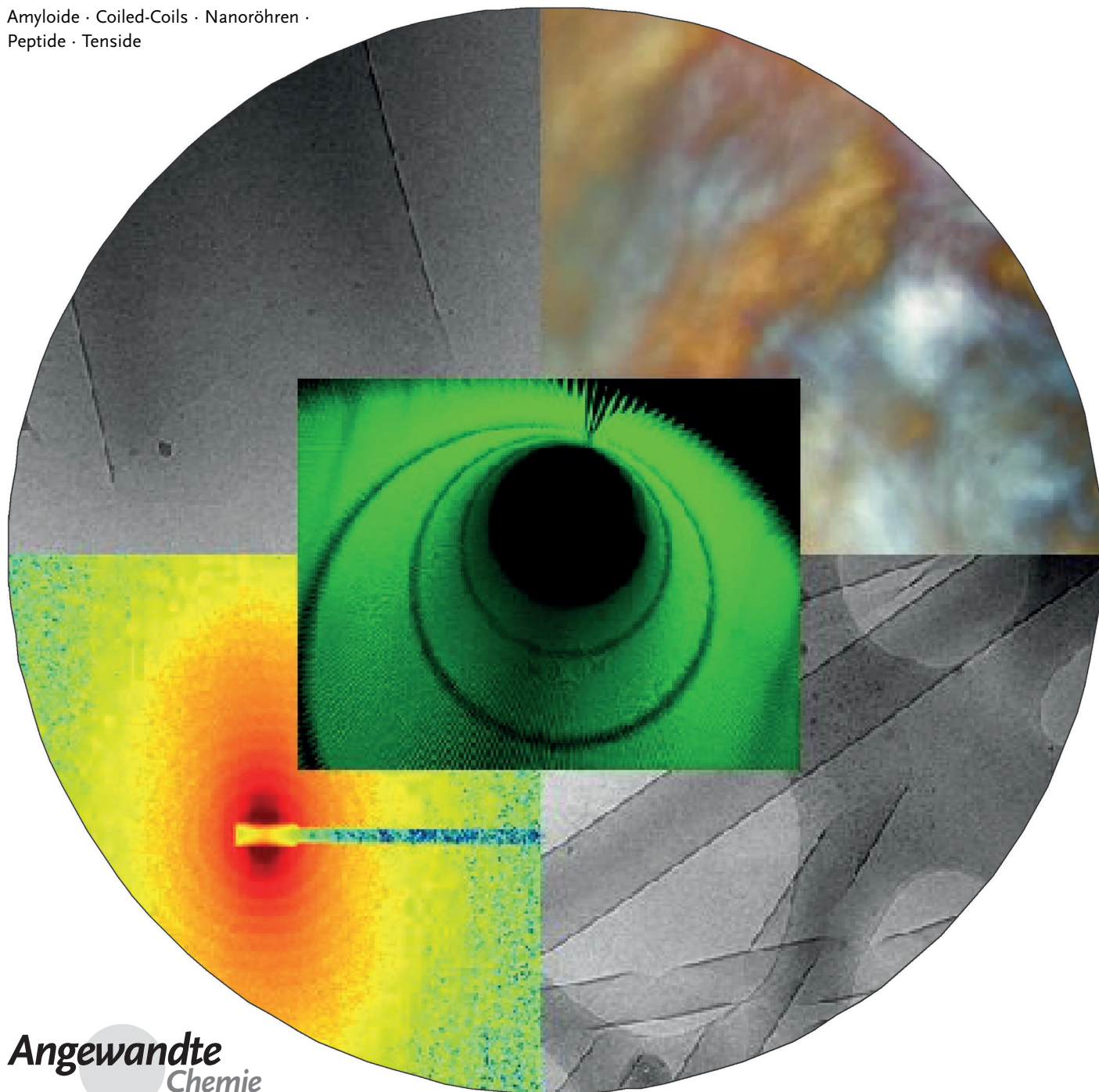


Peptid-Nanoröhren

*Ian W. Hamley**

Stichwörter:

Amyloide · Coiled-Coils · Nanoröhren ·
Peptide · Tenside



In diesem Aufsatz wird die Selbstorganisation verschiedener Klassen von Peptiden, einschließlich cyclischer Peptide, Amyloidpeptide und tensidartiger Peptide, zu Nanoröhrenstrukturen besprochen. Außer den Modi der Selbstorganisation werden auch Anwendungen auf den Gebieten der Biotechnologie und der synthetischen Materialien diskutiert.

