

Nucleinsäuremodifizierte Nanostrukturen als programmierbare Atomäquivalente: Entwicklung eines neuen „Systems der Elemente“**

Robert J. Macfarlane, Matthew N. O'Brien, Sarah Hurst Petrosko und Chad A. Mirkin*

DNA · Kolloidale Kristalle · Nanopartikel ·
Programmierbare Atomäquivalente

Einführung

Die Aufstellung des Periodensystems der Elemente vor fast 150 Jahren war ein entscheidender Schritt bei der Gliederung und Erfassung der elementaren Bausteine der Materie. Vor der Einführung des Periodensystems wurden die Elemente als unabhängige Entitäten angesehen, mit ihrem jeweils eigenen, einzigartigen Satz von Eigenschaften. Erst mit der systematischen Anordnung der Elemente in einem Periodensystem ließ sich das Verhalten der Elemente als Teil kollektiver Elementsätze verstehen. Die Eigenschaften der Elemente konnten im Kontext logischer Trends diskutiert werden; mithilfe dieser Trends ließen sich nun die Eigenschaften noch nicht entdeckter Elemente und noch nicht synthetisierter Moleküle, Materialien und Gitterstrukturen vorhersagen. So diente das Periodensystem über Jahrzehnte als Orientierungshilfe für die Synthese neuer Strukturen und lieferte uns ein Bezugssystem zum Verständnis wichtiger wissenschaftlicher Fortschritte.

Das Gebiet der Nanotechnologie eröffnet uns gegenwärtig neue Wege in der Materialsynthese. Die Nanowissenschaft ist ein interdisziplinäres Gebiet, das sich mit der Synthese, Manipulation, Charakterisierung und Anwendung von Strukturen mit mindestens einer Abmessung auf der Längens-

skala von 1 bis 100 nm befasst. In diesem Größenbereich weisen Stoffe Eigenschaften auf, die sich wesentlich von denen ihrer makroskopischen Analoga unterscheiden. Diese Eigenschaften hängen dabei stark von der Zusammensetzung, Größe, Form und lokalen Umgebung der Nanostruktur ab.^[1–7] Mit der Einführung der National Nanotechnology Initiative (NNI)^[8] im Jahr 2000 wurde die Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet der Nanowissenschaft in den USA priorisiert, und seitdem haben US-Wissenschaftler und andere Forscher weltweit unzählige Verfahrensweisen entwickelt, um Nanopartikel mit vielfältigen Zusammensetzungen (z. B. metallische,^[3,9] halbleitende,^[10–12] isolierende Nanopartikel,^[13] Nanopartikel auf Kohlenstoffbasis,^[14] polymere Nanopartikel^[15–17]) in hoher Ausbeute sowohl in der Fest-, Lösungs- und Gasphase als auch auf Oberflächen zu erzeugen. Des Weiteren wurden etliche Verfahren eingeführt, um die Größe und Form von Nanopartikeln mit Nanometergenauigkeit einzustellen^[18–22] und Materialien unterschiedlicher Zusammensetzungen zu Hybridstrukturen zu verbinden (z. B. Legierungen,^[23] Kern-Hülle-Strukturen).^[24,25] Diese neuartigen Nanopartikel besitzen viele interessante chemische und physikalische Eigenschaften, die in zahlreichen Gebieten wie der Katalyse,^[26,27] der Biomedizin^[28–30] und im Energiesektor^[31] Anwendung finden. Diese rasante Entwicklung, die auf die Entdeckung, das Verständnis und die Verbesserung von Nanoarchitekturen ausgerichtet ist, erinnert an den frühen Ansturm in der Chemie auf die Entdeckung neuer Elemente.

Eine Hauptforschungsrichtung in der Nanotechnologie ist die Verknüpfung der nanoskaligen Bausteine zu komplexeren Strukturen^[18,32–41] – in ähnlicher Weise hatte die Entdeckung verschiedener Elemente zur Synthese vieler neuer Stoffe geführt. Obwohl auch Molekülanaloga bestehend aus kleinen Nanopartikelclustern entwickelt wurden, wollen wir uns in diesem Essay auf ausgedehnte Netzwerke konzentrieren.^[18,42–46] Es hat sich in vielen Fällen gezeigt, dass Nanopartikelaggregate neue und äußerst nützliche Eigenschaften aufweisen,^[18,26,40,41] die eine direkte Folge der Anordnung der einzelnen Nanostrukturen innerhalb des Verbunds sind. Aufgrund dieser erfolgversprechenden, aber noch am Anfang stehenden Entdeckungen bei Konstrukten auf Nanopartikelbasis besteht ein starkes Interesse an der Entwicklung von

[*] R. J. Macfarlane, M. N. O'Brien, Dr. S. H. Petrosko, Prof. C. A. Mirkin
Department of Chemistry and International Institute for Nanotechnology, Northwestern University
2145 Sheridan Road, Evanston, IL 60208 (USA)
E-Mail: chadnano@northwestern.edu

[**] Die Arbeiten, auf denen dieser Essay basiert, wurden unterstützt von: AFOSR (Awards FA9550-11-1-0275, FA9550-12-1-0280, FA9550-09-1-0294), DoD/NSSEFF/NPS (Awards N00244-09-1-0012 und N00244-09-1-0071), Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA) Microsystems Technology Office (MTO) (Award HR0011-13-0002), National Science Foundation MRSEC Program (DMR-1121262) am Materials Research Center der Northwestern University, Non-equilibrium Energy Research Center (NERC), Energy Frontier Research Center (gefördert durch das Department of Energy, Office of Science, Office of Basic Energy Sciences; Award DE-SC0000989). R.J.M. dankt der Northwestern University für ein Ryan Fellowship. M.N.O. dankt der NSF für ein Graduate Research Fellowship.

Strategien, die genutzt werden können, um Nanopartikel aller Typen zu klar abgegrenzten hierarchischen Anordnungen zusammenzufügen, in denen sich der Abstand und die Symmetrie zwischen den Partikeln präzise steuern lässt. Tatsächlich ist eine der gegenwärtig größten Herausforderungen in der Nanowissenschaft die Entwicklung eines Konzepts zur Beschreibung von Nanopartikeln als „Atomäquivalente“,

wobei die Bindungswechselwirkungen zwischen den Partikeln genauso gut verstanden und charakterisiert werden sollen wie jene zwischen den Atomen in Molekülen und Festkörpergittern. Die Entwicklung eines solchen Konzepts würde den Weg zu einem gründlicheren Verständnis der emergenten Eigenschaften von Nanopartikelanordnungen ebnen.

Es ist wichtig anzumerken, dass wir den Begriff „Atomäquivalent“ verwenden, wenn wir uns auf Nanopartikel als Bausteine beziehen, und nicht den häufig gebrauchten Begriff „künstliches Atom“, der quer durch die Wissenschaftsdisziplinen unterschiedliche Bedeutungen hat. Historisch bedingt bezieht sich der Begriff „künstliches Atom“ auf ein Metall- oder Halbleiternanopartikel, dessen Elektronen durch ihre physikalische Größe oder ein angelegtes elektrisches Feld auf diskrete Zustände beschränkt sind, wodurch die gequantelten Energiezustände der Elektronen, die in Atomen vorgefunden werden, imitiert werden.^[47–49] Die Kopplung zwischen den diskreten Elektronenzuständen von „künstlichen Atomen“ führt, wie bei Atomen, zur Bildung zusätzlicher Elektronenzustände, die als „künstliche Bindungen“ bezeichnet werden. Obwohl diese Analogie einen wesentlichen Einblick in die elektronischen Eigenschaften von diskreten Nanopartikeln und ihren Anordnungen ermöglicht, versagt sie im Kontext der Bildung von Materialien, da Nanopartikel allein nicht die notwendigen Komponenten besitzen, um in kontrollierbarer Weise physikalische Bindungen untereinander auszubilden.

1996 führten wir das Konzept eines Nucleinsäure-Nanopartikel-Konjugats ein, das als „programmierbares Atomäquivalent“ (PAE; programmable atom equivalent) verwendet werden konnte, um höher geordnete Materialien durch gezielt geplante Hybridisierungsvorgänge aufzubauen.^[32] Die anfängliche Forschung richtete sich sowohl auf die Entwicklung dieser Konstrukte als auch auf das Verständnis ihres grundsätzlichen Verhaltens^[33–36] sowie auf die Erkennung von niedermolekularen Verbindungen und Biomolekülen und deren Anwendung in der Diagnostik.^[50–56] In jüngerer Zeit erwiesen sich Nucleinsäure-Nanopartikel-Konjugate auch als nützlich in der Therapeutik und intrazellulären Diagnostik.^[57–59]

Seit den Anfängen der Entwicklung von Nucleinsäure-Nanopartikel-Konjugaten haben wir und andere Forschungsgruppen beträchtliche Fortschritte in der Synthese erzielt, die es uns ermöglicht haben, Nanopartikelübergitter mit mehreren verschiedenen Kristallsymmetrien und kontrollierten Gitterparametern im Subnanometerbereich zu erzeugen.^[60–63] Analog zu den Pauli-Regeln für ionische Festkörper^[64] haben wir sogar eine Reihe von Design-Regeln entwickelt,^[37] die als Orientierungshilfe für die rationale Entwicklung von funktionellen Materialien auf Nanopartikelbasis mit speziellen Strukturen verwendet werden können (Tabelle 1). Im Unterschied jedoch zu Atomen, die einen unveränderlichen Satz von Eigenschaften und Bindungsmöglichkeiten haben, die durch ihre inhärente elektronische Struktur bestimmt werden, können die Eigenschaften und das Bindungsverhalten von PAEs durch Manipulation ihrer Struktur mit einem breiten Spektrum an Möglichkeiten eingestellt werden. Diese Anordnungsmöglichkeiten erlauben die Entwicklung von Materialien auf Nanopartikelbasis, die



Robert J. Macfarlane studierte Biochemie an der Willamette University (B.A. 2004) und Anorganische Chemie an der Yale University (M.S. 2006). 2007 begann er seine Promotion bei Prof. Chad A. Mirkin an der Northwestern University mit dem Schwerpunkt auf anorganischen Nanomaterialien und Bionanomaterialien. Gegenwärtig erforscht er Verfahren zur DNA-gesteuerten Assemblierung von Nanopartikeln; seine Arbeiten ermöglichten die Synthese von über 100 Nanopartikelübergittern und zeigten einige der Grundregeln der DNA-gesteuerte Partikelassemblierung auf.



Matthew N. O'Brien studierte Chemie und Geschichte an der University of Wisconsin at Madison (B.S. 2011), wo er sich unter der Anleitung von Prof. Song Jin mit der Synthese von Bleichalkogeniden mittels chemischer Dampfabcheidung befasste. Gegenwärtig absolviert er sein Hauptstudium in der Gruppe von Prof. Chad A. Mirkin an der Northwestern University. Seine Forschungsinteressen gelten der Synthese von Nanomaterialien und dem Verständnis der emergenten Eigenschaften geordneter Nanopartikelsysteme.



