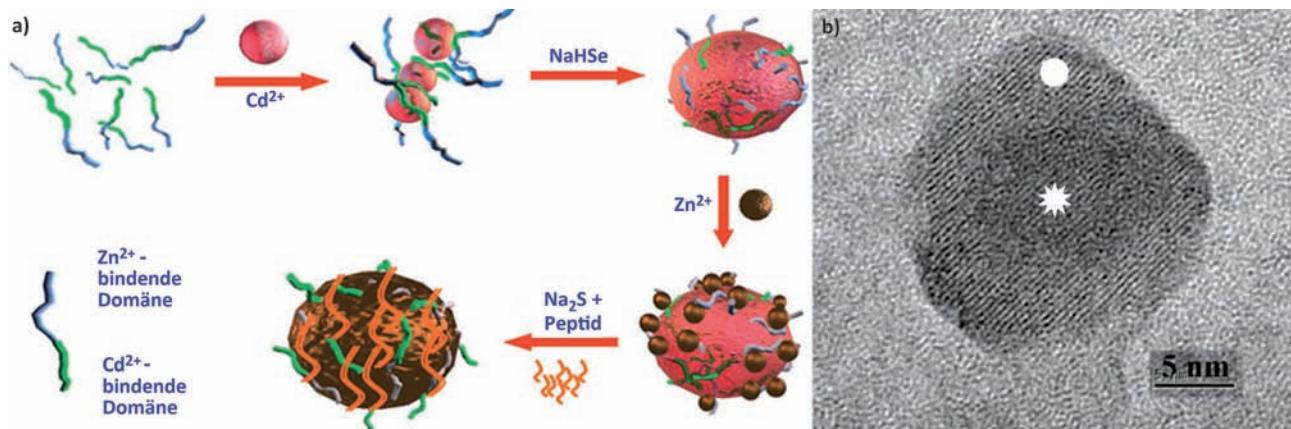


Abbildung 6. a) Prinzip der Synthese von Kern/Schale-Nanopartikeln mithilfe eines difunktionellen Peptids. b) Hochauflöste TEM-Aufnahme eines CdSe/ZnS-Kern/Schale-Nanopartikels, dessen ZnS-Schale (weißer Kreis) auf einem CdSe-Kern (weißer Stern) gewachsen ist. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [87], Copyright 2010 Royal Society of Chemistry.

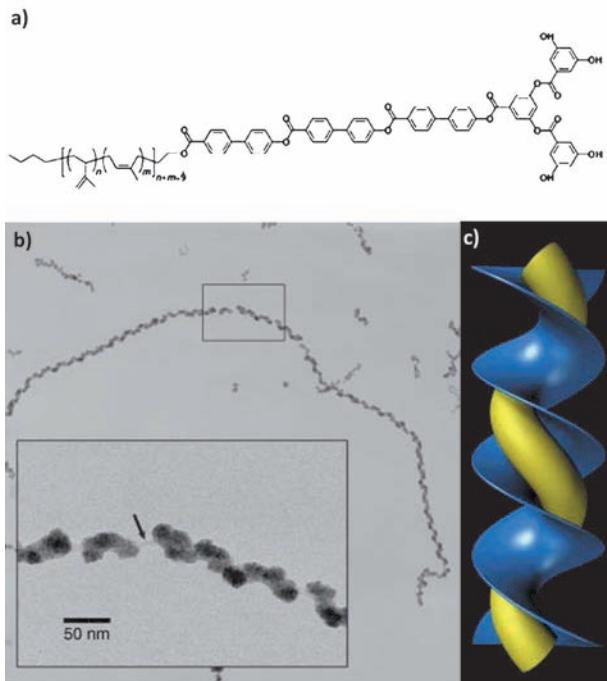
### 3.2. Supramolekulare Template

Viele Organismen nutzen supramolekulare Strukturen und die Selbstanordnungseigenschaften großer Moleküle als Templat für ihre mineralisierten Strukturen, und dieses Prinzip ist auch auf die Synthesechemie übertragbar. Dabei werden Moleküle verwendet, die sich eigenständig zu langen bzw. großen Strukturen anordnen. Die Anordnungen wirken als Substrat, das die Selbstorganisation der ausgefällten Nanopartikel kontrolliert, und die Morphologie des erzeugten Materials folgt dem organischen Templat.

DNA-Stränge haben als Templatmaterial für die Organisation von Nanopartikeln zwei Vorteile: die negativ geladenen Phosphatgruppen des DNA-Gerüsts können die Adsorption und Bindung der positiv geladenen Metallionen kontrollieren, und die DNA-Stränge können in maßgeschneiderten Strukturen und Mustern synthetisiert werden.<sup>[90–92]</sup> Die DNA hat in diesem Prozess zwei Funktionen: Erstens ist sie das Templat für die Morphologie der Nanodrähte, und zweitens kontrolliert sie die Entstehung der Metallionen, indem sie bei der Ausfällung mit ihnen interagiert. Die entstehende Nanopartikelanordnung folgt der Architektur der DNA-Stränge, z.B. als Nanodraht, der zwei Elektroden miteinander verbindet,<sup>[93]</sup> oder als Feld aus eindimensional-parallel oder zweidimensional-verschränkten metallischen Nanodrähten.<sup>[94]</sup>

Ein weiterer Schritt bei der Anwendung supramolekularer Komplexe besteht in der Verwendung von Molekülärordnungen, die ihre Struktur und Morphologie direkt auf die anorganische Phase übertragen können. Beispielsweise kontrollieren Stab-Knäuel-Moleküle (dendron rodcoils) mit Triblock-Architektur die Synthese von CdS.<sup>[95,96]</sup> Die betreffenden Moleküle ordnen sich eigenständig zu Nanobändern an, Templayen für die Bildung von CdS-Helices, die aus polikristallinen, 4–8 nm großen Domänen aufgebaut sind (Abbildung 7).<sup>[96]</sup> Aminhaltige Organogele, die sich zu faserartigen Strukturen anordnen, verwendet man für die Herstellung von hohlen Siliciumdioxidfasern mit linearen, helicalen und Mehrschichtmorphologien,<sup>[97,98]</sup> Siliciumdioxidfibrillen mit der Struktur einer Doppelstrang-Helix,<sup>[99]</sup> Siliciumdioxid-Nanoröhren, deren innerer Durchmesser im Meso- oder Makrobereich einstellbar war,<sup>[100]</sup> und chiralen Siliciumdioxid-Nanoröhren.<sup>[101]</sup>

Polymere, die sich in Vesikeln anordnen und in Wasser Emulsionen bilden, sind als supramolekulare Template ebenfalls interessant. Mit Emulsionen auf der Basis des EO<sub>76</sub>-PO<sub>29</sub>-EO<sub>76</sub>-Triblock-Copolymers konnten Siliciumdioxidkugeln mit wohldefinierter Mehrlamellenstruktur und mit hoher Monodispersität erzeugt werden,<sup>[102,103]</sup> während mit Umkehremulsionen auf EO<sub>39</sub>-BO<sub>47</sub>-EO<sub>39</sub>-Basis Hohlkugeln mit ultragroßen mesoporösen Strukturen erhalten wurden. Block-Copolyptide mit spezifischen Erkennungsdomänen für Siliciumdioxid und Au-Nanopartikel dienten als Template für die Bildung von Hohlkugeln mit amorphen Wänden, die aus zwei unterschiedlichen Schichten von Siliciumdioxid-Au-Nanopartikeln bestehen.<sup>[104]</sup> Dies ist eine interessante Herstellungsmethode für Siliciumdioxid durch die hierarchische Organisation von Nanopartikeln in einer multidimensionalen Kompositanordnung.



**Abbildung 7.** a) Chemische Struktur eines Moleküls mit Stab-Knäuel-Struktur (dendron rodcoil, DRC). b) TEM-Aufnahme von CdS-Helices, die in einer Suspension von DRC-Nanobändern in Ethylmethacrylat ausgefällt wurden. c) Schematische Darstellung eines möglichen Templatmechanismus mit einem schraubenförmigen Templat, bei dem eine CdS-Helix (gelb) entlang der Templatfläche (blau) wächst. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [96], Copyright 2002 Wiley-VCH.