1. Einleitung

Nanoröhren entstehen durch Selbstorganisation verschiedener Typen organischer Moleküle. Sie werden seltener beobachtet als einfachere faserartige eindimensionale (1D-) Aggregate sowie zwei- oder dreidimensionale (2D- oder 3D-) Nanostrukturen. Peptid-Nanoröhren (PNTs) sind eine Klasse organischer Nanoröhren, die wegen ihrer vielfältigen biologischen (und anderen) Funktionen und der damit verbundenen Anwendungsmöglichkeiten in der Nanotechnologie und Biomedizin größtes Interesse finden. Das Thema dieses Aufsatzes sind die verschiedenen Arten der Selbstorganisation von Peptiden und kleinen Proteinen zu Nanoröhren und deren vielfältige Anwendungen. Proteinstrukturen mit definierten Kanälen, z.B. β -Helices oder β -Barrels, sprengen seinen Rahmen, wenn auch in Abschnitt 8 einige Proteinstrukturen besprochen werden, die zur Generierung von Nanoröhren manipuliert wurden. Auch Viren mit röhrenförmiger Anordnung der Hüllenproteine, z.B. das Tabakmosaikvirus,^[1] sind kein Thema dieses Aufsatzes.

Es sind bereits mehrere längere^[2] und kürzere^[3] Übersichten über PNTs erschienen. Aktuelle Bücher enthalten interessante Informationen über Strukturen von Peptid-Nanoröhren,^[4] und es liegen spezielle Übersichten über cyclische Nanoröhren vor.^[5] Ein Aufsatz über selbstorganisierende organische Nanoröhren enthält eine Diskussion von Nanoröhren aus cyclischen D,L-Peptiden,^[6] und ein Übersichtsartikel über supramolekulare Röhrenstrukturen aus amphiphilen Molekülen diskutiert die Entstehung von Nanoröhren aus mehreren amphiphilen Peptiden.^[7] Auch in Übersichten über die Selbstorganisation amphiphiler Peptide wird die Entstehung von Nanoröhren besprochen.^[8] Eine Übersicht über die elektronischen und optischen Eigenschaften von Peptid-Nanostrukturen enthält eine umfangreiche Zusammenfassung von Daten über Diphenylalanin(FF)-Nanoröhren.^[9]

2. Nanoröhren aus cyclischen Peptiden

Ghadiri et al. leisteten Pionierarbeiten für die Herstellung von PNTs aus Stapeln cyclischer Peptide mit geraden Zahlen abwechselnder D- und L- Aminosäuren.^[10] Abbildung 1a zeigt die Struktur von Nanoröhren aus cyclischen Peptiden dieser Klasse zusammen mit einigen anderen, die bereits untersucht worden sind. Der Durchmesser der D,L-alternierenden cyclischen PNTs nimmt mit der Länge des cyclischen Peptids zu, beispielsweise von 7 Å für ein Octamer auf 13 Å für ein Dodecamer.^[5a]

Für Nanoröhren aus cyclischen Peptiden wurden vielfältige Anwendungen vorgeschlagen, vom Einbau in Lipid-

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	6985
2. Nanoröhren aus cyclischen Peptiden	6985
3. Nanoröhren aus tensidartigen Peptiden	6989
4. Amyloidpeptid-Nanoröhren	6991
5. Peptid-Nanoröhren auf Dipeptidbasis, insbesondere Diphenylalanin-PNTs	6994
6. Nanoröhren aus N-terminal modifizierten Peptiden	6995
7. Nanoröhren aus Coiled-Coil-Peptiden	6995
8. Protein-Nanoröhren	6996
9. Zusammenfassung und Diskussion	6996

membranen als künstliche Ionenkanäle bis hin zur Verwendung als antimikrobielle Mittel. Sie wurden auch als Gerüste zum Befestigen anderer Moleküle, beispielsweise solcher mit elektronischen Eigenschaften, und von Polymeren verwendet. In einer ausgezeichneten aktuellen Übersicht werden Struktur und Anwendungen von Nanoröhren aus cyclischen Peptiden besprochen,^[5b] ergänzt durch eine nützliche Tabelle mit den Strukturen (mit Abmessungen der Kanäle, Assoziationskonstanten und Wasserstoffbrückenlängen) mehrerer cyclischer Peptide, einschließlich solcher, die Nanoröhren bilden. Diese Informationen sollen hier nicht wiederholt werden.

Bei einem frühen Beispiel zeigte die Arbeitsgruppe von Ghadiri, dass Nanoröhren aus octameren oder hexameren D,L-alternierenden cyclischen Peptiden antimikrobielle Aktivität durch Membranpermeabilisierung zeigen.^[11] Dabei wurde eine gegenüber Säugerzellen selektive Aktivität gegen Gram-positive (*S. aureus*, MRSA) und Gram-negative Bakterien (*E. coli*) gefunden. Kontrollpeptide mit linearen Sequenzen zeigten keine antibakterielle Aktivität.