Sarah Hurst Petrosko studierte Chemie und Physik an der University of Florida (B.S. 2002) und promovierte 2009 in Chemie an der Northwestern University bei Prof. Chad A. Mirkin. Sie erhielt das Director's Postdoctoral Fellowship des Argonne National Laboratory und sie arbeitete zwei Jahre bei Dr. Tijana Rajh am Center for Nanoscale Materials, ehe sie als Research Assistant Professor an die Northwestern University wechselte. Ihre Forschungen gelten der Entwicklung und Anwendung von Nanopartikel-Biokonjugaten.



Chad A. Mirkin studierte am Dickinson College und promovierte bei Gregory Geoffroy an der Pennsylvania State University. Er war NSF-Postdoktorand am Massachusetts Institute of Technology (MIT; Mark Wrigh-ton), bevor er 1991 an der Northwestern University zum Professor ernannt wurde. Er ist Autor von über 520 Veröffentlichungen und zahlreicher Patente sowie Träger von über 80 nationalen und internationalen Preisen und Gründer von vier Unternehmen.

Tabelle 1: Design-Regeln für die PAE-Assemblierung.

-
- Regel 1:** Die PAEs ordnen sich zu einem Gitter an, in dem die Zahl der DNA-Doppelstrangbindungen maximiert ist.
- Regel 2:** PAEs gleicher hydrodynamischer Radien bilden ein fcc-Gitter, wenn selbstkomplementäre DNA-Sequenzen verwendet werden; sie bilden ein bcc- oder ein CsCl-Gitter, wenn zwei PAEs mit komplementären DNA-Sequenzen verwendet werden.
- Regel 3:** Der hydrodynamische Gesamtradius eines PAE bestimmt dessen Assemblierungs- und Packungsverhalten, nicht etwa die Größen der individuellen Nanopartikel- oder Oligonucleotid-Komponenten.
- Regel 4:** In einem binären System aus komplementären PAEs neigen die bevorzugten Produkte dazu, die gleiche Anzahl der jeweils komplementären DNA-Sequenzen aufzuweisen und diese in gleichmäßigem Abstand in einer Elementarzelle anzuordnen.
- Regel 5:** Zwei Systeme mit gleichem Größenverhältnis und gleichem Verhältnis der DNA-Linker bilden das gleiche thermodynamische Produkt.
- Regel 6:** PAEs können mit mehr als einem Oligonucleotid als Bindungselement funktionalisiert werden, was Kristallstrukturen zugänglich macht, die mit monofunktionellen PAEs nicht erhältlich sind.
- Regel 7:** Die Kristallsymmetrie eines Gitters wird durch die Position der anorganischen Kernpartikel bestimmt; ein PAE ohne anorganisches Kernpartikel kann verwendet werden, um ein Partikel an einer vorgegebenen Stelle zu „deletieren“.
- Regel 8:** PAEs in Form anisotroper Partikel mit flachen Flächen können nach dem Valenzkonzept eingesetzt werden; es wird ein Gitter gebildet, in dem die parallel ausgerichteten, direkten Wechselwirkungen zwischen den Partikeln maximiert sind.
-

ungewöhnliche und vielfältige Strukturen, Eigenschaften und Funktionen haben.

Obwohl die mittels DNA-Origami^[65–68] gebildeten Strukturen mitunter mit den PAE-Übergittern verglichen werden (bei beiden wird die Basenpaarung in der DNA zum Aufbau von nanostrukturierten Materialien genutzt), sind diese beiden Materialklassen tatsächlich ziemlich unterschiedlich. DNA-Origami ist definiert als „der Vorgang, bei dem ... DNA-Moleküle zu beliebigen Nanostrukturen gefaltet werden“;^[69] die DNA in diesen Strukturen ist sowohl die Assemblierungskomponente als auch das funktionelle Material, das zusammengefügt wird. Bei den hier behandelten PAE-Gittern wirkt die DNA hingegen nur als künstlich programmierbarer „Klebstoff“, der festlegen soll, wie die Nanopartikel angeordnet werden; des Weiteren wird die DNA selten anders als in ihrer normalen linearen Doppelstrangform verwendet. Das resultierende Nanopartikelübergitter wird deshalb nicht durch die Lage oder Anordnung der DNA-Stränge, sondern durch die Lage der anorganischen Kerne festgelegt. DNA-Origami entspricht somit eher einer Strichzeichnung, in der die DNA die Umriss (oder in einigen Fällen die Flächen) des aufzubauenden Objekts skizziert. Wir werden in diesem Essay das Gebiet der DNA-Origami nicht weiter vertiefen.

Um unser Wissen über den Aufbau und die Synthese von Nanopartikelübergittern auf eine rationalere Grundlage zu stellen, wollen wir nanopartikelbasierte PAEs mit chemischen Elementen im Periodensystem vergleichen. Hierbei definieren wir aber die PAEs nach den charakteristischen Merkmalen ihrer nanoskaligen Architekturen (Zusammensetzung, Größe, Form, Oberflächenfunktionalität; Abbildung 1) statt nach ihren elektronischen Eigenschaften. Während das Periodensystem der Elemente durch zunehmende, schrittweise Veränderungen der Atomeigenschaften gekennzeichnet ist, zeichnet sich das „Periodensystem“ der PAEs durch ein Kontinuum von Strukturen entlang mehrerer Achsen aus. Mithilfe dieses Systems als Orientierungshilfe

erörtern wir die Designkriterien für die Verwendung von Nucleinsäuren beim Aufbau von PAEs zu Übergittern. Wir vergleichen diese Materialien mit ihren Atomanaloga, da viele Aspekte nanopartikelbasierter Systeme den Atomsystemen entsprechen, was neue Perspektiven für die Betrachtung grundlegender chemischer Konzepte (Bindung, Valenz, Gitterpackung, Phase, Verunreinigungen, Dotierung) eröffnet. Unser spezifisches Ziel hierin ist nicht, das Periodensystem neu aufzustellen und seine Bestandteile durch Nanopartikel zu ersetzen; vielmehr wollen wir die Analogie nutzen, um die Gemeinsamkeiten und Unterschiede beim Design komplexer Materialien aus Atom- bzw. Nanopartikelbausteinen besser zu verstehen. Das Periodensystem ist eine von Menschen erschaffene, künstliche Anordnung, das hilft, das Verhalten natürlich vorkommender Strukturen mit ihren inhärenten und unveränderlichen Eigenschaften zu verstehen. Demgegenüber ermöglicht die Gliederung von nanopartikelbasierten PAEs nach strukturellen Merkmalen sowohl die Erzeugung des zugehörigen Kontinuums von Nanostrukturen als auch die Entwicklung von Wegen zu einem rationalen, vorhersagbaren Aufbau dieser Strukturen. Wie das Periodensystem der Elemente stellt auch das System der PAEs ein Abbild des gegenwärtigen Wissensstandes dar, zeigt aber auch die Notwendigkeit der Entdeckung weiterer PAEs und von Möglichkeiten zur Steuerung ihres Verhaltens und zur Untersuchung der chemischen und physikalischen Eigenschaften dieser Strukturen und ihrer Anordnungen auf.

Diskussion

Eine Vielzahl von Liganden wurde eingesetzt, um die Wechselwirkungen zwischen Nanopartikeln zu steuern.^[38,39,42,70–73] 1996 schlugen wir vor, dass die DNA der ideale Ligand ist, um die Bindung von Nanopartikeln in analoger Weise wie die Bindung von Atomen zu regulieren.^[32] Die Grundlage dieses Konzepts ist, dass Länge, Stärke und Natur

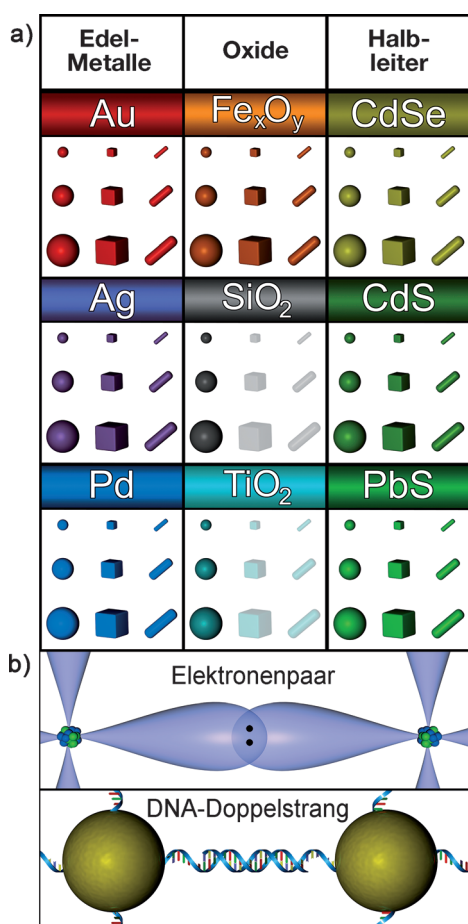


Abbildung 1. a) Das „Periodensystem“ der programmierbaren Atom-äquivalente; die Nucleinsäure-Nanopartikel-Konjugate sind nach verschiedenen Dimensionen geordnet: Zusammensetzung, Form und Größe. In der Realität erstreckt sich dieses System fast grenzenlos in der Größendimension (im Nanobereich) und, bei vielen Stoffzusammensetzungen, auch in der Dimension der Form. Nicht alle Partikel in diesem nanoskopischen „Periodensystem“ wurden experimentell realisiert, und einige davon (halbtransparente Strukturen) stellen potenzielle Bausteine dar, die in zukünftigen Synthesebemühungen entdeckt werden könnten. Die Tabelle soll lediglich demonstrieren, dass das System der PAEs eine inhärent größere Zahl an Variablen hat als das entsprechende Periodensystem der Elemente. Es soll nicht implizieren, dass es eine spezifische Querbeziehung zwischen verschiedenen Blöcken der Tabelle gibt. Es ist somit bestenfalls als ein empirischer Leitfaden für die Materialentwicklung zu verstehen und soll keine inhärente Darstellung der intrinsischen Eigenschaften und Charakteristika dieser Materialien sein. b) Vergleich der Bindungsweisen von Atomen und von PAEs. Man beachte, dass der Vergleich nur im strukturellen Sinne angestellt wird: Die DNA-Stränge bilden den „Klebstoff“, der die Nanopartikel an ihrem Platz hält; von ihnen wird nicht erwartet, dass sie all die Eigenschaften der Elektronen (wie Bandstruktur oder Gestalt der Orbitale) direkt nachahmen. In diesem Sinne können Bindungen zwischen sphärischen PAEs als analog zu Metallbindungen betrachtet werden, während Bindungen zwischen anisotropen Nanopartikeln eher kovalenten Wechselwirkungen entsprechen.

von Nucleinsäurebindungen zwischen den Partikeln systematisch variiert werden können, indem die Länge, Nucleobasensequenz oder Anzahl der DNA-Stränge, die mit einem Nanopartikel konjugiert sind, verändert werden. Darüber hinaus ist die DNA ein Ligand, der sich auf der gleichen

Längenskala wie die Nanopartikelbausteine befindet. Im Gegensatz jedoch zu Atomsystemen, bei denen die elektronischen Eigenschaften eines bestimmten Atoms unveränderlich sind, können die Nucleinsäurebindungen zwischen den Nanopartikeln unabhängig von den Eigenschaften des Nanopartikelkerns verändert werden. Auf diese Weise kann jedes Nanopartikel, das sich mit Nucleinsäuren funktionalisieren lässt, in eine Vielzahl von Strukturen integriert werden. Die Analogie, die wir zwischen Atombindungen und Bindungen zwischen DNA-basierten PAEs herstellen, gilt aber nur für strukturelle Aspekte. Phänomene, die aus dem Orbitalüberlappungsverhalten hervorgehen, wie die Bildung von Valenz- und Leitungsbändern, werden in unserer Analogie nicht direkt dargestellt (obwohl die Orbitalausrichtung bei Nucleinsäure-modifizierten nichtsphärischen Partikeln frei nachgeahmt werden kann, wie später erläutert wird).