Schließlich soll noch eine Methode diskutiert werden, bei der die Selbstanordnungseigenschaften von Makromolekülen ausgenutzt werden, um ein Kompartiment zu schaffen, das als Templat für die Bildung anorganischer Materialien dient. Ein Beispiel dafür ist die Verwendung Amyloid-basierter Polypeptide, die Hohlröhren bilden, deren Länge einige Mikrometer beträgt und die bei der Bildung von Silber-Nanodrähten wie eine Gießform wirken.<sup>[105]</sup> Anders als bei den vorigen Beispielen kontrolliert das Polypeptid hier nicht die Keimbildung und des Wachstums der Nanopartikel, sondern es dient bei der Silberausscheidung als Morphologietemplat. Die Kontrolle der Selbstanordnung der Polypeptidkette zu höheren Strukturen ist deshalb der entscheidende Schritt, um die erwünschte Morphologie des ausgefällten Metalls zu erzeugen.

### 3.3. Organisierte Oberflächen als Template

Die Kontrolle der Mineralbildung und der Bildung anorganischer Phasen mithilfe von Oberflächen ist eine sehr interessante Methode für die Herstellung von Filmen und organisierten Kristallanordnungen. Sie basiert darauf, dass Oberflächen mit aktiven funktionellen Gruppen direkt mit der entstehenden Mineralphase wechselwirken und die Keimbildung, Kristallorientierung, die Art des gebildeten Polymorphs und die Morphologie beeinflussen.

Tensid-Monoschichten können die Kristallbildung stark beeinflussen, und zwar kann durch eine epitaktische Passung zwischen den funktionellen Gruppen des Tensids und der anorganischen Phase eine kontrollierte und orientierte Keimbildung erreicht werden.<sup>[44]</sup> Mithilfe organischer Tenside konnten organisierte Anordnungen aus Nanokristallen von II-VI-Halbleitern hergestellt werden, die hinsichtlich ihrer Kristallgröße und -morphologie homogen waren.<sup>[106–112]</sup> Langmuir-Monoschichten wurden als Template für das Kristallwachstum von Halbleitern eingesetzt, und die erhaltenen Nanokristalle wiesen unterschiedliche Morphologien auf, z.B. Stab, Dreieck und endloses Netzwerk.<sup>[113–115]</sup>

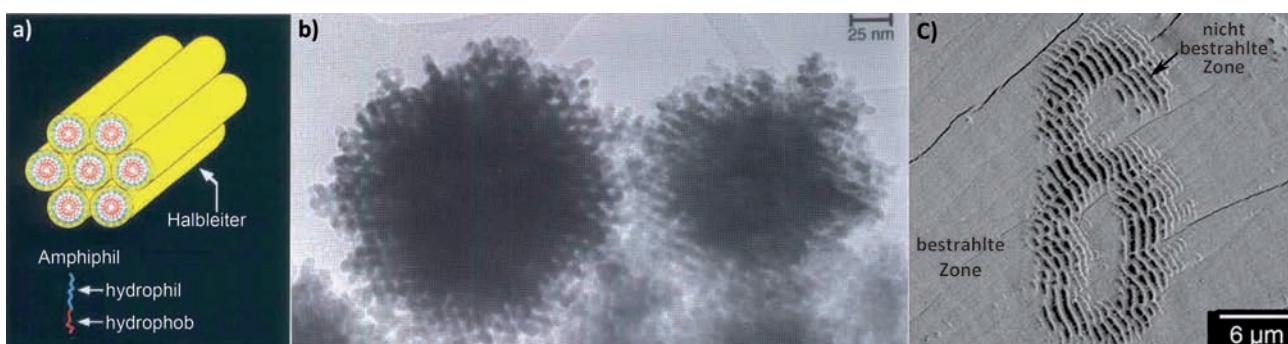
Dreidimensionale Template sind eine weitere Möglichkeit für die kontrollierte Bildung organisierter Nanopartikel-Anordnungen. Das kann mit nichtionischen organischen Amphiphilen demonstriert werden, die hexagonal gepackte zylindrische Aggregate bilden. Der hydrophobe Kern des Segments ist aus Oleyl-Einheiten aufgebaut, während die hydrophilen Oligoethylenoxid-Blöcke mit der Lösung in Kontakt stehen und eine funktionalisierte Oberfläche bilden (Abbildung 8). Das Halbleitermaterial, hier CdS, fällt deshalb in den hydrophilen Bereichen der selbstorganisierten Struktur aus, während der hydrophobe Kern frei von anorganischem Material bleibt. Symmetrie und Struktur der Aggregate bleiben erhalten, sodass nanostrukturierte Partikel entstehen, die aus einem polykristallinen halbleitenden Kontinuum mit periodisch nanometergroßen Hohlräumen bestehen.<sup>[116,117]</sup> Dieses Material ist von besonderem Interesse, weil die Hohlräume eine periodische Anordnung von Antidots generieren, die die elektronischen Eigenschaften des Materials modifizieren.<sup>[118–120]</sup> Die Hohlräume können wiederum diffundierende Moleküle selektiv adsorbieren, transportieren oder umwandeln, je nach den elektronischen und photoni schen Eigenschaften des Halbleiters.<sup>[111]</sup> Deshalb ist dies ein vielversprechender Ansatz für die Organisation von Halbleitern in funktionelle makroskopische Strukturen.

Lösliche Additive können in Kombination mit einer Templatoberfläche verwendet werden, um die Bildung wohlgeordneter anorganischer Strukturen zu kontrollieren, wie bei Aragonitfilmen, die sich in der Gegenwart von Polyasparaginsäure und Mg<sup>2+</sup>-Ionen auf einem Chitosansubstrat

bildeten.<sup>[122]</sup> Wurde die Chitosanmatrix durch eine weiche Gelmatrix aus Cholesterin-modifizierten Pullulanen mit Polyacrylsäure (PAA) als Additiv ersetzt, so entstand Calcit mit periodischen Reliefstrukturen.<sup>[123]</sup> Die Gelmatrix verhindert den Transport der Calcium- und Carbonationen, und nach dem Beginn der Calciumcarbonat-Ausfällung setzt rasch eine Verarmung an Ionen ein, welche die Ausfällung beendet. Steigt die Ionenkonzentration wieder an, so fällt das Mineral wieder aus, sodass die Reliefmuster schrittweise entstehen. Mit einem Substrat aus Polyvinylalkohol (PVA) wurde ein ähnlicher Effekt beobachtet.<sup>[124]</sup> Aus der kooperativen Wirkung der PVA-Matrix mit dem Additiv Polyacrylsäure resultierte zuerst ein flacher, dünner Calcitfilm, der sich später zu einer dreidimensionalen Reliefstruktur entwickelte, die aus nadelförmigen Calcitkristallen aufgebaut war. Die Templatwirkung von Oberflächen auf das Kristallwachstum wurde auch genutzt, indem man mittels Lithographie strukturierte Oberflächen erzeugte und z.B. photoreaktive Polymere als Substrate für das Kristallwachstum anwendete. Dieser Ansatz wurde mit einem photosensitiven PVA-Derivat mit Styrylpyridinium-Gruppen (SbQ) als Matrix demonstriert, die als Substrat für das Wachstum von CaCO<sub>3</sub>-Filmen diente (Abbildung 7b).<sup>[121]</sup> Bei Bestrahlung dimerisieren die UV-sensitiven SbQ-Gruppen. Es wurde eine Photomaske mit einem Karomuster bzw. einem „6“-Muster verwendet, und auf den UV-bestrahlten Bereichen wuchsen flache, ebene CaCO<sub>3</sub>-Filme. In den unbestrahlten Bereichen bildeten sich selbstorganisierte reguläre Oberflächenreliefstrukturen. Der Bildungsmechanismus der Reliefstrukturen ist nur in den unbestrahlten Abschnitten des Substrats wirksam und ähnelt dem für die Pullulanmatrix beschriebenen Mechanismus.