Für Nanoröhren aus einem octameren cyclischen Peptid wurde eine Wirkung als künstliche transmembranäre Ionenkanäle gefunden.^[12] Das Peptid enthielt Leucin- und Tryptophanreste, um die Partitionierung in Lipiddoppelschichten zu begünstigen. Die Poren bildeten sich spontan bei Zugabe des Peptids zu einer wässrigen Dispersion von Liposomen. Das Auftreten von Ionenkanälen wurde durch Einzelkanal-Leitfähigkeit und Protonenausfluss (pH-empfindliche Farbstoff-Fluoreszenz) bestätigt.^[12] Auch der Transport von Glucose durch Lipiddoppelschichten mithilfe von Nanoröhren aus

[*] Prof. I. W. Hamley
Department of Chemistry, University of Reading
Whiteknights, Reading, RG6 6AD (Großbritannien)
E-Mail: I.W.Hamley@reading.ac.uk

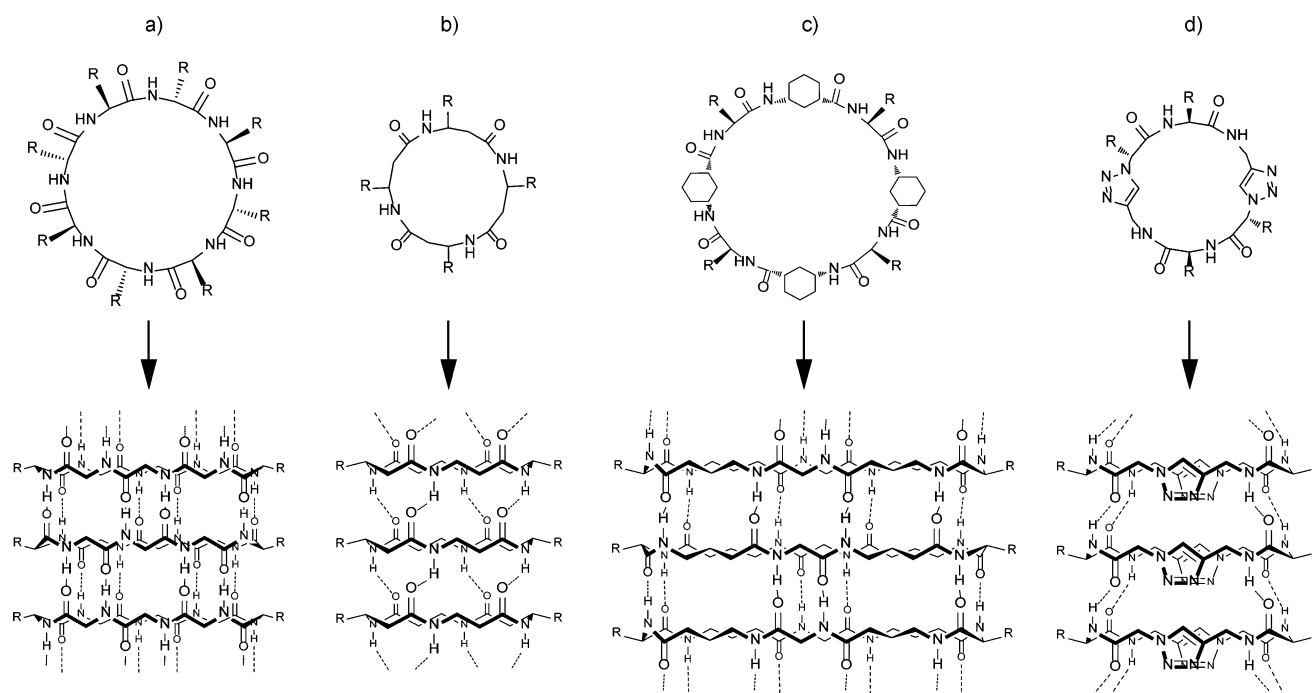


Abbildung 1. Klassen cyclischer Peptide, die Nanoröhren bilden.^[5b] a) Cyclische Peptide mit alternierenden D- und L- α -Aminosäuren, b) cyclische Peptide mit β -Aminosäureresten, c) cyclische Peptide mit α - und γ -Resten und d) selbstorganisierende heterocyclische Peptide mit ϵ -Aminosäuren. Seitenketten sind weggelassen. H-Brücken sind durch gestrichelte Linien gekennzeichnet.

einem cyclischen D,L-Peptid mit zehn Resten wurde nachgewiesen.^[13] Eine Nanoröhrenstruktur aus einem cyclischen D,L-Peptid wurde als Gerüst verwendet, um Naphthalindimide-moleküle anzubinden, wie sie in der organischen Elektronik Verwendung finden.^[14] Dies führte zu delokalisierten elektronischen Zuständen, die im Nahinfrarotspektrum beobachtet wurden.