Beim ersten Typ einer Nucleinsäure-funktionalisierten Nanostruktur, die von unserer Gruppe entwickelt wurde, wurde ein sphärisches Goldnanopartikel als Gerüst für die kovalente Anlagerung einzelsträngiger Oligonucleotide verwendet; die Anlagerung erfolgte in einer dicht funktionalisierten und hochorientierten Weise. Mit Blick auf die Anordnung der Nucleinsäuren, die durch die Form des Nanopartikelkerns ermöglicht wird, haben wir dieses neuartige PAE als sphärisches Nucleinsäure(SNA)-Nanopartikel-Konjugat beschrieben.^[32,74] In der Folge wurden PAEs auf Nucleinsäurebasis unter Verwendung von Nanopartikeln verschiedenster Größen (Durchmesser von 2–250 nm)^[75] und Zusammensetzungen (z. B. Silber,^[76] Fe_2O_3 ,^[77] Siliciumdioxid,^[78,79] CdSe)^[80] für viele Klassen von Nucleinsäuren (z. B. ssDNA,^[57] dsDNA,^[32,50,58] RNA,^[81,82] LNA)^[83] entwickelt. Auch hohle, kernfreie Ausführungen, die durch Vernetzung der Nucleinsäuren auf der Oberfläche des Nanopartikels und anschließende Auflösung des anorganischen Kerns erhalten werden, wurden entwickelt.^[84,85] Andere dreidimensionale Anordnungen von Nucleinsäuren wurden durch Anwendung von unterschiedlich geformten Nanopartikelkernen als Gerüst (z. B. dreieckige Prismen, Stäbchen, Oktaeder, rhombische Dodekaeder) erreicht.^[86] Diese Hybridstrukturen liefern nicht nur neue Bausteine zum Aufbau von Gittern, sondern besitzen darüber hinaus interessante Eigenschaften, die eine synergistische Kombination der Eigenschaften des Kerns und der Hülle sind. Beispielsweise kann der Nanopartikelkern optisch-plasmonisches Verhalten^[4,34,87] oder neue katalytische Eigenschaften^[84] auf die Konjugatstruktur übertragen. Außerdem führen die dichte Packung und Ausrichtung der Stränge im Oligonucleotid zu vielen interessanten kooperativen Bindungseigenschaften und sogar zu neuen Eigenschaften, die bei freien, linearen DNA-Strängen nicht beobachtet werden.^[74,88–91]

Die ersten SNA-Goldnanopartikel-PAEs wurden durch das Kombinieren von Sätzen komplementärer Konjugate in Lösung unterhalb der Schmelztemperatur der Nucleinsäuredoppelstränge aufgebaut.^[32,50] Wenngleich in diesen Systemen die Partikelanordnungen und Bindungsmuster nicht klar definiert waren, führten diese frühen Arbeiten doch das Konzept der Konstruktion programmierbarer Materie aus Nucleinsäure-Nanopartikel-Konjugaten ein und boten eine vielversprechende Grundlage für die Erzeugung der ge-

wünschten Atomgitteranaloge. Tatsächlich wurden 2004 nachfolgende Studien unternommen, in denen gezeigt wurde, wie durch das Tempern der Konjugate Systeme mit Nahordnung erhältlich sind und wie außerdem die Abstände zwischen den Partikeln gesteuert werden können.^[92]

2008 wurden die ersten kristallinen Übergitter mit DNA als programmierbarem Linker von unserer Gruppe und unabhängig davon von Gang und Mitarbeitern erzeugt.^[60,61,93] Eine wesentliche Weiterentwicklung unserer Verfahrensweise für die Bildung von Kristallgittern aus Nanopartikeln bestand darin, nur die „schwachen“ DNA-Wechselwirkungen zwischen den Partikeln zu nutzen.^[60] Im Unterschied zu früheren Systemen, bei denen zwischen 10 und 30 Basen lange Abschnitte komplementärer Basen hybridisiert wurden, wurden kurze Einzelstrangüberhänge („klebrige Enden“) mit nur vier komplementären Basen verwendet. Durch diese schwachen Wechselwirkungen ist es möglich, dass sich bereits verknüpfte PAEs innerhalb eines Gitters wieder umordnen, da solche DNA-Bindungen, die Partikel in einem thermodynamisch ungünstigen Zustand abfangen, leicht gebrochen und auf andere Weise wieder verknüpft werden.^[62,94,95] Unter der Annahme, dass das stabilste Gitter immer das sein wird, in dem die Anzahl der gebildeten DNA-Bindungen maximal ist, haben wir einen Satz von Design-Kriterien aufgestellt, die verwendet werden können, um verschiedene Nanopartikeltypen in verschiedenen Kristallgittern (auch solchen ohne mineralisches Äquivalent) mit Subnanometergenauigkeit und gezielt eingestellten Gitterparametern präzise anzuordnen (Tabelle 1).^[37,96]

Diese Design-Regeln sind analog zu den Pauling-Regeln für ionische Festkörper,^[64] sind aber in vielerlei Hinsicht noch leistungsfähiger, weil sie eine größere Voraussagekraft als auch eine bessere Programmierbarkeit bieten. Die Pauling-Regeln bieten ein meisterhaftes Verständnis der Komplexität von Atomanordnungen, sind aber dennoch nur als Orientierungshilfen zu verstehen, denn die Strukturen vieler Atomsysteme lassen sich mit diesen Regeln nicht vollständig vorhersagen. Da Faktoren wie Ionenradius oder Elektronegativität nicht kontrollierbar sind, ist die richtige Vorhersage aufgebaute Atomgitter eine Herausforderung, und ein Programmieren dieser Gitter ist unmöglich. Für einen einmal ausgewählten Satz von Atom- oder Molekülbausteinen ist der resultierende Satz von Gittern, der aufgebaut werden kann, vorbestimmt. Nucleinsäure-funktionalisierte Nanostrukturen erreichen nicht nur die Vielfalt der Atomgitter, sondern gehen über die hier vorhandenen Grenzen der Programmierbarkeit und der Vorhersagbarkeit hinaus. Dies macht diese PAEs zu geeigneten Systemen für die rationale Entwicklung von funktionellen Materialien auf Nanopartikelbasis für plasmonische, photonische und katalytische Anwendungen.^[18,26,31]

Die erste Regel, von der sich die übrigen ableiten, lautet: *Die PAEs ordnen sich zu einem Gitter an, in dem die Zahl der DNA-Doppelstrangbindungen maximiert ist.* Je mehr DNA-Bindungen sich zwischen den Partikeln gebildet haben, desto stabiler wird das Gitter sein, weil es die DNA-Stränge sind, die das Gitter stabilisieren. Im thermodynamischen Produkt wird demzufolge immer die Zahl der DNA-Verknüpfungen maximiert sein, und mit dem hier aufgestellten Satz von Re-

geln muss für den Aufbau einer stabilen Kristallstruktur nur ermittelt werden, welche DNA-Stränge zu verwenden sind, um ein nanopartikelbasiertes PAE auf einer gewünschten Gitterposition einzubauen.

Die zweite Regel lautet: *PAEs gleicher hydrodynamischer Radien bilden ein fcc-Gitter, wenn selbstkomplementäre DNA-Sequenzen verwendet werden; sie bilden ein bcc- oder CsCl-Gitter, wenn zwei PAEs mit komplementären DNA-Sequenzen verwendet werden.*^[37] Wenn die Einzelstrangüberhänge, die auf der Nanopartikeloberfläche vorliegen, selbstkomplementär sind, kann sich jedes Partikel an jedes andere Nanopartikel anheften. Die Zahl der DNA-Verknüpfungen wird demzufolge dann maximiert, wenn die Gesamtzahl der nächsten Nachbarn jedes Partikels maximiert ist. Somit wird vorhergesagt, dass ein flächenzentriertes kubisches Gitter (fcc-Gitter), also die dichteste Packung von Kugeln gleicher Größe, am günstigsten ist, und dieser Strukturtyp wird bei diesem System auch festgestellt (Abbildung 2). In einem bi-

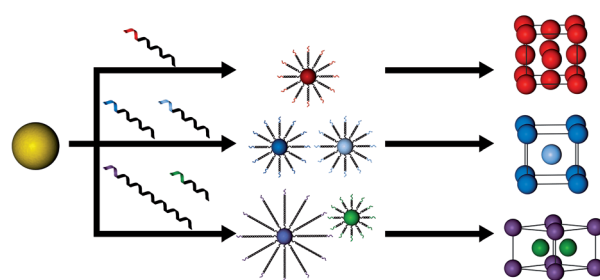


Abbildung 2. Unterschiedliche Kristallstrukturen können aus Nanopartikelbausteinen der gleichen Größe und Zusammensetzung aufgebaut werden, indem man die Art der Nucleinsäurebindungen (z. B. Nucleobasesequenz, Länge) variiert. Oben: Bei Verwendung einer einzelnen Sorte einer selbstkomplementären Nucleinsäuresequenz binden die PAEs untereinander. Diese Situation führt zu einer Kristallstruktur, in der die Gesamtzahl der nächsten Nachbarn jedes Partikels im Gitter maximiert ist (kubisch-flächenzentriert; fcc-Gitter). Mitte: Nanopartikelbausteine mit zwei unterschiedlichen, nicht selbstkomplementären Sequenzen; jede Sequenz bindet mit der anderen Sequenz, aber nicht mit der Sequenz gleichen Typs. Diese Situation führt zu einem kubisch-innenzentrierten Gitter (bcc-Gitter). Unten: Nanopartikelbausteine mit unterschiedlichen DNA-Längen, d. h. unterschiedlichen hydrodynamischen Radien. In diesem Fall ist ein Gitter vom AlB_2 -Typ am günstigsten.