### 3.4. Phagen-Display-Bibliotheken

Phagen-Display-Bibliotheken sind ein wirksames Werkzeug für die Selektion von Peptiden, die an viele Halbleiterpartikel mit hoher Spezifität binden können. Diese Technik ist eine Hochdurchsatz-Methode für Protein-Substrat-Interaktionen, bei der verschiedene Proteine oder Peptide auf dem Capsid von Bakteriophagen exprimiert werden. Das betref-



**Abbildung 8.** a) Aufbau eines geordneten organisch-anorganischen Kompositen. Organische Phase: hexagonal dichtgepackte Kanälchen aus selbstorganisierten Amphiphilen; anorganische Phase: CdS (gelbe Bereiche), das auf den hydrophilen Ketten der Amphiphile ausfällt. b) TEM-Aufnahmen nanostrukturierter CdS-Amphiphil-Aggregate. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [116], Copyright 1996 Macmillan Publishers Ltd. c) REM-Aufnahme von CaCO<sub>3</sub>-Kristallen, die sich auf einer phototechnisch behandelten PVA-SbQ-Matrix gebildet haben. Der Bereich der „6“ war durch eine Photomaske geschützt worden. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [121], Copyright 2011 Wiley-VCH.

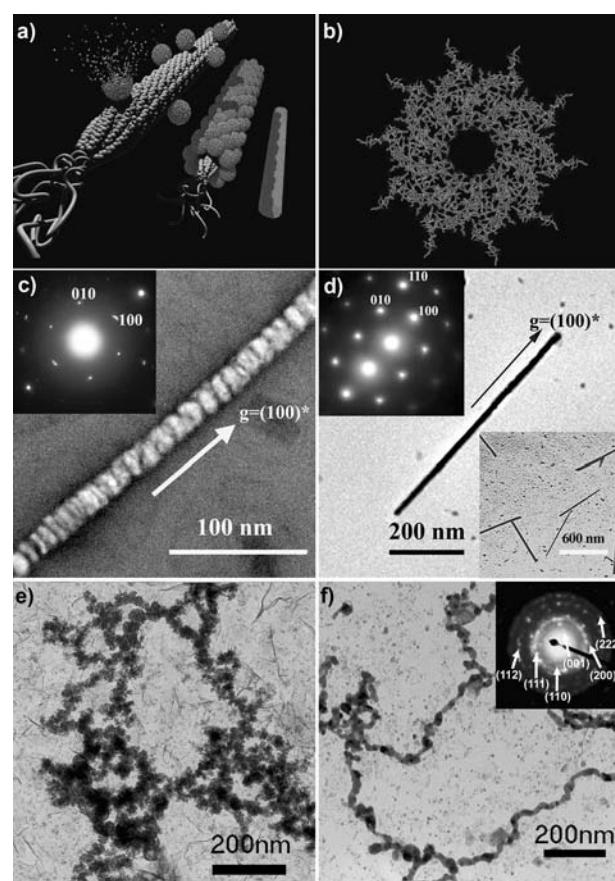
fende Substrat wird dann auf der Oberfläche der Vertiefungen immobilisiert und dem Virus ausgesetzt. Proben, deren Protein das Substrat binden, werden aufgehoben, und die anderen werden abgespült. Die Viren können dann eluiert und weiter vervielfältigt werden, um eine größere Menge der betreffenden Phage zu erzeugen. Die Virus-DNA kann extrahiert und sequenziert werden, um das interessante Protein oder Peptid zu identifizieren und zu charakterisieren.

Mit dieser Technik wurden Peptidsequenzen identifiziert, die an Halbleitersubstrate binden können.<sup>[125]</sup> Sie eröffnet auch die Möglichkeit, Viren als Substrate für die Halbleitersynthese zu nutzen, indem Peptide, die bei der Keimbildung auf dem Capsid die Größe, Zusammensetzung und Phase von Nanopartikeln kontrollieren, exprimiert werden. Die Peptide kontrollieren also die Keimbildung sowie das Wachstum der Nanokristalle, und das Capsid dient als Gerüst bei der Bildung des Halbleiters (Abbildung 9a,b).<sup>[126]</sup> Mit diesem Verfahren wurden auf dem Capsid des Virus 3–5 nm große CdS- und ZnS-Nanokristalle als polykristalline Anordnungen mit Vorzugsorientierung erzeugt. Das organische Templat wurde durch Annealing entfernt, und die Nanokristalle bildeten einkristalline Nanodrähte mit hohem Aspektverhältnis, die einige hundert Nanometer lang und nur etwa 20 nm dick waren (Abbildung 9c,d). Dieser Ansatz ist vielseitig anwendbar, weil die Peptidsequenz je nach Material, Kristallgröße, Morphologie usw. angepasst werden kann. Durch den Austausch des substratspezifischen Peptides konnten so auch Nanodrähte von ferromagnetischem FePt (Abbildung 9e,f) und CoPt hergestellt werden.

### 3.5. In-vitro-Nachbildung der Struktur und Funktion von Biomineralen

Bisher haben wir biologisch inspirierte Synthesemethoden für Materialien mit technischen und industriellen Anwendungen diskutiert. Ein weiteres Forschungsgebiet sind synthetische Materialien, die die strukturellen und funktionalen Eigenschaften von Biomineralen nachbilden. Dieser Aspekt ist besonders für die regenerative Medizin und Biomedizintechnik interessant, wobei das Ziel entweder die Regeneration oder der Ersatz eines Gewebes ist.

Biologisch inspirierten Materialien wird deshalb ein großes Potential in der regenerativen Medizin und in der Biomedizintechnik zugebilligt.<sup>[127]</sup> Unter anderem wird an biomimetischen Ersatzmaterialien für Knochen geforscht. Durch seine hierarchische Struktur hat ein bestimmtes Knochenmaterial spezielle mechanische Eigenschaften, die seiner Funktion im Körper entsprechen.<sup>[32]</sup> Um die Funktion eines Gewebes nach einem schweren Trauma wieder herzustellen, muss es durch ein künstliches Material ersetzt werden. Deshalb möchte man biologisch inspirierte Materialien mit osteoinduktiven Eigenschaften entwickeln, die die Regeneration von Knochen induzieren können und später vom Organismus resorbiert und durch Knochen ersetzt werden oder die direkt als Ersatzmaterial dienen können. Dafür wurden verschiedene Ansätze entwickelt. Inspiriert von den osteokonduktiven Eigenschaften von biogenem Calciumcarbonat wurden dreidimensionale Polymer- oder Keramikgerüste mit



**Abbildung 9.** a) Prinzip der Synthese eines Nanodrahts mit den Einzel-schritten Keimbildung, Ordnung und Annealing der Virus-Partikel-Einheiten. b) Die Symmetrie des Virus führt zur Anordnung der nukleierten Partikel entlang der x-, y- und z-Richtungen, womit die Voraus-setzungen für aggregationsbasiertes Annealing gegeben sind. c) Beugungskontrastaufnahme (Dunkelfeld) des ZnS-Systems vor dem Annealing mit dem (100)-Reflex, das den Prozess der kristallo-graphischen Ordnung der nukleierten Nanokristalle illustriert. Einschub: Elektronenbeugungsmuster des polykristallinen Drahtes (Wurtzit-Struktur) vor dem Annealing, das das Muster der [001]-Zonenachse einer Einkristallstruktur zeigt. d) TEM-Aufnahme (Helfeld) eines einzelnen einkristallinen ZnS-Nanodrahtes nach Annealing. Einschub, oben links: Elektronenbeugungsmuster in Richtung der [001]-Zonenachse, einen Einkristall des ZnS-Nanodrahts mit Wurtzit-Struktur zei-gend. Einschub, unten rechts: TEM-Aufnahme bei kleiner Vergröß-erung, monodisperse und isolierte einkristalline Nanodrähte zeigend. e) TEM-Aufnahme der FePt-Drähte vor dem Annealing. f) TEM-Aufnah-me der FePt-Drähte nach Annealing. Einschub: ED-Muster, das den kristallinen Charakter des Materials zeigt. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [126]. Copyright 2004 AAAS.