Aus enantiomeren Gemischen cyclischer Peptide entstehen bei niedriger Konzentration Nanoröhren, beispielsweise aus *cyclo*[(D-Gln-L-Tle-D-Glu-L-Tle)₂] (Tle: *tert*-Leucin), die durch benachbarte antiparallele Wasserstoffbrücken stabilisiert werden.^[15] Nanoröhren können auch durch Salzbrücken stabilisiert werden, beispielsweise in Gemischen von *cyclo*[(L-Glu-D-Leu)₄] und *cyclo*[(L-Lys-D-Leu)₄].^[15] Nanoröhren aus cyclischen Peptiden zeigen spontane Ausrichtung in strukturierten ionischen Flüssigkeiten, eine Eigenschaft, die zum

Herstellen freistehender Membranen mit geordneten Domänen genutzt werden kann.^[16]

Die Klasse der cyclischen PNTs mit β -Aminosäuren (Abbildung 1b) enthält, wie bereits an anderer Stelle berichtet, vielfältige Peptide mit bis zu elf β -Aminosäureresten.^[5b,17] Die Arbeitsgruppe von Seebach entwickelte cyclische Tetrapeptide dieses Typs als Mimetika für das Peptidhormon Somatostatin.^[17] Cyclische Peptide mit *cis*-Furanozucker-Aminosäureresten und β -hGly bilden „zuckerüberzogene“ PNTs.^[18] Cyclische Trimere und Tetramere glycosylierter Aminosäuren auf der Grundlage von Pyranoseringen, also β -Glycaminsäuren, bilden ebenfalls kristalline Nanoröhren.^[19] Die Zuckereinheiten können das Lectin WGA (Weizenkeimagglutinin) binden, um Lectin-überzogene Nanoröhren zu bilden (im Unterschied dazu unterbricht das Lectin conA die Nanoröhrenstruktur). Vernetzen des gebundenen WGA-Lectins ermöglicht das Wegwaschen des „Gerüsts“ aus cyclischen Tri- β -peptiden, wodurch eine Protein-Nanoröhre zurückbleibt.^[20] Nanoröhren wurden auch für ein cyclisches Hexa- β -peptid aus acetylierten Glycosaminosäuren beobachtet, auch hier mit gut geordneten Ringstapeln.^[21]

Es wurde eine Klasse von Nanoröhren entwickelt, bei denen sich *cis*-3-Aminocyclohexancarbonsäurereste (γ -Ach) mit D- α -Aminosäuren abwechseln (Abbildung 1c).^[22] Dies ergibt eine flache, ringförmige Konformation, die die Bildung antiparalleler β -Faltblätter über Wasserstoffbrücken ermöglicht. Daraus entstehen Nanoröhren mit hydrophoben Hohlräumen, deren Durchmesser in der Röntgenkristallstruktur 7 Å beträgt (in der veröffentlichten Arbeit wurden Dimere untersucht, die durch N-Methylierung stabilisiert waren, um



Ian W. Hamley ist Diamond-Professor für Physikalische Chemie an der University of Reading. Er promovierte 1991 an der University of Southampton, war Postdoktorand am AMOLF (Amsterdam, Niederlande) und an der University of Minnesota. 1993 kehrte er als Lecturer an die University of Durham (Großbritannien) zurück und wechselte 1995 an die University of Leeds, an der er 2004 Professor wurde. 2005 ging er an die University of Reading. 2011 erhielt er einen Royal Society-Wolfson Research Merit Award. Er erforscht amyloidbildende Peptide und Peptid-Copolymere sowie deren Selbstorganisation.