nären System jedoch, in dem zwei unterschiedliche Sätze von PAEs mit komplementären Einzelstrangüberhängen vorhanden sind und die Partikel in Lösung nur an ihr komplementäres Gegenstück binden können, wird die Zahl der DNA-Verknüpfungen maximiert, wenn die Partikel in einem raumzentrierten kubischen Gitter (bcc-Gitter) angeordnet sind (Abbildung 2). Jedes einzelne Nanopartikel in einem bcc-Gitter hat weniger nächste Nachbarn als in einem fcc-Gitter, dennoch besitzt es aber die maximale Zahl an komplementären nächsten Nachbarn, an die es sich „binden“ kann. Es ist wichtig, dass diese Regel für Nanopartikel in einem breiten Größenbereich (5–80 nm) und für DNA-Längen bis zu 100 nm gilt.^[62,96] Des Weiteren wurde für alle Kombinationen von Nanopartikelgröße und DNA-Länge festgestellt, dass der Abstand zwischen den Nanopartikeln

um etwa 0.26 nm ansteigt, wenn die verbindenden DNA-Stränge um eine Nucleobase verlängert werden.^[62,96,97] Das bedeutet, dass durch die Verwendung von DNA zum Verknüpfen von Nanopartikeln bei den Partikelabständen (d.h. den „Bindungslängen“) eine Genauigkeit im Subnanometerbereich erzielt werden kann – nur durch Synthese eines DNA-Strangs mit einer festgelegten Zahl an Nucleobasen.

Zusätzlich zur Veränderung der Symmetrie des Übergitters durch Kontrolle der Anzahl, Länge und Beschaffenheit der selbstkomplementären oder nicht selbstkomplementären Einzelstrangüberhänge auf der Partikeloberfläche kann auch die Programmierbarkeit der DNA genutzt werden, um die Stärke einer einzelnen DNA-„Bindung“ zu beeinflussen, womit der Zugang zu den kinetischen Produkten ermöglicht wird. Deshalb ist eine Schlussfolgerung zu dieser zweiten Regel: Bei zwei Gittern mit ähnlicher Stabilität kann das kinetische Produkt gebildet werden, indem die Geschwindigkeit, mit der die einzelnen DNA-Linker dehybridisieren und anschließend rehybridisieren, verringert wird.^[37] Jedes Partikel in einem hexagonal dicht gepackten Gitter (hcp-Gitter) hat beispielsweise die gleiche Anzahl nächster Nachbarn wie ein Partikel in einem fcc-Gitter. hcp-Gitter werden ausschließlich als kinetische Produkte beobachtet, da die fcc-Gitter, wie theoretisch vorhergesagt, energetisch leicht begünstigt sind.^[98] Es besteht aber die Möglichkeit, kinetisch gebildete hcp-Gitter durch Verlangsamung der Gitterumordnung (d.h. durch Verlangsamung der Bildung und/oder Spaltung der DNA-Bindungen während des Kristallisationsprozesses) zu stabilisieren. Dies bedeutet, dass das Wachstum der hcp-Kristallkeime (die in den Anfangsphasen des Kristallwachstums vorliegen) gegenüber der Umordnung zum thermodynamisch begünstigten fcc-Gitter bevorzugt wird. Die Fähigkeit, kinetische Strukturen über die Kristallbildungsgeschwindigkeit zu stabilisieren, verdeutlicht, welches exzellente Maß an Kontrollmöglichkeit mittels einer Programmierung von DNA-Wechselwirkungen erzielt werden kann.

Da sich die Einzelstrangüberhänge der die Nanopartikel verbindenden DNA am Rand des hydrodynamischen Radius einer Nucleinsäure-funktionalisierten Nanostruktur befinden, lautet die dritte Regel: *Der hydrodynamische Gesamtradius eines PAE bestimmt dessen Assemblierungs- und Packungsverhalten, nicht etwa die Größen der individuellen Nanopartikel- oder Oligonucleotid-Komponenten.*^[37] Zwei PAEs verhalten sich gleich, wenn sie den gleichen hydrodynamischen Radius haben, selbst wenn die DNA-Längen oder die Größe der anorganischen Nanopartikelkerne verschieden sind. Die Regel wurde anhand der Bildung binärer Gitter vom CsCl-Typ nachgewiesen, in denen beide Nanopartikelarten den gleichen hydrodynamischen Radius, aber unterschiedlich große anorganische Kerne aufweisen. Die Regel steht in einer interessanten Querbeziehung zur ersten Pauling-Regeln für Atome, die besagt, dass die interatomaren Abstände durch die Summe der Radien der atomaren Bausteine festgelegt sind. Da uns das PAE-System ermöglicht, die Nanopartikelradien und die DNA-Längen unabhängig voneinander zu verändern, können wir die Gitterparameter eines Kristalls getrennt von den Größen der verwendeten Nanopartikel regulieren.

Die vierte und fünfte Regel der DNA-programmierten Nanopartikelassemblierung lauten: *In einem binären System aus komplementären PAEs neigen die bevorzugten Produkte dazu, die gleiche Anzahl der jeweils komplementären DNA-Sequenzen aufzuweisen und diese in gleichmäßigem Abstand in einer Elementarzelle anzuordnen. Zwei Systeme mit gleichem Größenverhältnis und gleichem Verhältnis der DNA-Linker bilden das gleiche thermodynamische Produkt.*^[37] Diese Regeln veranschaulichen die Einfachheit des DNA-programmierten Assemblierungsprozesses im Vergleich zum komplexen Charakter der Verknüpfung von Atomen, da sie die Bildung einer großen Anzahl von Kristallsymmetrien in vorhersagbarer Weise ermöglichen (Abbildung 3). In allen

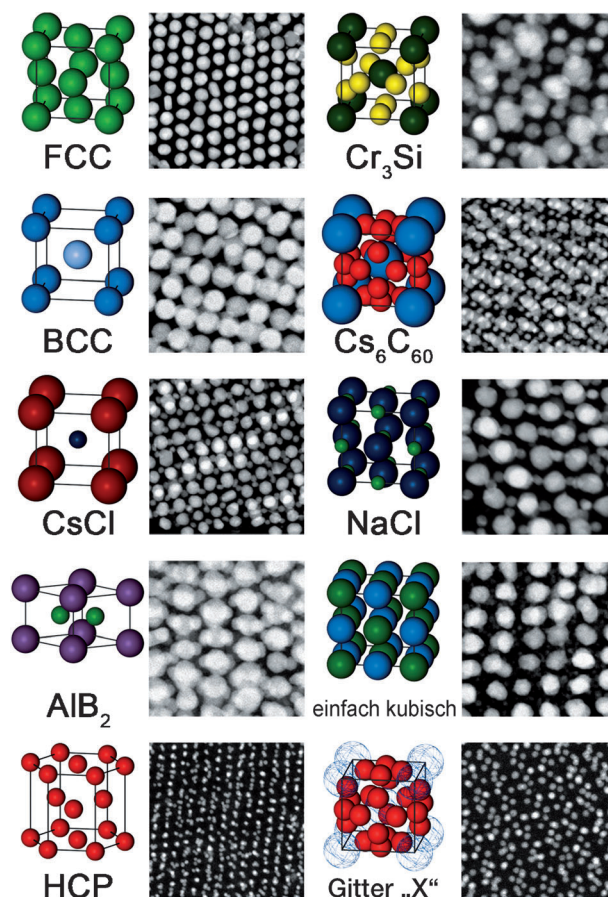


Abbildung 3. Durch Variieren der Länge und Sequenz der Nucleinsäure-„Bindungen“ sowie der Größe und Anzahl der Nanopartikelkerne ist eine Vielzahl von Kristallstrukturen zugänglich. Dargestellt ist nur eine kleine Auswahl der erzeugten Strukturen, jeweils mit ihrem TEM-Bild. Über 100 Kristallstrukturen in 17 unterschiedlichen Kristallsymmetrien wurden erzeugt.

Fällen ist das stabilste Gitter dasjenige, das die Anzahl der gebildeten DNA-Verknüpfungen maximiert. Welche Kristallstruktur unter einer vorgegebenen Serie von Parametern die stabilste ist, lässt sich folglich leicht ermitteln, indem man die Anzahl der DNA-Stränge bestimmt, die in einer Elementarzelle gegebener Kristallsymmetrie vorliegen, und feststellt, welche dieser DNA-Stränge physikalisch miteinander in Kontakt treten können, um einen DNA-Doppel-

strang zu bilden. Das Verhältnis der hydrodynamischen Größen ist wichtig, weil es sowohl die Abstände zwischen den Partikeln als auch die Anzahl der möglichen nächsten Nachbarn jedes Partikels festlegt. Das Verhältnis der DNA-Linker (definiert als das Zahlenverhältnis der DNA-Stränge an beiden Partikelarten) bezieht die relative Menge der jeweiligen Sorte von DNA-Strängen, die in einer gegebenen Elementarzelle vorhanden sind. Daraus ergibt sich folgender allgemeiner Trend: Partikel in der stabileren Anordnung werden so positioniert, dass die Mehrzahl der DNA-Stränge an DNA-Stränge benachbarter Partikel binden kann; die Stöchiometrie der Nanopartikel im Gitter ist so, dass die Gesamtzahl des jeweiligen DNA-Typs in einer Elementarzelle ungefähr gleich ist. Dies stellt eine interessante Parallele zur zweiten Pauling-Regel dar, die besagt, dass entgegengesetzte Ladungen in einem Ionengitter ausgeglichen werden müssen, so wie in den stabilsten PAE-Gittern typischerweise die Anzahl der komplementären DNA-Sorten in einer Elementarzelle ausgeglichen ist.

Im Vergleich zur Komplexität atomarer Wechselwirkungen bieten diese beiden Regeln ein sehr einfaches Mittel, um die Stabilität einer gegebenen Kristallsymmetrie als Funktion der Nanopartikelgrößen und Verhältnisse der DNA-Linker abzuschätzen. Sie ermöglichen außerdem die Erstellung eines Phasendiagramms, das die Synthese von Kristallgittern mit definierten Gitterparametern ermöglicht.^[37,95] Wir haben bisher tatsächlich mehr als 100 verschiedene Kristallgitter synthetisiert; mit dem Phasendiagramm und den von uns entwickelten Regeln ließ sich bei über 95 % der Kristalle die erhaltene Kristallstruktur richtig vorhersagen.