synthetischem Calciumcarbonat ummantelt. Dies verbesserte die Biokompatibilität sowie die Bindung und Differenzierung der Knochenzellen und induzierte die Knochenrepara-tur.<sup>[128,129]</sup> Ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu Implantat-material, das die Struktur und Zusammensetzung von Kno-chen imitiert, war eine In-vitro-Nachahmung der Minerali-sation von Kollagen, bei der Nichtkollagen-Proteine durch ein synthetisches Polymer, Polyasparaginsäure, ersetzt wurden.<sup>[130]</sup> Erstmals gelang hier eine intrafibillare Minera-lisation von Kollagen unter In-vitro-Bedingungen, bei der die Morphologie und Orientierung der in den Kollagenfibrillen

gebildeten Apatit-Kristalle die gleiche war wie im Knochen.<sup>[130,131]</sup> Diese Erkenntnisse eröffnen neue Möglichkeiten für die Entwicklung von Knochenersatzgerüsten, die vollständig aus mineralisiertem Kollagen bestehen und optimale osteokonduktive Eigenschaften haben. Man versucht, die hierarchische Struktur und die mechanischen Eigenschaften von Knochen nachzuahmen, indem man Holztemplate chemisch umwandelt und ein Hydroxyapatitgerüst erzeugt.<sup>[132]</sup> Beim Umwandlungsprozess bleiben die hierarchische Struktur und die dreidimensionale Morphologie des Holzes erhalten und werden auf das Mineral übertragen. Das erzeugte Gerüst ist potentiell dazu in der Lage, Zellwachstum und Vaskularisation zu unterstützen, gleichzeitig kann es die biomechanischen Anforderungen erfüllen und für die vom Gewebe erwarteten mechanischen Eigenschaften sorgen.

Ein ideales biomimetisches Gerüst sollte die Zusammensetzung, die dreidimensionale Struktur und die Gesamteigenschaften eines biologischen Gewebes besitzen und dessen Funktion übernehmen können. Die biologischen Gewebe, und insbesondere Knochen, haben recht komplexe Architekturen, die direkt mit ihrer Funktion und ihren Gesamteigenschaften korreliert sind, sodass die Herstellung derartiger Gerüste noch immer eine Herausforderung darstellt. Dennoch haben biomimetische Experimente mit dem Ziel, das Design und die Bildung von mineralisierten biologischen Geweben zu ergründen und nachzuahmen, signifikante Fortschritte auf dem Weg zu biologisch inspirierten Materialien, die für das Gewebe-Engineering interessant sind, erbracht (behandelt in Lit. [133, 134]).

#### 4. In-situ-Methoden zur Erforschung der Synthese biologisch inspirierter Materialien

Generell können die oft erstaunlichen Materialeigenschaften der kristallinen Biominerale auf die hierarchische Anordnung von spezifisch miteinander interagierenden organischen sowie anorganischen Komponenten zurückgeführt werden. Nur mit empirischen Ansätzen (Trial-and-Error-Methode) ist die von natürlichen Biominalisationsstrategien inspirierte Synthese neuer Materialien mit derart speziellen Eigenschaften aber nicht durchführbar. Bedingt durch die Komplexität der betreffenden Systeme wäre die Herstellung von Materialien mit den erwünschten Eigenschaften damit sehr ineffizient. Ohne ein grundlegendes Verständnis der Mechanismen der biomimetisch kontrollierten Mineralbildung sind die Vorhersage und Kontrolle von Morphologie, Struktur und Gesamteigenschaften des synthetisierten Materials nicht möglich. Die Dynamik einer von einer organischen Matrix kontrollierten Mineralisation ist komplex, und für die Aufklärung der Bildungsmechanismen sind zeitaufgelöste In-situ-Techniken deshalb essentiell. Sie ermöglichen die (echt)zeitabhängige Untersuchung und Überwachung der sich ändernden Gestalt, Morphologie und Kristallinität sowie der Strukturdynamik der organischen und anorganischen Phasen.<sup>[135]</sup>

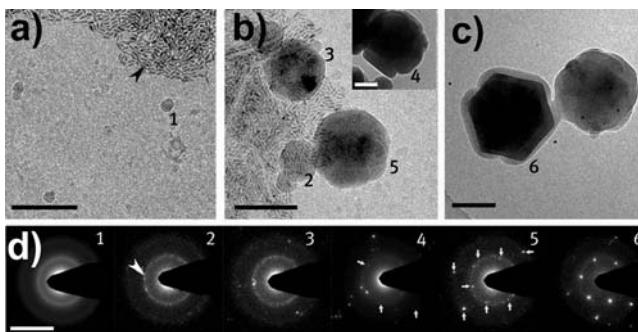
Dynamische Lichtstreuung, Röntgenbeugung, Infrarot- und Raman-Spektroskopie sind für die Gewinnung von In-situ-Informationen über biologische Modelle und biomime-

tische Systeme sehr nützlich. Die Lichtstreuung liefert z.B. Informationen über die Dynamik der Partikelbildung, aus denen die zeitabhängige Größen- und Massenänderung abgeleitet werden können.<sup>[136,137]</sup> Durch Röntgenstreuung erhält man, abhängig vom Beugungsvektor, morphologische und Strukturinformationen. Kleinwinkel-Röntgenstreuung (SAXS) gibt Auskunft über die Gesamtgröße, das Aggregationsverhalten, die Stoffdichte, Morphologie und Teilchendichte der entstehenden Partikel, während die Großwinkel-Röntgenstreuung auf die kristallographische Struktur der Partikel abzielt.<sup>[138]</sup> Infrarot- und Raman-Spektroskopie liefern Informationen über die atomaren Wechselwirkungen in einer Verbindung und über Veränderungen der Chemie oder der Struktur eines Materials, und man kann z.B. die Umwandlung von amorphem Calciumcarbonat in die stabileren Polymorphe Vaterit, Aragonit und Calcit beobachten.<sup>[138]</sup>

Die Mikroskopie kann für die In-situ-Untersuchung der Synthese biologisch inspirierter Materialien ebenfalls nützlich sein. Lichtmikroskopie ermöglicht das Studium von Materialien im Mikrometerbereich, und mit gekreuzten Polarisatoren kann die Entwicklung der Kristallinität beobachtet werden.<sup>[129,139]</sup> Die Oberflächenmorphologie und -topographie im Nanobereich wird mit Rasterkraftmikroskopie untersucht. Beispiel dafür sind zeitaufgelöste In-situ-Studien zur Thermodynamik und Kinetik der Mineralbildung<sup>[135]</sup> und zum Einfluss in der Lösung vorhandener Additive auf die Entwicklung der Wachstumsstufen auf dem Kristall<sup>[73]</sup> sowie die Untersuchung von zweidimensionalen Anordnungen, z.B. von Nanodrähten und Nanopartikeln.<sup>[94]</sup>

Die Hauptmethode für die Erforschung der Bildung, Struktur und chemischen Zusammensetzung biogener und synthetischer biomimetischer Mineralien ist die Elektronenmikroskopie. Durch sie gewinnt man sowohl strukturelle (durch Elektronenbeugung) als auch chemische (elektronendispersive Röntgenspektroskopie, EDX, und Elektronenenergieverlustspektroskopie, EELS) Informationen über einen bestimmten Probenbereich.<sup>[140,141]</sup> Der Nutzen der konventionellen Elektronenmikroskopie ist allerdings beschränkt, weil die erforderliche Dehydratisierung der Proben nicht nur morphologische Änderungen hervorrufen kann, sondern auch die In-situ-Untersuchung der biomimetischen Mineralbildung erschwert. Diese Beschränkungen werden bei der Kryo-Elektronenmikroskopie (cryoEM) umgangen. Hier wird die Probe, unter Erhaltung der ihr innenwohnenden Hydratisierung, schockgefroren, und sie kann anschließend mit REM oder TEM unter kryogenen Bedingungen untersucht werden. Die cryoTEM-Technik eignet sich besonders für die In-situ- und zeitaufgelöste Analyse der biomimetischen Mineralisation.<sup>[142,143]</sup> Die hohe Auflösung der TEM macht Strukturen mit Abmessungen von weniger als einem Nanometer bis zu einigen hundert Nanometern sichtbar. Die Kombination der cryoTEM mit Kryo-Elektronentomographie (cryoET)<sup>[144]</sup> generiert dreidimensionale morphologische und räumliche Informationen über das biomimetische Mineralisationssystem.<sup>[131,145-147]</sup> CryoTEM kann durch Elektronenbeugung, EDX und Rastertransmissionselektronenmikroskopie (RTEM) unterstützt werden, um Informationen über Zusammensetzung und Struktur der Probe zu generieren.