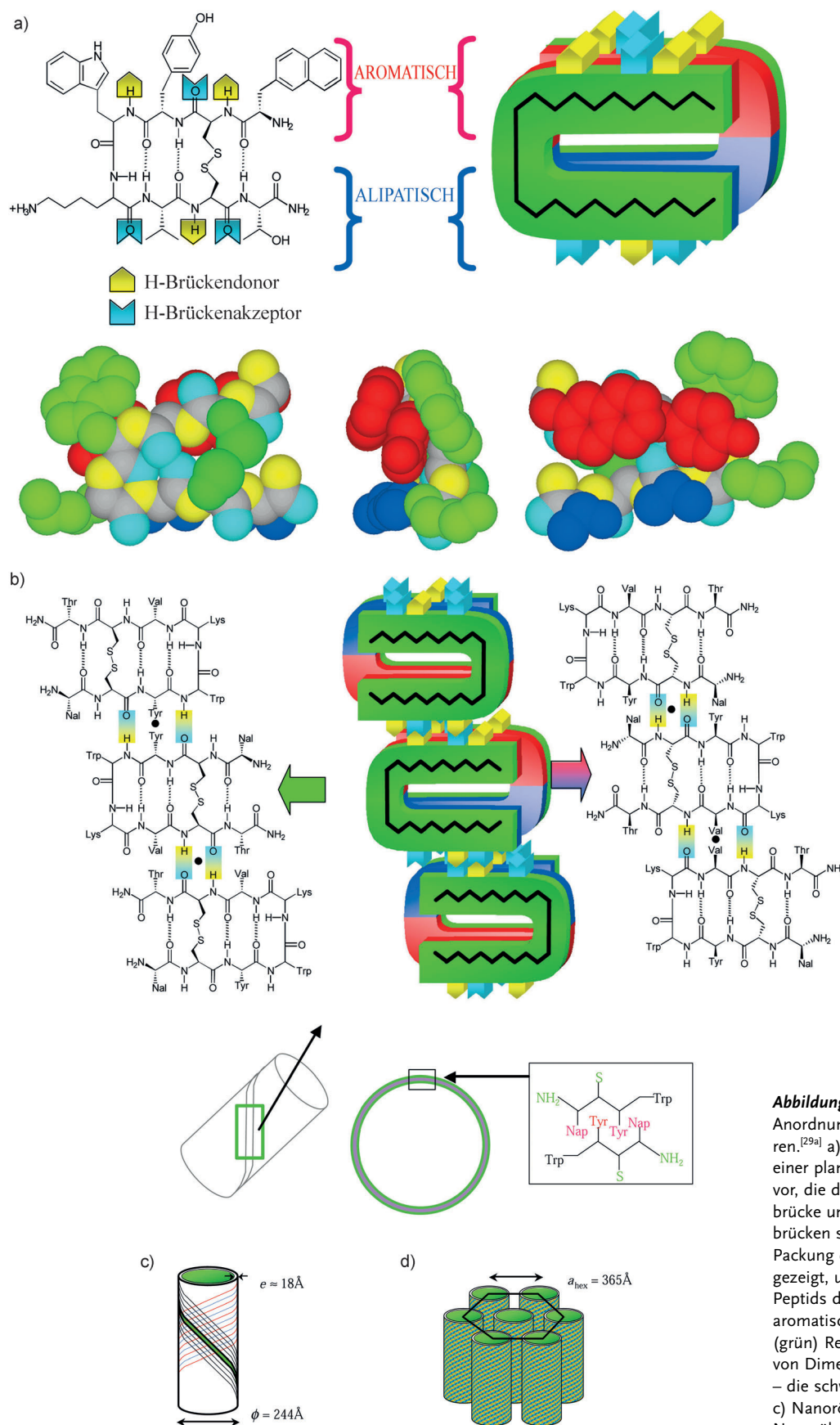
faciale Wasserstoffbrücken zu blockieren).^[23] Das Vorhandensein von γ -Ach an der Innenseite des PNT-Hohlraums ermöglicht eine Funktionalisierung der Innenfläche. Diese Klasse von Peptiden zeigt Einzelkanal-Leitfähigkeit von Alkalimetallkationen.^[24] Auch α,γ -cyclische Peptide aus sechs Resten mit γ -Acp (*cis*-3-Aminocyclopentancarbonsäure) anstelle von γ -Ach bilden stabile Dimere.^[25] Diese Klasse von Peptiden wurde mit charakteristischen FRET-Sonden fluoreszenzmarkiert (FRET = resonanter Fluoreszenzenergietransfer).^[26] Größere α,γ -cyclische Peptide auf γ -Acp-Basis mit acht, zehn und zwölf Resten bilden Dimere mit großen Porendurchmessern bis zu 17 Å.^[27] Beispiele für cyclische Peptide, die zur in Abbildung 1 d gezeigten Klasse gehören, sind Hexamere mit C_2 -Symmetrie, die zwei Triazol- ϵ_2 -amino-säuren und vier α -Aminosäuren enthalten.^[28] Über geeignete Kupplungsreaktionen wurden auch heterocyclische Dimere davon hergestellt.