Die sechste Regel lautet: *PAEs können mit mehr als einem Oligonucleotid als Bindungselement funktionalisiert werden, was Kristallstrukturen zugänglich macht, die mit monofunktionalen PAEs nicht erhältlich sind.*^[37] In den Pauling'schen Ionengittern wird jedes Ion von Ionen entgegengesetzter Ladung angezogen und von Ionen gleicher Ladung abgestoßen. Es gibt zwei Grundtypen von Bausteinen: Kationen und Anionen. Demgegenüber können Nanopartikel mit vielen verschiedenen DNA-Sequenzen funktionalisiert werden, und es kommt zwischen den Partikeln zu Wechselwirkungen, wenn die DNA-Sequenzen komplementär sind. Mit diesem Effekt können komplexere Kristallgitter erzeugt werden, indem ein Nanopartikel mit verschiedenen Arten von DNA-Linkern ausgestattet wird. Beispielsweise kann ein difunktionalisiertes Nanopartikel synthetisiert werden, das sowohl selbstkomplementäre als auch nicht selbstkomplementäre Einzelstrangüberhänge aufweist. Selbstkomplementäre Einzelstrangüberhänge allein würden die Bildung eines fcc-Gitters bewirken (gemäß der zweiten Regel). Nicht selbstkomplementäre Einzelstrangüberhänge würden die Bildung eines binären Gitters bewirken, wenn ein entsprechend funktionalisierter, zweiter Partikeltyp hinzugefügt wird. Die stabilste Kristallstruktur würde jedoch resultieren, wenn beide Wechselwirkungsarten zusammenwirken. Dieses Prinzip wurde mit der Synthese von Kristallgittern vom NaCl-Typ demonstriert: Selbstkomplementäre Einzelstrangüberhänge an einem difunktionalisierten Partikel bewirkten die Bildung eines fcc-Gitters, während zusätzliche, nicht selbstkomplementäre Einzelstrangüberhänge die Bindung des

Partikels an einen zweiten Partikeltyp ermöglichten. Sind die hydrodynamischen Radien der beiden Partikeltypen passend, können durch diese zweite Bindungswechselwirkung die oktaedrischen Hohlräume im fcc-Gitter des ersten Partikeltyps mit dem zweiten Partikeltyp gefüllt werden. Das Endergebnis ist eine Anordnung der Partikel im NaCl-Gitter (Abbildung 3).

Ein anderes grundlegendes Konzept aus der Chemie und den Materialwissenschaften, das auf PAE-Gitter übertragen werden kann, ist das der Leerstellen. In einem Atomgitter stellen die Leerstellen Punktdefekte des Kristallgitters dar. In einem PAE-Gitter lässt sich die Anordnung der Leerstellen durch die Einführung von hohlen, kernpartikelfreien Nucleinsäure-funktionalisierten Strukturen, die das gleiche Bindungs- und Assemblierungsverhalten wie die ursprünglichen Goldnanopartikel-Konjugate haben, präzise steuern.^[85,99] Wir bezeichnen diese Vorgehensweise als „Design durch Deletion“, was zur siebten Design-Regel führt: *Die Kristallsymmetrie eines Gitters wird durch die Position der anorganischen Kernpartikel bestimmt; ein PAE ohne anorganisches Kernpartikel kann verwendet werden, um ein Partikel an einer vorgegebenen Stelle zu „deletieren“.* In allen diskutierten Gittern, die mehr als einen PAE-Typ enthalten, kann jeder Satz von PAEs durch dreidimensionale Abstandhalter ersetzt werden, die nur aus DNA bestehen, die an eine organische Hülle ohne anorganisches Kernpartikel gebunden ist (und deshalb weder durch Röntgenkristallographie noch Elektronenmikroskopie (EM) erfasst werden kann). Mithilfe dieser Strategie konnten neuartige Gitter erhalten werden, die nie in der Natur beobachtet wurden (z. B. „Gitter X“ in Abbildung 3). Anders als bei atomaren Kristallgittern, bei denen Leerstellen in zufälliger Anordnung vorliegen, lassen sich bei PAE-Gittern die „Leerstellen“ an festgelegten Positionen platzieren; damit lässt sich die Gesamtsymmetrie des Gitters aus anorganischen Nanopartikelkernen gezielt steuern. Da diese „hohlen“ PAEs in gleicher Weise assemblieren wie die normalen, partikelhaltigen PAEs, könnte man im Prinzip eine Struktur mit einer festgelegten Menge kernfreier Nanopartikel dotieren, um so Leerstellen an willkürlichen Positionen des Gitters einzuführen.

Bei den bisher beschriebenen Synthesen und Assemblierungen von PAEs wurden sphärische Nanopartikelkerne als Template für die isotrope Anordnung und sphärische Orientierung der Nucleinsäure-„Bindungen“ verwendet. Solch eine Architektur ermöglicht ein Variieren der Zahl, Stärke und Spezifität der DNA-Bindungen, ist aber letztendlich auf isotrope Wechselwirkungen beschränkt. Gerichtete Bindungswechselwirkungen, die durch anisotrope Oberflächenfunktionalisierung isotroper oder anisotroper Nanopartikel (z. B. Janus-Partikel,^[100] asymmetrische oder oberflächenselektive Funktionalisierung,^[45,46,101–104] ungleichmäßige Partikel)^[105] oder durch anisotrope Nanopartikelgerüste^[86,106] erreicht werden, erweitern die Bandbreite an Bindungsmotiven und folglich an Kristallgeometrien. Bei der anisotropen Funktionalisierung werden spezifische Moleküle räumlich lokalisiert an den Nanopartikelkern angebracht. Bei der Verwendung von anisotropen Nanopartikelgerüsten, die hierin von größerer Bedeutung sind, wird die Gestalt des Nanopartikelgerüsts als Templat genutzt, um die Orientierung der entste-

henden DNA-Bindungen (ähnlich wie bei einer kovalenten Bindung) zu beeinflussen. Aus anisotropen Bausteinen aufgebaute PAEs bieten Zugang zu neuartigen Übergittern, die mit sphärischen Partikeln nicht erhältlich sind (Abbildung 4).

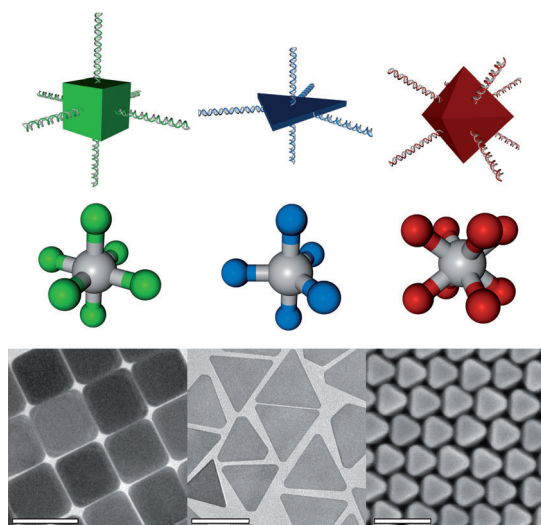


Abbildung 4. Die charakteristischen Kristallflächen anisotroper Nanopartikel ermöglichen gerichtete (kovalent-artige) Hybridisierungswechselwirkungen zwischen den Nanopartikeln. Sechseckige Würfel, fünfseitige Dreiecksprismen und achteckige Oktaeder sind mit einzelnen DNA-Strängen dargestellt, um die gerichtete Bindungswechselwirkung jeder Partikelform zu veranschaulichen. Man beachte aber, dass jede Oberfläche in Wirklichkeit dicht mit Oligonucleotiden funktionalisiert ist. Unterhalb der schematisch dargestellten Nanopartikel befindet sich das Kugel-Stab-Modell der Bindungsmuster und die elektronenmikroskopische Aufnahme der synthetisierten Nanopartikel. Skala in den Elektronenmikroskopieaufnahmen: 100 nm.

Anisotrope Bausteine sind solche mit zumindest einer ausgezeichneten Richtung, z.B. dreieckige Prismen,^[107–111] Stäbchen,^[112–114] rhombische Dodekaeder,^[115,116] konkave Würfel^[117] und Oktaeder.^[118,119]

Bei atomaren Systemen bestimmt die Valenz – die gerichtete Überlappung der Atomorbitale – die Form und Symmetrie von Molekülen und Kristallen. Ein Grundprinzip des Valenzkonzepts ist die Beziehung zwischen Elektronendichte und Bindungsstärke: Je größer die gemeinsame Elektronendichte zwischen beiden Atomen, desto stärker ist die Bindung. Übertragen auf PAEs mit anisotropen Nanopartikelkernen würde dies bedeuten, dass solche Orientierungen der Partikel bevorzugt werden, bei denen die größten Partikelflächen parallel zueinander stehen, da dies zu einer größeren Zahl von DNA-Verbindungen führt und stärkere Bindungen zwischen den Partikeln erzeugt. Nach diesem Konzept würden z.B. dreieckige Prismen (2D-Strukturen) stärkere „Bindungen“ bilden, wenn sie ihre Dreiecksflächen parallel zueinander ausrichten anstatt über ihre (kleineren) rechteckigen Seitenflächen wechselwirken (Abbildung 4). Das Resultat wären dreieckige Prismen, die zu eindimensionalen lamellaren Stapeln zusammengefügt sind. Ähnliches wurde bei oktaedrischen, stabförmigen und rhombisch-dodekaedrischen Nanopartikeln beobachtet; die Strukturen

bauten sich jeweils entlang derjenigen Kristallfläche auf, die die größte Zahl an Nucleinsäurebindungen bildete.^[86] Die achte Design-Regel lautet deshalb: *PAEs in Form anisotroper Partikel mit flachen Flächen können nach dem Valenzkonzept eingesetzt werden; es wird ein Gitter gebildet, in dem die parallel ausgerichteten, direkten Wechselwirkungen zwischen den Partikeln maximiert sind.* Diese Art von Anordnungen ist auch über andere Verknüpfungsmethoden zugänglich; ein Beispiel ist die pH-vermittelte Assoziation von dreieckigen Goldprismen, die mit Carbonsäure-terminierten Liganden funktionalisiert sind. Die Assemblierung anisotroper Nanopartikel ist ein genereller, ligandenunabhängiger Prozess, und die resultierende Struktur wird hochgradig von der Gestalt des Nanopartikels beeinflusst.^[120]

Die Anordnung der DNA-Bindungen entlang einer flachen Kristallfläche vermeidet auch Krümmungseffekte, wie sie bei sphärischen Partikeln auftreten. Die resultierende stärkere Überlappung der DNA-Stränge führt zu festeren Verbindungen zwischen den Partikeln.^[120–122] Tatsächlich werden durch die thermodynamische und kinetische Verstärkung der Bindungsvorgänge (Hybridisierungsvorgänge) zwischen funktionalisierten anisotropen Nanopartikeln Bindungskonstanten erreicht (analog zu Bindungsstärken), die um mehrere Größenordnungen größer sind als bei sphärischen Partikeln. Zum Beispiel ergab die Bindung über die Flächen eines Dreiecksprismas eine Bindungskonstante von $5.3 \times 10^{17} \text{ M}^{-1}$ im Vergleich zur Konstante sphärischer Partikel von $1.5 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$ (> 6 Größenordnungen).^[120]