Mit cryoTEM konnten bei der biomimetischen Calciumcarbonat-Mineralisation Vorläufercluster<sup>[148]</sup> der Keimbildung sowie deren Aggregation zu 2–4 nm großen Anordnungen, die das Einsetzen der Keimbildung amorpher Nanopartikel in der Lösung markiert, nachgewiesen werden.<sup>[147]</sup> Im nächsten Schritt wurde gezeigt, wie eine Langmuir-Monoschicht aus Stearinsäure als Templat die Erstanordnung der Nanopartikel zu amorphem Calciumcarbonat und ihre anschließende Umwandlung in orientiertes Calcit über ein Vaterit-Intermediat dirigierte (Abbildung 10). Eine noch



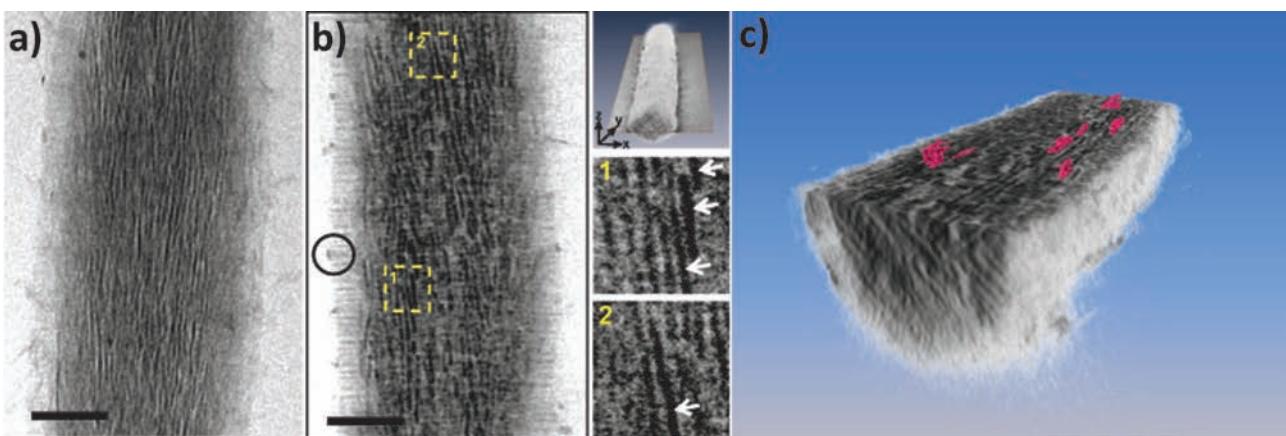
**Abbildung 10.** a–c) CryoTEM-Aufnahmen der frühen, mittleren und späten Entwicklungsstadien von Calciumcarbonat-Partikeln, die mit einer Stearinsäure-Monoschicht als Templat (Pfeil in a) hergestellt wurden. Maßbalken 200 nm. d) Elektronenbeugungsmuster (low dose) der in (a–c) markierten Partikelbereiche, die die Veränderung der Kristallinität bei der Mineralisation zeigen. Abdruck der Abbildungen a–d mit Genehmigung aus Lit. [147], Copyright 2009 AAAS.

eingehendere Untersuchung wurde am Calciumphosphat-System durchgeführt. Sie verdeutlichte ebenfalls die Rolle der Templatoberfläche, in diesem Fall einer Arachinsäure-Monoschicht, für die Aggregation von Vorläuferclustern der

Keimbildung, die anschließende Bildung von amorphem Calciumphosphat und die Bildung orientierter Apatitkristalle.<sup>[145]</sup> Die Aufklärung der Mechanismen der oberflächenkontrollierten Apatitbildung ist besonders wichtig, weil Calciumphosphat der Hauptbestandteil von Knochen und Zähnen ist und bestimmte pathologischen Mineralisationen die Ablagerung von Calciumphosphat beinhalten, z.B. bei Atherosklerose.

Im Bezug auf biomimetisches Knochenmaterial wurde oben gesagt, dass Inhibitoren der Apatitkeimbildung wie Polyasparaginsäure eine intrafibrillare Kollagenmineralisation induzieren können, bei der mineralisierte Kollagenfibrillen entstehen, die in Struktur und Zusammensetzung dem Knochenkollagen ähnlich sind.<sup>[130]</sup> Mit cryoTEM und cryoET konnten die Mechanismen dieser Mineralbildung aufgeklärt werden. Demnach hat das Kollagen bei der Kontrolle des Mineralisationsprozesses eine Doppelfunktion: Das Eindringen des Minerals in die Fibrille wird entscheidend von den Ladungswechselwirkungen zwischen der Kollagenoberfläche und dem Calciumphosphat-Polymer-Komplex beeinflusst, und die geladenen Aminosäuren im Kollagen sind Keimbildungszentren, die die Umwandlung von amorphem Calciumphosphat in Apatit kontrollieren (Abbildung 11).<sup>[131]</sup> Diese Erkenntnisse werden für die weitere Entwicklung von biomimetischen Materialien und Gerüsten für das Gewebe-Engineering bestimmd sein.

Auf dem Gebiet der Nanopartikel wurde die Synthese von Liposom-Hybridnanopartikeln für den möglichen Einsatz in medizinischen Bildgebungsverfahren, beim Wirkstofftransport und in der Nanotoxikologie mit cryoTEM untersucht.<sup>[149–154]</sup> Die hohe Auflösung des Verfahrens ermöglichte es, einzelne Nanopartikel, z.B. Au, CdSe, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, und deren Position in den Vesikeln sowie ihre natürlichen Umgebung darzustellen. Neue Erkenntnisse über die Wechselwirkungen zwischen Partikeln und Liposomen wurden gewonnen. Mit



**Abbildung 11.** Cryo-Elektrontomographie von mineralisierten Kollagenfibrillen, die in vitro in Gegenwart von Polyasparaginsäure erzeugt und mit Uranylacetat angefärbt wurden. a) Zweidimensionale cryoTEM-Aufnahme. b) Parallel zur xy-Ebene orientierter Schnitt des dreidimensionalen Volumens (oberster Einschub), der die Kristalle von der Kante her zeigt (Einschübe 1 und 2, weißer Pfeil). Schwarzer Kreis: Eindringen von amorphem Calciumphosphat in die Fibrille. Die Kristalle nukleieren auf den Uranylacetat-Färbebändern, die die Lage der Cluster der geladenen Aminosäuren im Kollagen markieren. Die Cluster vermitteln die Umwandlung des amorphen Calciumphosphats in orientiertes Hydroxyapatit. c) Computergenerierte dreidimensionale Darstellung von mineralisiertem Kollagen. Der Schnitt durch die xy-Ebene der Fibrille zeigt plattenförmige Apatitkristalle (pink), die in die Kollagenmatrix eingebettet sind. Maßbalken 100 nm. Abdruck mit Genehmigung aus Lit. [131], Copyright 2010 Macmillan Publishers Ltd.

diesen Studien werden Grundlagen für die Synthese von Liposom-Hybridnanopartikeln gelegt, da sie zeigen, wie die Hybridstruktur von der Nanopartikelgröße, dem hydrophoben Liganden, der Dicke und Chemie der Schicht sowie von der Lipidzusammensetzung beeinflusst wird.