Das cyclische Octapeptid Lanreotid mit der Sequenz *cyclo*[D-Naph-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-CONH] gehört zu keiner der in Abbildung 1 gezeigten Klassen. Es wurde als Wachstumshormonhemmer synthetisiert. Seine Selbstorganisation in wässriger Lösung zu Nanoröhren wurde sehr eingehend untersucht, in erster Linie durch Röntgenstreuung [Röntgenkleinwinkelstreuung (SAXS) und Röntgenbeugung (XRD)].^[29] Der Röhrendurchmesser (244 Å) ist wesentlich größer als bei anderen Klassen cyclischer PNTs, die bisher in diesem Abschnitt diskutiert wurden, und spiegelt einen anderen Packungsmodus der Moleküle in der Wand der Nanoröhren wider. Die Röhrengröße wird von Mutationen in der Peptidsequenz beeinflusst (im Bereich von 10 bis 36 nm), und es wurde ein detailliertes Modell für die Packung verschiedener aromatischer Reste vorgeschlagen.^[29c] Abbildung 2 zeigt ein Modell für die hierarchische Ordnung von Lanreotid basierend auf der Packung von Molekülen mit Haarnadelkonformation zu entgegengesetzt angeordneten Dimeren.^[29a] Auch ein Phasendiagramm für Lanreotid in Wasser ist verfügbar.^[29b] Der Selbstorganisationsweg wurde aufgeklärt; zuerst wurden Peptid-Dimerstrukturen beobachtet, anschließend offene Bänder und helikale Bandstrukturen sowie am Ende das Schließen zu Nanoröhren.^[29d] Die Lanreotidröhren können als Gerüste für die Biomineralisierung verwendet werden – z. B. wurde die Entstehung von doppelwandigen Siliciumoxid-Nanoröhren beschrieben.^[29e] Kürzlich beobachtete eine französische Arbeitsgruppe bei der Untersuchung der Selbstorganisation von Lanreotid die Entstehung doppelwandiger Peptid-Nanoröhren in Gegenwart zweierter Gegenionen.^[29g] Die Entstehung ausschließlich doppelwandiger Nanoröhren wurde mit einem einfachen Modell der Stabilität mehrwandiger Nanoröhren erklärt, bei dem die Adhäsionskraft von Gegenionen durch die mechanische Verformung der Nanoröhrenwand ausgeglichen wird. Der Einfluss einer Reihe von Gegenionen (einschließlich kleiner Anionen aus der Hofmeister-Reihe und von Carboxylaten) auf den Durchmesser von Nanoröhren wurde durch eingehende Röntgenstreuungsexperimente untersucht.^[29f] Die Dissoziation der Gegenionen wird durch das Vorhandensein der Nanoröhren beeinflusst, wobei die Nanoröhren ihrerseits in ihrem Durchmesser im Bereich von 19 bis 26 nm variieren. Es wurden spezifische Kondensationsstellen für Gegenionen

identifiziert. Diese Studie lieferte eine Erklärung für die höhere Stabilität von Dimeren gegenüber Monomeren als Baueinheiten für Nanoröhren auf der Grundlage elektrostatischer Wechselwirkungen.^[29f] Aus Cyclodiphenylalanin (*cyclo*-FF) gebildete Nanoröhren werden in Abschnitt 5 näher besprochen.

Cyclische Peptide werden als Template zum Anbringen von Polymeren verwendet. Die Polymere können zum Steuern der Löslichkeit und des Aggregationsverhaltens der Nanoröhren verwendet werden. Biesalski und Mitarbeiter verwendeten octamere D,L-alternierende Cyclopeptide als Template für die Pfropfpolymerisation von *N*-Isopropylacrylamid.^[30] Bromisobutyramid-Initiatoren für die radikalische Atomübertragungspolymerisation (ATRP) wurden über Lysinseitenketten gebunden. In Gegenwart der gebundenen Polymerketten war die Bündelung der Nanoröhren verringert, sodass isolierte, kurze Nanoröhren resultierten.^[30] Börner und Mitarbeiter verwendeten eine reversible Additions-Fragmentierungs-Kettenübertragungs (RAFT)-Polymerisation zur Herstellung von Poly(*n*-butylacrylat), das an D,L-alternierende Cyclopeptide gekuppelt wurde; alternativ wurden die Oligopeptide als Makroinitiatoren verwendet.^[31] Die gleiche Arbeitsgruppe nutzte ATRP zur Herstellung von Polymeren mit einer Pfropfstrategie, um zwei Poly(*n*-butylacrylat)-Ketten an ein cyclisches, D,L-alternierendes Octapeptid zu koppeln, mit der Folge einer Selbstorganisation zu polymerüberzogenen PNTs.^[32] Die Arbeitsgruppe von Perrier entwickelte diese Arbeit durch Anwendung kupfervermittelter Alkin-Azid-Cycloadditionen (CuAAC; „Klick-Chemie“) weiter, um RAFT-polymerisierte Polymere an cyclische, Nanoröhren-bildende Peptide zu koppeln. In einem Fall untersuchten die Forscher die Kupplung von Alkin-terminiertem Poly(*n*-butylacrylat) (pBA) an Azid-funktionalisierte cyclische Peptide.^[33] Dabei bildete sich ein Gemisch von Konjugaten mit zwei, drei und vier Armen. Später untersuchten sie die Selbstorganisation von Konjugaten aus pBA und einem cyclischen Peptid mit zwei pBA-Armen und variierender Molmasse des Polymers in Trifluoressigsäure-(TFA)/*N,N*-Dimethylformamid (DMF)-Gemischen, wobei zunehmende Kettenlänge zu wachsender Länge der Nanoröhre führte.^[34] Des Weiteren untersuchten sie das temperaturabhängige Verhalten eines Konjugats von Poly(2-ethyl-2-oxazolin), hergestellt durch kationische Ringöffnungspolymerisation, das über CuAAC an ein cyclisches Peptid gekuppelt war.^[35] In Wasser bildeten sich Nanoröhren, die sich bei Erwärmen über die LCST (untere kritische Lösungstemperatur) des Polymers reversibel zu Mikropartikeln umwandelten. Die Selbstorganisation von Konjugaten aus einem cyclischen Peptid und einem Polymer zu Nanoröhren kann durch Variation des pH-Werts unter Verwendung eines pH-abhängigen Polymers wie Poly(acrylsäure) abgestimmt werden.^[36]