Über die Unterschiede in den Bindungskonstanten von PAEs unterschiedlicher Formen und/oder Größen ergibt sich die Möglichkeit, Nanopartikelgemische in ihre Komponenten aufzutrennen, ähnlich wie bei der Abtrennung von elementaren und molekularen Verunreinigungen. Beispielsweise werden molekulare Verunreinigungen oft durch Kristallisation aus organischen Synthesen abgetrennt; hier nutzt man den Effekt, dass die Bildung eines geordneten, aus nur einem einzigen Stoff bestehenden Kristalls thermodynamisch bevorzugt ist. Bei DNA-funktionalisierten Nanopartikeln unterschiedlicher Gestalt können analog die Unterschiede der Bindungskonstanten (und somit der Schmelztemperaturen) genutzt werden, um eine Stofftrennung herbeizuführen. Hält man beispielsweise eine Lösung von DNA-funktionalisierten Dreiecksprismen und sphärischen Teilchen zwischen den Schmelztemperaturen der Aggregate beider Formen, werden die Prismen selektiv miteinander assoziieren und aus der Lösung ausfallen, während die sphärischen Teilchen frei in Lösung verbleiben. Die abgeschiedene Phase (Prismen) kann dann leicht von der Lösungsphase (sphärische Teilchen) abgetrennt werden, um eine reine Lösung des gewünschten Produkts zu erhalten.^[123] Dieses Konzept der Trennung durch Kristallisation wurde auch mit sphärischen Nanopartikeln unterschiedlicher Größen demonstriert; größere Partikel schieden sich aufgrund der größeren Zahl an DNA-Bindungen, die zwischen den Partikeln mit der größeren Oberfläche gebildet werden, bei höheren Temperaturen ab.^[124,125] Der Effekt war aber nicht sehr stark ausgeprägt, da keine gerichteten Wechselwirkungen beteiligt sind.

Ausblick

Trotz der rasanten Entwicklungen auf dem Gebiet der Assemblierung Nucleinsäure-funktionalisierter Nanopartikel verbleiben einige zentrale Aufgaben. Ein grundsätzliches Ziel ist die Erweiterung des „Periodensystems“ der PAEs, d. h. das Ausfüllen der leeren Felder mit weiteren PAEs unterschiedlicher Größe, Form und Zusammensetzung. So wie mit den frühen Versionen des Periodensystems lässt sich die Existenz vieler Nanopartikel, die noch nicht synthetisiert werden konnten, anhand erkennbarer Trends voraussagen.^[1,4] Manche Bausteine können derzeit nicht genutzt werden, weil sie nur in Form von Gemischen mehrerer Nanopartikelarten vorliegen (ähnlich wie die Elemente, die als isolierte Spezies zunächst nicht bekannt waren).^[87,126,127] Dies erfordert zunächst die Entwicklung von Verfahren zur gezielten Synthese einer größeren Bandbreite von Nanostrukturen; die Faktoren, die die Größe und Form von Nanopartikeln beeinflussen, sind gut bekannt. Auch Reinigungsverfahren (wie das oben beschriebene) müssen erkundet werden, um erwünschte von unerwünschten Produkten abzutrennen. Zusammengefasst sollte die Entwicklung dieser Verfahrensweisen die Synthese neuartiger Nanopartikelbausteine mit gut einstellbaren strukturellen Charakteristika und physikalischen Eigenschaften ermöglichen.

Eine weitere Aufgabe, die über die bloße Synthese der Nanopartikelbausteine hinausgeht, ist ihre Funktionalisierung mit Nucleinsäuren, möglichst ohne die Struktur oder die erwünschten physikalischen Eigenschaften des Partikels zu verändern. Verglichen mit den sphärischen Gold-Nanopartikeln, für deren Funktionalisierung die robuste Thiol-Gold-Chemie gut etabliert ist,^[77–80,86,128] könnten Nanopartikel anderer Formen, Zusammensetzungen und Größen deutlich schwieriger mit Nucleinsäuren zu modifizieren sein. Zwei potenzielle Vorgehensweisen sind: 1) das Ausarbeiten von maßgeschneiderten, spezifischen Reaktionen zur Anbindung von Nucleinsäuren für jeden Partikeltyp oder 2) die Entwicklung einer allgemeinen Strategie zur Oberflächenmodifizierung beliebiger Nanopartikel. Zum Beispiel wurden Verfahren entwickelt, bei denen das Partikel mit einer Hülle aus einem anderen Material, wie Siliciumdioxid,^[78,79] einem Polymer^[18] oder einem Metall,^[25,129] ummantelt wird, woraufhin die DNA mit gängigeren Verfahrensweisen auf dieser Schicht angebracht werden kann. Eine wirklich universelle Strategie existiert gegenwärtig aber nicht.

Eine andere Aufgabe ist die Stabilisierung der einmal synthetisierten Nanopartikelübergitter. Da solche Gitter durch DNA-Bindungen zusammengehalten werden, sind sie nur in wässrigen Salzlösungen bei Temperaturen unter der Schmelztemperatur des DNA-Doppelstrangs stabil. Um solche Konstrukte für mehr Anwendungen nutzbar zu machen, müssen Verfahren gefunden werden, um die Beständigkeit der Gitter gegen Temperatur, pH-Wert und Lösungsmittel sowie gegen denaturierende Moleküle oder Umweltfaktoren (wie Röntgenstrahlen, die für die Analyse der Übergitter eingesetzt werden) zu erhöhen. Wir haben kürzlich ein Verfahren entwickelt, bei dem ein Nanopartikelgitter in poröses Siliciumdioxid eingebettet wird.^[130] Kleinwinkelröntgenstreuung (SAXS) und Elektronenmikroskopie bestätigten,

dass die eingebetteten Gitter ihre ursprüngliche Symmetrie und ihre Gitterparameter behalten, wenn sie in organischen Lösungsmitteln (z. B. Ethanol, Aceton) dispergiert werden, wenn die Temperatur über die Schmelztemperatur des DNA-Doppelstrangs angehoben wird und wenn sie in Luft oder im Vakuum ohne Lösungsmittel vorliegen. Auch wurde gezeigt, dass die eingebetteten Gitter von den zur Strukturcharakterisierung eingesetzten Röntgenstrahlen relativ unbeeinträchtigt bleiben. Die Befunde zeigen, dass die Nanopartikel des Übergitters durch das Siliciumdioxidnetzwerk, das chemisch und physikalisch robuster ist als die DNA-Doppelstränge, offenbar in ihren Positionen fixiert wurden. Laufende Arbeiten auf diesem Gebiet gelten dem Verständnis der stabilisierenden Effekte sowie der Untersuchung des plasmonischen, katalytischen und magnetischen Verhaltens der eingebetteten Strukturen, vor allem im Vergleich mit den freien Gittern. Obwohl diese Strategie einen Schritt in die richtige Richtung darstellt, könnten je nach beachteter Verwendung der Gitter noch andere Strategien benötigt werden.

Eine wichtige Technik wäre, Übergittermaterialien von der Lösungsphase auf Oberflächen zu übertragen oder aber Übergitter direkt auf einer spezifischen Oberflächenstelle zu erzeugen. Ideal wäre ein Verfahren zur schichtweisen Abscheidung von PAEs, das analog zur Atomlagenabscheidung funktioniert.^[131–133] Ein solcher Ansatz würde die Integration von PAE-Materialien in Funktionseinheiten zur Messung ihrer chemischen und physikalischen Eigenschaften sowie auch eine bessere Steuerung der Übergitterabmessungen ermöglichen.

Vorstellbar sind auch dynamische Nanopartikelstrukturen, deren Gitterparameter oder Kristallsymmetrie nach Belieben variiert werden können, sodass sich die statischen Gitter effektiv in „intelligente“ funktionelle Strukturen verwandeln. Es wurde bereits beschrieben, wie über die Temperatur oder Ionenstärke der Lösung die Gitterparameter von Kristallen variiert werden können (wenn auch in einem begrenzten Bereich).^[62,134] Ein anderer Ansatz ist die Verwendung von DNA-Hairpins, mit denen sich solche Strukturveränderungen reversibel gestalten lassen.^[135]

Nachdem nun schon beachtliche Fortschritte bei der Synthese von Nanopartikelübergittern erzielt worden sind, sollte sich die Forschung zunehmend der Entwicklung neuer Verfahren zur Analyse und der Nutzbarmachung ihrer Eigenschaften (z. B. optische, plasmonische, magnetische, katalytische Eigenschaften) widmen. Es ist lange bekannt, dass einzelne Nanopartikel eine Vielfalt abstimmbarer Phänomene zeigen können, die von der lokalen Umgebung und der Position benachbarter Nanoobjekte wesentlich beeinflusst werden.^[3,4,18,26,32,40,41] Mit der hier erörterten Methode der DNA-basierten Assemblierung können Parameter wie der Interpartikelabstand sowie die Zahl der Nachbarpartikel und individuellen Nanopartikeltypen und daraus folgend die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Übergitter gezielt eingestellt werden. Da mittlerweile gut verstanden ist, wie man den Parameter Abstand steuert, können wir mit der Erkundung dieses Gebiets beginnen, zumal inzwischen auch Methoden wie die Einbettung in Siliciumdioxid zur Verfügung stehen, die die Übergitter stabil gegen eine breitere Spanne von Umgebungsbedingungen machen (einschließlich

typischer Analysebedingungen). Sobald erwünschte Eigenschaften aufgeklärt und potenzielle Funktionen abgegrenzt sind, wird sich die Forschung hin zu Anwendungen dieser neuartigen Strukturen in vielen Bereichen der Chemie, Materialwissenschaften, Physik und Biologie bewegen.

Die Ermittlung der chemischen und physikalischen Eigenschaften der hier beschriebenen Kristallstrukturen wird letztlich sowohl experimentelle Messungen als auch theoretische Studien umfassen. Die Theorie diene in diesen Systemen als Orientierungshilfe zur Bestimmung der relativen Stabilität verschiedener Gitterstrukturen und zur Erklärung ihres Verhaltens.^[4,36,37,95,136] Sie wird auch bei der Frage helfen, welche Strukturen für welche Verwendung angestrebt werden sollten und wie der Assemblierungsprozess auf die Herstellung weiterer Kristallsymmetrien und -gitter mit größeren (oder kleineren) Gitterparametern als den gegenwärtig erreichbaren ausgedehnt werden kann. Grundlegende Untersuchungen zur Kristallisationskinetik, sowohl experimentelle als auch theoretische, werden es außerdem ermöglichen, die Größe und Morphologie der Kristalldomänen zu steuern und die Rolle von Defekten (Korngrenzen, Leerstellen, Zwischengitterplätze) zu verstehen. Bei atomaren Systemen kann jeder dieser Faktoren genutzt werden, um Materialeigenschaften zu beeinflussen. Wir erwarten, ähnliche Effekte auch bei den Nanopartikelübergittersystemen zu sehen.