CryoTEM und cryoET in der Materialchemie können dazu beitragen, die kombinierten morphologischen, strukturellen und chemischen Informationen zu ermitteln, die für die Etablierung biomimetischer Synthesewege für Materialien mit definierten Strukturen und Eigenschaften erforderlich sind. Jede Technik hat aber ihre Grenzen und kann nur einen Teil der benötigten Antworten liefern. Ein grundlegendes Verständnis der Bildungsprozesse und Eigenschaften biomimetischer Materialien kann nur durch die kombinierte Anwendung verschiedener Techniken erzielt werden, die zusammen detaillierte Informationen über die Struktur, Morphologie, Chemie und andere Eigenschaften des Materials liefern. Techniken mit unterschiedlicher räumlicher und zeitlicher Auflösung sollten für die Untersuchung verschiedener Größen- bzw. Zeitbereiche verwendet werden.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Für das Design von Hochleistungsmaterialien sind biomimetische Ansätze sehr vielversprechend. Die Selbstorganisation, z. B. durch supramolekulare Templaatsynthese, Kristallwachstum mit Templat, Phasentrennung und Selbstanordnung, eröffnet große Möglichkeiten für das Maßschneiden der Struktur, Größe, Funktion und der Eigenschaften von Materialien vom Nanometer- bis in den Makrobereich. Die Realisierbarkeit solcher Ansätze ist auf den Gebieten Nanoelektronik, Halbleiter, Nanodrähte, Silizifizierung und Biomedizintechnik demonstriert worden. Materialien, die hinsichtlich ihrer Größe, Zusammensetzung, Morphologie und Kristallinität kontrollierbar waren, sowie Materialien mit hierarchischer Organisation wurden mithilfe organischer Gerüste und Template hergestellt. Solche Funktionsmaterialien konnten bisher nur im Labormaßstab erzeugt werden, und Möglichkeiten einer kostengünstigen Synthese im industriellen Maßstab mit direkten technischen Anwendungen sind noch immer sehr beschränkt. Eine Voraussetzung für die Herstellung von Hochleistungsmaterialien – insbesondere in großer Menge – ist die Aufklärung der Bildungsmechanismen und Struktur-Funktions-Beziehung von Biomaterialien.

Die natürlichen Biominerale zeigen, dass hochleistungsfähige Hybridmaterialien aus erneuerbaren Quellen und durch eine Synthese mit ausschließlich wässrigen Reaktionsmedien und unter Normalbedingungen entstehen können. Der gegenwärtige weltweite Ressourcenverbrauch beträgt etwa das 1.4-fache der Erneuerungsfähigkeit der Ökosysteme, was die Entwicklung neuer Materialien mit besserer Umweltbilanz interessant macht. Wir sind der Meinung, dass die Untersuchung biomimetischer Synthesewege zu umweltverträglicheren Alternativen für viele der heute verwendeten Materialien und Herstellungswege führen kann. Neue Erkenntnisse werden neue Möglichkeiten der nachhaltigen Erzeugung von Materialien mit einstellbaren Funktionen, Morphologien und Eigenschaften auf den Gebieten der Ma-

terialwissenschaften, Chemie und Biomedizintechnik eröffnen.

*Die Autoren danken der Netherlands Science Foundation, NWO, für finanzielle Unterstützung.*

Eingegangen am 21. September 2011,  
veränderte Fassung am 19. Januar 2012  
Online veröffentlicht am 25. Mai 2012

Übersetzt von Dr. Thomas Gelbrich, Innsbruck

- [1] H. A. Lowenstam, S. Weiner, *On Biomineralization*, Oxford University Press, New York, **1989**.
- [2] M. Hildebrand, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 4855.
- [3] B. E. F. Reimann, J. C. Lewin, B. E. Volcani, *J. Phycol.* **1966**, *2*, 74.
- [4] E. F. Stoermer, H. S. Pankratz, C. C. Bowen, *Am. J. Bot.* **1965**, *52*, 1067.
- [5] M. Sumper, E. Brunner, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 1187.
- [6] N. Kröger, S. Lorenz, E. Brunner, M. Sumper, *Science* **2002**, *298*, 584.
- [7] L. A. Edgar, J. D. Picketheaps, *J. Phycol.* **1984**, *20*, 47.
- [8] N. Kröger, R. Deutzmann, M. Sumper, *Science* **1999**, *286*, 1129.
- [9] N. Kröger, M. Sumper, *Protist* **1998**, *149*, 213.
- [10] N. Kröger, R. Deutzmann, C. Bergsdorf, M. Sumper, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 14133.
- [11] S. Wenzl, R. Hett, P. Richthammer, M. Sumper, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1753; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1729.
- [12] J. Aizenberg, J. C. Weaver, M. S. Thanawala, V. C. Sundar, D. E. Morse, P. Fratzl, *Science* **2005**, *309*, 275.
- [13] V. C. Sundar, A. D. Yablon, J. L. Grazul, M. Ilan, J. Aizenberg, *Nature* **2003**, *424*, 899.
- [14] D. Faivre, D. Schüler, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 4875.
- [15] D. Faivre, A. Fischer, M. Schmitz, B. Aichmayer, P. Fratzl, *J. R. Soc. Interface* **2011**, *8*, 1011.
- [16] J. Aizenberg, A. Tkachenko, S. Weiner, L. Addadi, G. Hendl, *Nature* **2001**, *412*, 819.
- [17] J. C. Jamieson, *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 1385.
- [18] E. Beniash, J. Aizenberg, L. Addadi, S. Weiner, *Proc. R. Soc. London Ser. B* **1997**, *264*, 461.
- [19] Y. Politi, T. Arad, E. Klein, S. Weiner, L. Addadi, *Science* **2004**, *306*, 1161.
- [20] I. M. Weiss, N. Tuross, L. Addadi, S. Weiner, *J. Exp. Zool.* **2002**, *293*, 478.
- [21] L. Addadi, Y. Politi, F. Nudelman, S. Weiner in *39th Course of the International School of Crystallography on Engineering of Crystalline Materials Properties* (Hrsg.: J. J. Novoa, D. Braga, L. Addadi), Springer, Erice, **2007**, S. 1.
- [22] F. Nudelman, B. A. Gotliv, L. Addadi, S. Weiner, *J. Struct. Biol.* **2006**, *153*, 176.
- [23] J. G. Carter, *Skeletal Biomineralization: Patterns, Processes and Evolutionary Trends*, Van Nostrand Reinhold, New York, **1990**.
- [24] S. Weiner, L. Addadi, *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 689.
- [25] L. Addadi, S. Weiner, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 159; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 153.
- [26] A. Berman, J. Hanson, L. Leiserowitz, T. F. Koetzle, S. Weiner, L. Addadi, *Science* **1993**, *259*, 776.
- [27] S. Weiner, L. Addadi, H. D. Wagner, *Mater. Sci. Eng. C* **2000**, *11*, 1.
- [28] L. Addadi, D. Joester, F. Nudelman, S. Weiner, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 980.
- [29] C. Gregoire in *Chemical Zoology* (Hrsg.: B. T. S. M. Florkin), Academic Press, New York, **1972**, S. 45.
- [30] F. Nudelman, H. H. Chen, H. A. Goldberg, S. Weiner, L. Addadi, *Faraday Discuss.* **2007**, *136*, 9.