Durch Anbringen eines Blockcopolymers an ein D,L-alternierendes cyclisches Peptid wurden mehrschichtige Nanoröhren hergestellt.^[37] Selbstorganisation in Wasser führte zu Nanoröhren mit einem inneren Kanal (durch das cyclische Peptid), einer hydrophoben Innenschicht (Polyisopren) und einer hydrophilen Außenschicht aus Poly(acrylsäure).^[37] An das Nanoröhren bildende cyclische Peptid [D-Ala-L-Lys]₄



wurden über die Peptidseitenketten Blockcopolymere gebunden.^[38] Es wurden zwei Blockcopolymere untersucht, die eine Mikrophasentrennung zu zylindrischen oder lamellaren Strukturen durchlaufen. Die Mikrophasen-getrennten Strukturen sind mit durch die PNTs gebildeten Poren dekoriert. Die Phasentrennung der Blockcopolymere ermöglicht es, das Wachstum der Peptid-Nanoröhren zu lenken, und der hierarchische Selbstorganisationsvorgang kann verwendet werden, um im Fall der Zylindermorphologie flexible nanoporöse Dünnschichten mit ausgerichteten Kanälen zu generieren (Abbildung 3).^[38]

Auch die Innenseite cyclischer Peptide kann durch Einführung funktionalisierbarer Aminosäuren in das cyclische Peptid modifiziert werden, beispielsweise über eingebaute 3-Amino-2-methylbenzoesäure in die D,L-alternierende Aminosäuresequenz.^[39]

Abbildung 2. Modell für die hierarchische Anordnung von Lanreotid zu Nanoröhren.^[29a] a) Das Lanreotidmolekül liegt in einer planaren β -Haarnadelkonformation vor, die durch die Schleife, eine Disulfidbrücke und intermolekulare Wasserstoffbrücken stabilisiert wird; rechts wird die Packung der Moleküle zu einem Dimer gezeigt, und unten sind CPK-Modelle des Peptids dargestellt – die Trennung von aromatischen (rot) und hydrophilen (grün) Resten ist offensichtlich. b) Stapel von Dimeren in der Wand der Nanoröhre – die schwarzen Kreise zeigen C_2 -Achsen; c) Nanoröhren aus 26 Filamenten. d) Die Nanoröhren können sich bei hoher Konzentration zu einer hexagonalen Flüssigkristallstruktur packen.

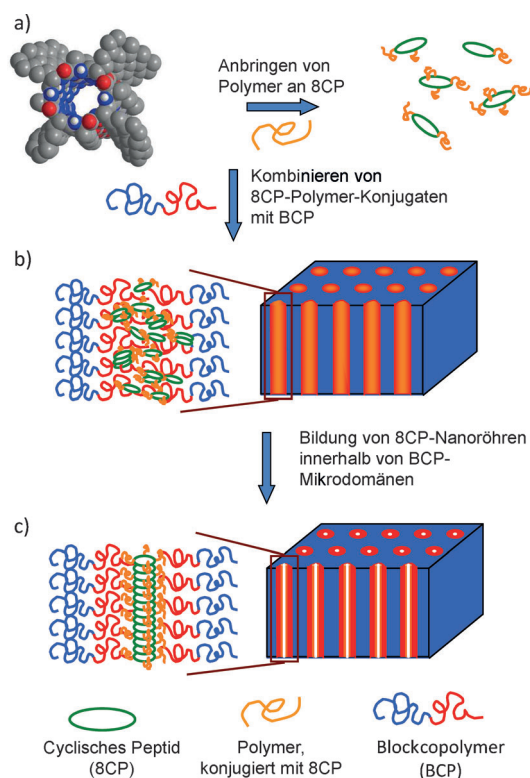


Abbildung 3. Templatverfahren zum Ausrichten von PNTs aus einem 8CP genannten, octameren cyclischen Peptid innerhalb einer Mikrophasen-getrennten, hexagonal gepackten Blockcopolymer-Zylinderstruktur.^[38]

3. Nanoröhren aus tensidartigen Peptiden

Nanoröhren aus tensidartigen Peptiden (SLPs) sind eine Klasse amphiphiler Peptide mit einer Kopfgruppe aus einer kurzen Sequenz geladener Reste, die an eine Schwanzgruppe aus neutralen Resten gebunden ist.^[40–42] Pionierarbeiten über SLPs stammen aus der Arbeitsgruppe von Zhang, beispielsweise über A_6D , V_6D , V_6D_2 und L_6D_2 .^[40–42] Perutz und Mitarbeiter beobachteten die Entstehung von Nanoröhren aus dem Polyglutamin-reichen Peptid $D_2Q_{15}K_2$ aus Huntingtin, das mit der Huntingtonschen Krankheit in Verbindung steht.^[43] Der aus diesen Befunden abgeleitete Vorschlag, dass Amyloidfibrillen im Allgemeinen wassergefüllte Nanoröhren sind, gilt aber mittlerweile als widerlegt.