Die in diesem Essay skizzierten Ziele sind ohne Frage anspruchsvoll – ebenso sicher ist aber auch, dass diese Bemühungen lohnend sein werden. Der mögliche Nutzen für das Verständnis von Phänomenen im Nanobereich, die Entwicklung neuer Materialien „nach Plan“ und die voraussagbare Schaffung und Beeinflussung physikalischer und chemischer Eigenschaften Nanopartikel-basierter Strukturen sind Merkmale, die eine neue Ära der Materialwissenschaften einleiten könnten. Trotz der Größenordnung dieser Herausforderung beweisen die Fortschritte, die in den letzten Jahren bei der Synthese von Nanopartikelbausteinen und der Entwicklung von Methoden zu ihrer programmierbaren Assemblierung erzielt wurden, dass diese Ziele mit dem entsprechenden Aufwand und der erforderlichen Innovation erreichbar sind. Die kommenden Jahre versprechen zweifellos Entdeckungen, die das „Periodensystem“ der PAEs füllen, die Erzeugung neuartiger Gitter ermöglichen und Anwendungen der neuen plamonischen, photonischen, magnetischen und katalytischen Eigenschaften dieser Strukturen aufzeigen. Wir wollen deshalb Chemiker und Materialwissenschaftler ermuntern, sich das Konzept der Nucleinsäure-Nanopartikel-Konjugate als programmierbare Atomäquivalente anzueignen und das „Periodensystem“ und die hier erläuterten Design-Regeln für die Materialentwicklung zu nutzen. Ein Herangehen an das Gebiet der Nanotechnologie mit der gleichen Sorgfalt und Intensität, mit der Chemiker in den vorigen zwei Jahrhunderten an die Entdeckung und Nutzbarmachung der chemischen Elemente herangetreten sind, wird darin resultieren, dass dieses expandierende Gebiet eine wichtige und sehr maßgebende Rolle für die Entwicklung der Chemie, Materialwissenschaften, Physik, Biologie und Ingenieurwissenschaften einnehmen wird.

Seit Einreichung des Manuskripts wurden weitere Arbeiten auf diesem Gebiet durchgeführt, die hier zitiert werden sollen.^[137,138]

Eingegangen am 21. November 2012,
veränderte Fassung am 24. Januar 2013
Online veröffentlicht am 2. Mai 2013

Übersetzt von Kerstin Mühle, Chemnitz

- [1] R. Rossetti, S. Nakahara, L. E. Brus, *J. Chem. Phys.* **1983**, *79*, 1086–1088.
- [2] L. E. Brus, *J. Chem. Phys.* **1983**, *79*, 5566–5571.
- [3] M. C. Daniel, D. Astruc, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 293–346.
- [4] K. L. Kelly, E. Coronado, L. L. Zhao, G. C. Schatz, *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 668–677.
- [5] S. Link, M. A. El-Sayed, *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103*, 8410–8426.
- [6] 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*, 353–389.
- [7] C. Burda, X. B. Chen, R. Narayanan, M. A. El-Sayed, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1025–1102.
- [8] Nanotechnology Research Directions: IWGN Workshop Report (Eds.: M. C. Roco, R. S. Williams, A. P. Alivisatos), National Science and Technology Council, Washington, **1999**.
- [9] Y. N. Xia, Y. J. Xiong, B. Lim, S. E. Skrabalak, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 62–108; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 60–103.
- [10] A. P. Alivisatos, *Science* **1996**, *271*, 933–937.
- [11] T. Trindade, P. O'Brien, N. L. Pickett, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 3843–3858.
- [12] M. Law, J. Goldberger, P. D. Yang, *Annu. Rev. Mater. Res.* **2004**, *34*, 83–122.
- [13] M. Fernández-García, A. Martínez-Arias, J. C. Hanson, J. A. Rodriguez, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4063–4104.
- [14] P. M. Ajayan, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1787–1799.
- [15] M. Oh, C. A. Mirkin, *Nature* **2005**, *438*, 651–654.
- [16] A. M. Spokoyny, D. Kim, A. Sumrein, C. A. Mirkin, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1218–1227.
- [17] J. P. Rolland, B. W. Maynor, L. E. Euliss, A. E. Exner, G. M. Denison, J. M. DeSimone, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10096–10100.
- [18] M. R. Jones, K. D. Osberg, R. J. Macfarlane, M. R. Langille, C. A. Mirkin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3736–3827.
- [19] M. R. Langille, M. L. Personick, J. Zhang, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14542.
- [20] Y. G. Sun, Y. N. Xia, *Science* **2002**, *298*, 2176–2179.
- [21] X. G. Peng, L. Manna, W. D. Yang, J. Wickham, E. Scher, A. Kadavanich, A. P. Alivisatos, *Nature* **2000**, *404*, 59–61.
- [22] M. S. Arnold, A. A. Green, J. F. Hulvat, S. I. Stupp, M. C. Hersam, *Nat. Nanotechnol.* **2006**, *1*, 60–65.
- [23] M. B. Cortie, A. M. McDonagh, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3713–3735.
- [24] F. Caruso, *Adv. Mater.* **2001**, *13*, 11–22.
- [25] Y. W. Cao, R. Jin, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7961–7962.
- [26] A. T. Bell, *Science* **2003**, *299*, 1688–1691.
- [27] P. Christopher, H. L. Xin, S. Linic, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 467–472.
- [28] N. L. Rosi, C. A. Mirkin, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1547–1562.
- [29] D. A. Giljohann, D. S. Seferos, W. L. Daniel, M. D. Massich, P. C. Patel, C. A. Mirkin, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3352–3366; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3280–3294.
- [30] S. E. A. Gratton, P. A. Ropp, P. D. Pohlhaus, J. C. Luft, V. J. Madden, M. E. Napier, J. M. DeSimone, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 11613–11618.
- [31] A. I. Hochbaum, P. D. Yang, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 527–546.

- [32] C. A. Mirkin, R. L. Letsinger, R. C. Mucic, J. J. Storhoff, *Nature* **1996**, 382, 607–609.
- [33] R. C. Mucic, J. J. Storhoff, C. A. Mirkin, R. L. Letsinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12674–12675.
- [34] J. J. Storhoff, A. A. Lazarides, R. C. Mucic, C. A. Mirkin, R. L. Letsinger, G. C. Schatz, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4640–4650.
- [35] S. J. Park, A. A. Lazarides, C. A. Mirkin, P. W. Brazis, C. R. Kannewurf, R. L. Letsinger, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4003–4006; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3845–3848.
- [36] R. C. Jin, G. S. Wu, Z. Li, C. A. Mirkin, G. C. Schatz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1643–1654.
- [37] R. J. Macfarlane, B. Lee, M. R. Jones, N. Harris, G. C. Schatz, C. A. Mirkin, *Science* **2011**, 334, 204–208.
- [38] A. M. Kalsin, M. Fialkowski, M. Paszewski, S. K. Smoukov, K. J. M. Bishop, B. A. Grzybowski, *Science* **2006**, 312, 420–424.
- [39] E. V. Shevchenko, D. V. Talapin, N. A. Kotov, S. O'Brien, C. B. Murray, *Nature* **2006**, 439, 55–59.
- [40] D. V. Talapin, J. S. Lee, M. V. Kovalenko, E. V. Shevchenko, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 389–458.
- [41] N. J. Halas, S. Lal, W. S. Chang, S. Link, P. Nordlander, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 3913–3961.
- [42] A. P. Alivisatos, K. P. Johnsson, X. G. Peng, T. E. Wilson, C. J. Loweth, M. P. Bruchez, P. G. Schultz, *Nature* **1996**, 382, 609–611.
- [43] Y. Wang, Y. Wang, D. R. Breed, V. N. Manoharan, L. Feng, A. D. Hollingsworth, M. Weck, D. J. Pine, *Nature* **2012**, 491, 51–55.
- [44] Y. Wang, G. Chen, M. X. Yang, G. Silber, S. X. Xing, L. H. Tan, F. Wang, Y. H. Feng, X. G. Liu, S. Z. Li, H. Y. Chen, *Nat. Commun.* **2010**, 1, 87.
- [45] F. W. Huo, A. K. R. Lytton-Jean, C. A. Mirkin, *Adv. Mater.* **2006**, 18, 2304.
- [46] X. Y. Xu, N. L. Rosi, Y. H. Wang, F. W. Huo, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9286–9287.
- [47] M. A. Kastner, *Phys. Today* **1993**, 46, 24–31.
- [48] R. C. Ashoori, *Nature* **1996**, 379, 413–419.
- [49] T. Hanrath, *J. Vac. Sci. Technol. A* **2012**, 30, 030802.
- [50] R. Elghanian, J. J. Storhoff, R. C. Mucic, R. L. Letsinger, C. A. Mirkin, *Science* **1997**, 277, 1078–1081.
- [51] J. J. Storhoff, R. Elghanian, R. C. Mucic, C. A. Mirkin, R. L. Letsinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1959–1964.
- [52] T. A. Taton, C. A. Mirkin, R. L. Letsinger, *Science* **2000**, 289, 1757–1760.
- [53] S. J. Park, T. A. Taton, C. A. Mirkin, *Science* **2002**, 295, 1503–1506.
- [54] J. M. Nam, C. S. Thaxton, C. A. Mirkin, *Science* **2003**, 301, 1884–1886.
- [55] D. G. Georganopoulou, L. Chang, J. M. Nam, C. S. Thaxton, E. J. Mufson, W. L. Klein, C. A. Mirkin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 2273–2276.
- [56] C. S. Thaxton, R. Elghanian, A. D. Thomas, S. I. Stoeva, J. S. Lee, N. D. Smith, A. J. Schaeffer, H. Klocker, W. Horninger, G. Bartsch, C. A. Mirkin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, 106, 18437–18442.
- [57] N. L. Rosi, D. A. Giljohann, C. S. Thaxton, A. K. R. Lytton-Jean, M. S. Han, C. A. Mirkin, *Science* **2006**, 312, 1027–1030.
- [58] D. S. Seferos, D. A. Giljohann, H. D. Hill, A. E. Prigodich, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15477–15479.
- [59] D. Zheng, D. A. Giljohann, D. L. Chen, M. D. Massich, X. Q. Wang, H. Iordanov, C. A. Mirkin, A. S. Paller, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, 109, 11975–11980.
- [60] S. Y. Park, A. K. R. Lytton-Jean, B. Lee, S. Weigand, G. C. Schatz, C. A. Mirkin, *Nature* **2008**, 451, 553–556.
- [61] D. Nykypanchuk, M. M. Maye, D. van der Lelie, O. Gang, *Nature* **2008**, 451, 549–552.
- [62] R. J. Macfarlane, M. R. Jones, A. J. Senesi, K. L. Young, B. Lee, J. S. Wu, C. A. Mirkin, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 4693–4696; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4589–4592.
- [63] H. M. Xiong, D. van der Lelie, O. Gang, *Phys. Rev. Lett.* **2009**, 102, 015504.
- [64] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals; An Introduction to Modern Structural Chemistry*, 3. Aufl., Cornell University Press, Ithaca, **1960**.
- [65] N. C. Seeman, *Nature* **2003**, 421, 427–431.
- [66] P. W. K. Rothmund, *Nature* **2006**, 440, 297–302.
- [67] J. D. Le, Y. Pinto, N. C. Seeman, K. Musier-Forsyth, T. A. Taton, R. A. Kiehl, *Nano Lett.* **2004**, 4, 2343–2347.
- [68] H. Yan, S. H. Park, G. Finkelstein, J. H. Reif, T. H. LaBean, *Science* **2003**, 301, 1882–1884.
- [69] A. Kuzuya, M. Komiyama, *Nanoscale* **2010**, 2, 309–321.
- [70] S. Connolly, D. Fitzmaurice, *Adv. Mater.* **1999**, 11, 1202–1205.
- [71] K. K. Caswell, J. N. Wilson, U. H. F. Bunz, C. J. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13914–13915.
- [72] C. L. Chen, P. J. Zhang, N. L. Rosi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13555–13577.
- [73] K. L. Young, M. R. Jones, J. Zhang, R. J. Macfarlane, R. Esquivel-Sirvent, R. J. Nap, J. S. Wu, G. C. Schatz, B. Lee, C. A. Mirkin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, 109, 2240–2245.
- [74] J. I. Cutler, E. Auyeung, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 1376–1391.
- [75] S. J. Hurst, A. K. R. Lytton-Jean, C. A. Mirkin, *Anal. Chem.* **2006**, 78, 8313–8318.
- [76] J. S. Lee, A. K. R. Lytton-Jean, S. J. Hurst, C. A. Mirkin, *Nano Lett.* **2007**, 7, 2112–2115.
- [77] J. I. Cutler, D. Zheng, X. Y. Xu, D. A. Giljohann, C. A. Mirkin, *Nano Lett.* **2010**, 10, 1477–1480.
- [78] C. Xue, X. Chen, S. J. Hurst, C. A. Mirkin, *Adv. Mater.* **2007**, 19, 4071–4074.
- [79] K. L. Young, A. W. Scott, L. L. Hao, S. E. Mirkin, G. L. Liu, C. A. Mirkin, *Nano Lett.* **2012**, 12, 3867–3871.
- [80] G. P. Mitchell, C. A. Mirkin, R. L. Letsinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8122–8123.
- [81] D. A. Giljohann, D. S. Seferos, A. E. Prigodich, P. C. Patel, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2072–2073.
- [82] L. L. Hao, P. C. Patel, A. H. Alhasan, D. A. Giljohann, C. A. Mirkin, *Small* **2011**, 7, 3158–3162.
- [83] D. S. Seferos, D. A. Giljohann, N. L. Rosi, C. A. Mirkin, *ChemBioChem* **2007**, 8, 1230–1232.
- [84] K. Zhang, J. I. Cutler, J. A. Zhang, D. Zheng, E. Auyeung, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15151–15153.
- [85] J. I. Cutler, K. Zhang, D. Zheng, E. Auyeung, A. E. Prigodich, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9254–9257.
- [86] M. R. Jones, R. J. Macfarlane, B. Lee, J. A. Zhang, K. L. Young, A. J. Senesi, C. A. Mirkin, *Nat. Mater.* **2010**, 9, 913–917.
- [87] J. E. Millstone, S. Park, K. L. Shuford, L. D. Qin, G. C. Schatz, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5312–5313.
- [88] A. K. R. Lytton-Jean, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12754–12755.
- [89] M. D. Massich, D. A. Giljohann, D. S. Seferos, L. E. Ludlow, C. M. Horvath, C. A. Mirkin, *Mol. Pharm.* **2009**, 6, 1934–1940.
- [90] A. E. Prigodich, A. H. Alhasan, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2120–2123.
- [91] J. W. Zwanikken, P. J. Guo, C. A. Mirkin, M. O. de La Cruz, *J. Phys. Chem. C* **2011**, 115, 16368–16373.
- [92] S. J. Park, A. A. Lazarides, J. J. Storhoff, L. Pesce, C. A. Mirkin, *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 12375–12380.
- [93] H. M. Xiong, D. van der Lelie, O. Gang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2442–2443.
- [94] R. J. Macfarlane, B. Lee, H. D. Hill, A. J. Senesi, S. Seifert, C. A. Mirkin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, 106, 10493–10498.