- [31] B. L. Smith, T. E. Schaffer, M. Viani, J. B. Thompson, N. A. Frederick, J. Kindt, A. Belcher, G. D. Stucky, D. E. Morse, P. K. Hansma, *Nature* **1999**, 399, 761.
- [32] S. Weiner, H. D. Wagner, *Annu. Rev. Mater. Sci.* **1998**, 28, 271.
- [33] D. J. S. Hulmes, T. J. Wess, D. J. Prockop, P. Fratzl, *Biophys. J.* **1995**, 68, 1661.
- [34] W. Traub, T. Arad, S. Weiner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, 86, 9822.
- [35] A. George, A. Veis, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 4670.
- [36] J. W. C. Dunlop, P. Fratzl, *Annu. Rev. Mater. Res.* **2010**, 40, 1.
- [37] S. Mann, *Biomineralization: Principles and Concepts in Bioinorganic Chemistry*, Oxford University Press, New York, **2001**.
- [38] L. Addadi, J. Moradian, E. Shay, N. G. Maroudas, S. Weiner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, 84, 2732.
- [39] L. Addadi, S. Weiner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, 82, 4110.
- [40] G. Falini, S. Albeck, S. Weiner, L. Addadi, *Science* **1996**, 271, 67.
- [41] S. Weiner, F. Nudelman, E. Sone, P. Zaslansky, L. Addadi, *Biointerphases* **2006**, 1, P12.
- [42] L. Addadi, S. Raz, S. Weiner, *Adv. Mater.* **2003**, 15, 959.
- [43] J. Mahamid, B. Aichmayer, E. Shimon, R. Ziblat, C. H. Li, S. Siegel, O. Paris, P. Fratzl, S. Weiner, L. Addadi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, 107, 6316.
- [44] S. Mann, B. R. Heywood, S. Rajam, J. D. Birchall, *Nature* **1988**, 334, 692.
- [45] M. Fricke, D. Volkmer in *Biomineralization I: Crystallization and Self Organization Process*, Bd. 270 (Hrsg.: K. Naka), Springer, Berlin, **2007**, S. 1.
- [46] W. Tremel, J. Kuther, M. Balz, N. Loges, S. E. Wolf in *Handbook of Biominerization: Biomimetic and Bioinspired Chemistry* (Hrsg.: E. Baeuerlein), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 209.
- [47] J. Aizenberg, A. J. Black, G. H. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4500.
- [48] J. Aizenberg, A. J. Black, G. M. Whitesides, *Nature* **1998**, 394, 868.
- [49] J. Aizenberg, A. J. Black, G. M. Whitesides, *Nature* **1999**, 398, 495.
- [50] N. A. J. M. Sommerdijk, G. de With, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 4499.
- [51] D. Volkmer, M. Fricke, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2003**, 629, 2381.
- [52] D. Volkmer, M. Fricke, C. Agena, J. Mattay, *CrystEngComm* **2002**, 4, 288.
- [53] D. Volkmer, M. Fricke, M. Gleiche, L. F. Chi, *Mater. Sci. Eng. C* **2005**, 25, 161.
- [54] D. Volkmer, M. Fricke, D. Vollhardt, S. Siegel, *J. Chem. Soc. Dalton* **2002**, 4547.
- [55] D. C. Popescu, M. M. J. Smulders, B. P. Pichon, N. Chebotareva, S. Y. Kwak, O. L. J. van Asselen, R. P. Sijbesma, E. DiMasi, N. A. J. M. Sommerdijk, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14058.
- [56] S. Cavalli, D. C. Popescu, E. E. Tellers, M. R. J. Vos, B. P. Pichon, M. Overhand, H. Rapaport, N. A. J. M. Sommerdijk, A. Kros, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 753; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 739.
- [57] E. DiMasi, S. Y. Kwak, B. P. Pichon, N. A. J. M. Sommerdijk, *CrystEngComm* **2007**, 9, 1192.
- [58] S. Albeck, J. Aizenberg, L. Addadi, S. Weiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11691.
- [59] S. Albeck, S. Weiner, L. Addadi, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 278.
- [60] E. Beniash, L. Addadi, S. Weiner, *J. Struct. Biol.* **1999**, 125, 50.
- [61] K. Wada, *Bull. Natl. Pearl Res. Lab. (Jpn.)* **1968**, 13, 1561.
- [62] F. Nudelman, E. Shimon, E. Klein, M. Rousseau, X. Bourrat, E. Lopez, L. Addadi, S. Weiner, *J. Struct. Biol.* **2008**, 162, 290.
- [63] Y. Levi-Kalisman, G. Falini, L. Addadi, S. Weiner, *J. Struct. Biol.* **2001**, 135, 8.
- [64] F. Marin, G. Luquet, *Cr. Palevol.* **2004**, 3, 469.
- [65] M. Suzuki, K. Saruwatari, T. Kogure, Y. Yamamoto, T. Nishimura, T. Kato, H. Nagasawa, *Science* **2009**, 325, 1388.
- [66] Q. Y. Sun, E. G. Vrielink, R. A. van Santen, N. A. J. M. Sommerdijk, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **2004**, 8, 111.
- [67] A. Arakaki, J. Webb, T. Matsunaga, *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 8745.
- [68] T. Prozorov, S. K. Mallapragada, B. Narasimhan, L. J. Wang, P. Palo, M. Nilsen-Hamilton, T. J. Williams, D. A. Bazylinski, R. Prozorov, P. C. Canfield, *Adv. Funct. Mater.* **2007**, 17, 951.
- [69] M. Tanaka, E. Mazuyama, A. Arakaki, T. Matsunaga, *J. Biol. Chem.* **2011**, 286, 6386.
- [70] A. Arakaki, F. Masuda, Y. Amemiya, T. Tanaka, T. Matsunaga, *J. Colloid Interface Sci.* **2010**, 343, 65.
- [71] L. B. Gower, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 4551.
- [72] F. C. Meldrum, H. Cölfen, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 4332.
- [73] C. A. Orme, A. Noy, A. Wierzbicki, M. T. McBride, M. Grantham, H. H. Teng, P. M. Dove, J. J. DeYoreo, *Nature* **2001**, 411, 775.
- [74] S. F. Chen, S. H. Yu, T. X. Wang, J. Jiang, H. Cölfen, B. Hu, B. Yu, *Adv. Mater.* **2005**, 17, 1461.
- [75] S. Babu Mukkamala, A. K. Powell, *Chem. Commun.* **2004**, 918.
- [76] R. J. Park, F. C. Meldrum, *Adv. Mater.* **2002**, 14, 1167.
- [77] Y. Y. Kim, N. B. J. Hetherington, E. H. Noel, R. Kröger, J. M. Charnock, H. K. Christenson, F. C. Meldrum, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 12780; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 12572.
- [78] A. Sato, S. Nagasaka, K. Furihata, S. Nagata, I. Arai, K. Saruwatari, T. Kogure, S. Sakuda, H. Nagasawa, *Nat. Chem. Biol.* **2011**, 7, 197.
- [79] T. Nishimura, T. Ito, Y. Yamamoto, M. Yoshio, T. Kato, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2842; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2800.
- [80] B. Cantaert, Y. Y. Kim, H. Ludwig, F. Nudelman, N. A. J. M. Sommerdijk, F. C. Meldrum, *Adv. Funct. Mater.* **2012**, 22, 907.
- [81] C. J. Stephens, S. F. Ladden, F. C. Meldrum, H. K. Christenson, *Adv. Funct. Mater.* **2010**, 20, 2108.
- [82] F. Nudelman, E. Sonmezler, P. H. H. Bomans, G. de With, N. A. J. M. Sommerdijk, *Nanoscale* **2010**, 2, 2436.
- [83] J. M. García-Ruiz, J. A. Gavira, F. Otálora, A. Guasch, M. Coll, *Mater. Res. Bull.* **1998**, 33, 1593.
- [84] H. Y. Li, L. A. Estroff, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5480.
- [85] B. Pokroy, J. P. Quintana, E. N. Caspi, A. Berner, E. Zolotoyabko, *Nat. Mater.* **2004**, 3, 900.
- [86] Y. Y. Kim, K. Ganeshan, P. Yang, A. N. Kulak, S. Borukhin, S. Pechook, L. Ribeiro, R. Kröger, S. J. Eichorn, S. P. Armes, B. Pokroy, F. C. Meldrum, *Nat. Mater.* **2011**, 10, 890.
- [87] S. Singh, K. Bozhilov, A. Mulchandani, N. Myung, W. Chen, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1473.
- [88] R. R. Naik, P. W. Whitlock, F. Rodriguez, L. L. Brott, D. D. Glawé, S. J. Clarson, M. O. Stone, *Chem. Commun.* **2003**, 238.
- [89] S. V. Patwardhan, N. Mukherjee, M. Steinitz-Kannan, S. J. Clarson, *Chem. Commun.* **2003**, 1122.
- [90] N. C. Seeman, *Nature* **2003**, 421, 427.
- [91] D. R. Han, S. Pal, Y. Liu, H. Yan, *Nat. Nanotechnol.* **2010**, 5, 712.
- [92] P. W. K. Rothemund, *Nature* **2006**, 440, 297.
- [93] E. Braun, Y. Eichen, U. Sivan, G. Ben-Yoseph, *Nature* **1998**, 391, 775.
- [94] Z. X. Deng, C. D. Mao, *Nano Lett.* **2003**, 3, 1545.
- [95] E. R. Zubarev, M. U. Pralle, E. D. Sone, S. I. Stupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4105.
- [96] E. D. Sone, E. R. Zubarev, S. I. Stupp, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1781; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1705.
- [97] L. J. Prins, D. N. Reinhoudt, P. Timmerman, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2446; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2382.
- [98] J. H. van Esch, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2351; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2263.
- [99] K. Sugiyasu, S. Tamari, M. Takeuchi, D. Berthier, I. Huc, R. Oda, S. Shinkai, *Chem. Commun.* **2002**, 1212.
- [100] J. H. Jung, S. Shinkai, T. Shimizu, *Nano Lett.* **2002**, 2, 17.
- [101] J. H. Jung, S. Shinkai, T. Shimizu, *Chem. Mater.* **2003**, 15, 2141.