- [95] T. I. N. G. Li, R. Sknepnek, R. J. Macfarlane, C. A. Mirkin, M. O. de La Cruz, *Nano Lett.* **2012**, *12*, 2509–2514.
- [96] H. D. Hill, R. J. Macfarlane, A. J. Senesi, B. Lee, S. Y. Park, C. A. Mirkin, *Nano Lett.* **2008**, *8*, 2341–2344.
- [97] D. S. Sebba, A. A. Lazarides, *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 18331–18339.
- [98] L. V. Woodcock, *Nature* **1997**, *385*, 141–143.
- [99] E. Auyeung, J. I. Cutler, R. J. Macfarlane, M. R. Jones, J. S. Wu, G. Liu, K. Zhang, K. D. Osberg, C. A. Mirkin, *Nat. Nanotechnol.* **2012**, *7*, 24–28.
- [100] L. Nie, S. Y. Liu, W. M. Shen, D. Y. Chen, M. Jiang, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6437–6440; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6321–6324.
- [101] J. E. Millstone, D. G. Georganopoulou, X. Y. Xu, W. Wei, S. Y. Li, C. A. Mirkin, *Small* **2008**, *4*, 2176–2180.
- [102] M. Rycenga, J. M. McLellan, Y. N. Xia, *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 2416–2420.
- [103] M. M. Maye, D. Nykypanchuk, M. Cuisinier, D. van der Lelie, O. Gang, *Nat. Mater.* **2009**, *8*, 388–391.
- [104] D. Z. Sun, A. L. Stadler, M. Gurevich, E. Palma, E. Stach, D. van der Lelie, O. Gang, *Nanoscale* **2012**, *4*, 6722–6725.
- [105] Z. L. Zhang, S. C. Glotzer, *Nano Lett.* **2004**, *4*, 1407–1413.
- [106] S. C. Glotzer, M. J. Solomon, *Nat. Mater.* **2007**, *6*, 557–562.
- [107] J. E. Millstone, S. J. Hurst, G. S. Metraux, J. I. Cutler, C. A. Mirkin, *Small* **2009**, *5*, 646–664.
- [108] R. C. Jin, Y. W. Cao, C. A. Mirkin, K. L. Kelly, G. C. Schatz, J. G. Zheng, *Science* **2001**, *294*, 1901–1903.
- [109] R. C. Jin, Y. C. Cao, E. C. Hao, G. S. Metraux, G. C. Schatz, C. A. Mirkin, *Nature* **2003**, *425*, 487–490.
- [110] G. S. Métraux, C. A. Mirkin, *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 412–415.
- [111] C. Xue, C. A. Mirkin, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2082–2084; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2036–2038.
- [112] B. Nikoobakht, M. A. El-Sayed, *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 1957–1962.
- [113] M. Z. Liu, P. Guyot-Sionnest, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 22192–22200.
- [114] C. J. Murphy, A. M. Gole, S. E. Hunyadi, C. J. Orendorff, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 7544–7554.
- [115] M. L. Personick, M. R. Langille, J. Zhang, C. A. Mirkin, *Nano Lett.* **2011**, *11*, 3394–3398.
- [116] W. X. Niu, S. L. Zheng, D. W. Wang, X. Q. Liu, H. J. Li, S. A. Han, J. Chen, Z. Y. Tang, G. B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 697–703.
- [117] J. A. Zhang, M. R. Langille, M. L. Personick, K. Zhang, S. Y. Li, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14012–14014.
- [118] M. R. Langille, M. L. Personick, J. Zhang, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10414–10417.
- [119] A. Tao, P. Sinsermsuksakul, P. D. Yang, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4713–4717; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4597–4601.
- [120] M. R. Jones, R. J. Macfarlane, A. E. Prigodich, P. C. Patel, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18865–18869.
- [121] H. D. Hill, S. J. Hurst, C. A. Mirkin, *Nano Lett.* **2009**, *9*, 317–321.
- [122] H. D. Hill, J. E. Millstone, M. J. Banholzer, C. A. Mirkin, *ACS Nano* **2009**, *3*, 418–424.
- [123] M. R. Jones, C. A. Mirkin, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2958–2963; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2886–2891.
- [124] J. S. Lee, S. I. Stoeva, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8899–8903.
- [125] J. S. Lee, D. S. Seferos, D. A. Giljohann, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5430–5431.
- [126] D. Seo, C. Il Yoo, I. S. Chung, S. M. Park, S. Ryu, H. Song, *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 2469–2475.
- [127] P. F. Damasceno, M. Engel, S. C. Glotzer, *Science* **2012**, *337*, 453–457.
- [128] D. Z. Sun, O. Gang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5252–5254.
- [129] H. J. Yoo, J. E. Millstone, S. Z. Li, J. W. Jang, W. Wei, J. S. Wu, G. C. Schatz, C. A. Mirkin, *Nano Lett.* **2009**, *9*, 3038–3041.
- [130] E. Auyeung, R. J. Macfarlane, C. H. J. Choi, J. I. Cutler, C. A. Mirkin, *Adv. Mater.* **2012**, *24*, 5181.
- [131] T. A. Taton, R. C. Mucic, C. A. Mirkin, R. L. Letsinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6305–6306.
- [132] L. M. Demers, S. J. Park, T. A. Taton, Z. Li, C. A. Mirkin, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3161–3163; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3071–3073.
- [133] S. W. Chung, D. S. Ginger, M. W. Morales, Z. F. Zhang, V. Chandrasekhar, M. A. Ratner, C. A. Mirkin, *Small* **2005**, *1*, 64–69.
- [134] H. M. Xiong, M. Y. Sfeir, O. Gang, *Nano Lett.* **2010**, *10*, 4456–4462.
- [135] M. M. Maye, M. T. Kumara, D. Nykypanchuk, W. B. Sherman, O. Gang, *Nat. Nanotechnol.* **2010**, *5*, 116–120.
- [136] S. Y. Park, J. S. Lee, D. Georganopoulou, C. A. Mirkin, G. C. Schatz, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 12673–12681.
- [137] S. J. Barrow, X. Wei, J. S. Baldauf, A. M. Funston, P. Mulvaney, *Nat. Comm.* **2013**, *3*, 1275.
- [138] Z. Deng, S. Pal, A. Samanta, H. Yan, Y. Liu, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2234–2240.