- [102] Q. Y. Sun, P. J. Kooyman, J. G. Grossmann, P. H. H. Bomans, P. M. Frederik, P. C. M. M. Magusin, T. P. M. Beelen, R. A. van Santen, N. A. J. M. Sommerdijk, *Adv. Mater.* **2003**, *15*, 1097.
- [103] N. E. Botterhuis, Q. Y. Sun, P. C. M. M. Magusin, R. A. van Santen, N. A. J. M. Sommerdijk, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1448.
- [104] M. S. Wong, J. N. Cha, K. S. Choi, T. J. Deming, G. D. Stucky, *Nano Lett.* **2002**, *2*, 583.
- [105] M. Reches, E. Gazit, *Science* **2003**, *300*, 625.
- [106] J. J. M. Donners, R. Hoogenboom, A. P. H. J. Schenning, P. A. van Hal, R. J. M. Nolte, E. W. Meijer, N. A. J. M. Sommerdijk, *Langmuir* **2002**, *18*, 2571.
- [107] N. Herron, J. C. Calabrese, W. E. Farneth, Y. Wang, *Science* **1993**, *259*, 1426.
- [108] C. B. Murray, C. R. Kagan, M. G. Bawendi, *Science* **1995**, *270*, 1335.
- [109] C. B. Murray, D. J. Norris, M. G. Bawendi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8706.
- [110] X. G. Peng, T. E. Wilson, A. P. Alivisatos, P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 113–115; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 145.
- [111] S. I. Stupp, P. V. Braun, *Science* **1997**, *277*, 1242.
- [112] T. Vossmeyer, G. Reck, L. Katsikas, E. T. K. Haupt, B. Schulz, H. Weller, *Science* **1995**, *267*, 1476.
- [113] J. Yang, J. H. Fendler, T. C. Jao, T. Laurion, *Microsc. Res. Tech.* **1994**, *27*, 402.
- [114] J. P. Yang, J. H. Fendler, *J. Phys. Chem. (Moscow, Russ. Fed.)* **1995**, *99*, 5505.
- [115] X. K. Zhao, J. Yang, L. D. McCormick, J. H. Fendler, *J. Phys. Chem. (Moscow, Russ. Fed.)* **1992**, *96*, 9933.
- [116] P. V. Braun, P. Osenar, S. I. Stupp, *Nature* **1996**, *380*, 325.
- [117] V. Tohver, P. V. Braun, M. U. Pralle, S. I. Stupp, *Chem. Mater.* **1997**, *9*, 1495.
- [118] R. Fleischmann, T. Geisel, R. Ketzmerick, *Phys. Rev. Lett.* **1992**, *68*, 1367.
- [119] W. Kang, H. L. Stormer, L. N. Pfeiffer, K. W. Baldwin, K. W. West, *Phys. Rev. Lett.* **1993**, *71*, 3850.
- [120] D. Weiss, M. L. Roukes, A. Menschig, P. Grambow, K. Vonklitzing, G. Weimann, *Phys. Rev. Lett.* **1991**, *66*, 2790.
- [121] T. Sakamoto, Y. Nishimura, T. Nishimura, T. Kato, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5978; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5856.
- [122] A. Sugawara, T. Kato, *Chem. Commun.* **2000**, 487.
- [123] A. Sugawara, T. Ishii, T. Kato, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5457; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5299.
- [124] T. Sakamoto, A. Oichi, Y. Oaki, T. Nishimura, A. Sugawara, T. Kato, *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 622.
- [125] S. R. Whaley, D. S. English, E. L. Hu, P. F. Barbara, A. M. Belcher, *Nature* **2000**, *405*, 665.
- [126] C. B. Mao, D. J. Solis, B. D. Reiss, S. T. Kottmann, R. Y. Sweeney, A. Hayhurst, G. Georgiou, B. Iverson, A. M. Belcher, *Science* **2004**, *303*, 213.
- [127] D. Green, D. Walsh, S. Mann, R. O. C. Oreffo, *Bone* **2002**, *30*, 810.
- [128] D. C. Popescu, E. N. M. van Leeuwen, N. A. A. Rossi, S. J. Holder, J. A. Jansen, N. A. J. M. Sommerdijk, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1794; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1762.
- [129] N. A. J. M. Sommerdijk, E. N. M. van Leeuwen, M. R. J. Vos, J. A. Jansen, *CrystEngComm* **2007**, *9*, 1209.
- [130] M. J. Olszta, X. G. Cheng, S. S. Jee, R. Kumar, Y. Y. Kim, M. J. Kaufman, E. P. Douglas, L. B. Gower, *Mater. Sci. Eng. R* **2007**, *58*, 77.
- [131] F. Nudelman, K. Pieterse, A. George, P. H. H. Bomans, H. Friedrich, L. J. Brylka, P. A. J. Hilbers, G. de With, N. A. J. M. Sommerdijk, *Nat. Mater.* **2010**, *9*, 1004.
- [132] A. Tampieri, S. Sprio, A. Ruffini, G. Celotti, I. G. Lesci, N. Roveri, *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 4973.
- [133] R. Z. LeGeros, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 4742.
- [134] L. C. Palmer, C. J. Newcomb, S. R. Kaltz, E. D. Spoerke, S. I. Stupp, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 4754.
- [135] A. Dey, N. A. J. M. Sommerdijk, G. de With, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 397.
- [136] K. Huber, J. N. Liu, J. Rieger, *Langmuir* **2008**, *24*, 8262.
- [137] X. Y. Liu, S. W. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 888.
- [138] S. Joiret, M. M. Tlili, M. Ben Amor, C. Gabrielli, G. Maurin, P. Rousseau, *J. Raman Spectrosc.* **2002**, *33*, 10.
- [139] J. Aizenberg, D. A. Muller, J. L. Grazul, D. R. Hamann, *Science* **2003**, *299*, 1205.
- [140] K. Oaki, H. Imai, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6729; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6571.
- [141] Y. Oaki, A. Kotachi, T. Miura, H. Imai, *Adv. Funct. Mater.* **2006**, *16*, 1633.
- [142] P. M. Frederik, N. A. J. M. Sommerdijk, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2005**, *10*, 245.
- [143] B. P. Pichon, P. H. H. Bomans, P. M. Frederik, N. A. J. M. Sommerdijk, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4034.
- [144] F. Nudelman, G. de With, N. A. J. M. Sommerdijk, *Soft Matter* **2011**, *7*, 17.
- [145] A. Dey, P. H. H. Bomans, F. A. Muller, J. Will, P. M. Frederik, G. de With, N. A. J. M. Sommerdijk, *Nat. Mater.* **2010**, *9*, 1010.
- [146] B. X. Leng, Z. Z. Shao, P. H. H. Bomans, L. J. Brylka, N. A. J. M. Sommerdijk, G. de With, W. H. Ming, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1703.
- [147] E. M. Pouget, P. H. H. Bomans, J. A. C. M. Goos, P. M. Frederik, G. de With, N. A. J. M. Sommerdijk, *Science* **2009**, *323*, 1455.
- [148] D. Gebauer, A. Völkel, H. Cölfen, *Science* **2008**, *322*, 1819.
- [149] G. Gopalakrishnan, C. Danielon, P. Izewska, M. Prummer, P. Y. Bolinger, I. Geissbuhler, D. Demurtas, J. Dubochet, H. Vogel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5604; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5478.
- [150] H. T. Jung, B. Coldren, J. A. Zasadzinski, D. J. Iampietro, E. W. Kaler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 1353.
- [151] M. T. Kennedy, B. A. Korgel, H. G. Monbouquette, J. A. Zasadzinski, *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 2116.
- [152] M. Krack, H. Hohenberg, A. Kornowski, P. Lindner, H. Weller, S. Förster, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7315.
- [153] M. R. Rasch, E. Rossinyol, J. L. Hueso, B. W. Goodfellow, J. Arbiol, B. A. Korgel, *Nano Lett.* **2010**, *10*, 3733.
- [154] K. Saxena, G. G. Shipley, *Biochemistry* **1997**, *36*, 15940.