Von mehreren SLPs wurde Selbstorganisation zu Nanoröhren gezeigt. Die Arbeitsgruppe von Zhang beschrieb die Entstehung von Nanoröhren oder zumindest von Fibrillen (die Entstehung von Röhren ist nicht in allen Fällen klar) aus A_6D , V_6D , V_6D_2 und L_6D_2 ^[41] und ähnlichen Peptiden, die als hydrophoben Rest G anstelle von A enthalten.^[44] Adams et al. untersuchten die Selbstorganisation verschiedener Chargen von V_6D_2 und fanden, dass die erhaltenen Nanostrukturen (Fibrillen, Bänder oder verdrehte Bänder) von der Charge (der Reinheit) abhängen und nicht für jede Charge Nanoröhren gefunden wurden.^[45] Das Peptid $NH_2-A_6K-COOH$ (TFA-Salz) wurde ausführlicher untersucht, und es wurde gezeigt, dass es in Wasser Nanoröhren bildet.^[46] Ferner

wird bei höheren Konzentrationen bei der Entwicklung der Orientierungsordnung der Nanoröhren eine nematische Phase beobachtet.^[46] Bei noch höherer Konzentration findet man eine lamellare Phase mit gestapelten Doppelschichten des Peptids.^[47] Auf der Grundlage von Abschätzungen aus SAXS-Daten, denen zufolge die Wandstärke < 1 nm beträgt,^[46] wurde ein Modell für die Packung des Peptids in den Wänden der Nanoröhren vorgeschlagen, bei dem die Peptide parallel zu den Wänden der Röhren angeordnet sind.^[48] In Zusammenarbeit mit Madine und Middleton haben wir kürzlich gefunden, dass dieses Modell nicht richtig ist und die Wand der Nanoröhre tatsächlich Doppelschichten von Peptiden, die senkrecht zur Röhrenwand stehen, enthält (Abbildung 4).^[49] Die Wandstärke ist dann als wenigstens 2 nm

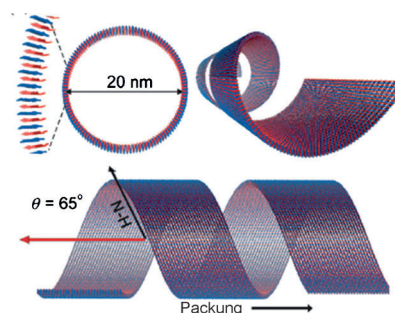


Abbildung 4. Modell von A_6K -Nanoröhren mit verzahnten Peptiden, die Doppelschichten in den Röhrenwänden bilden, auf der Grundlage von Festkörper-NMR- und FTIR-Spektroskopie.^[49]

anzunehmen, in Einklang mit dem früheren Modell von Zhang et al. für V_6D .^[41] Unser Modell beruht auf Festkörper-NMR-spektroskopischen Messungen an isotoptenmarkierten Peptiden zusammen mit Transmissions- und ATR-FTIR-Spektroskopie (ATR = abgeschwächte Totalreflexion) an markierten und nichtmarkierten Peptiden. Die Lysinreste, die die innere und die äußere Wand der Nanoröhren überziehen, bieten elektrostatische Stabilisierung. Im Unterschied zu dieser Arbeit zeigten Lu und Mitarbeiter, dass $CH_3CONH_2-A_6K-CONH_2$ ausgedehnte, $CH_3CONH_2-A_9K-CONH_2$ dagegen kurze, stäbchenartige Fibrillen bildet.^[50] Der Umstand, dass für das kappenfreie Peptid A_6K Nanoröhren beobachtet werden, nicht aber für die Variante mit Kappen, weist auf einen Einfluss der Elektrostatik auf die selbstorganisierte Nanostruktur hin.

Kürzlich untersuchten wir die Selbstorganisation des kationischen Peptids A_6R , das aus sechs aufeinanderfolgenden hydrophoben Alaninresten als „Schwanzgruppe“ mit einem kationischen Arginin als „Kopfgruppe“ besteht.^[51] Wir fanden, dass sich dieses SLP bei niedrigen Konzentrationen zu ultradünnen Blättern selbstorganisieren kann, während sich die Blätter bei höheren Konzentrationen aufrollen, wobei sich Nanoröhren und helikale Bänder bilden. Dieses SLP zeigt auch antimikrobielle Eigenschaften.^[52]

Auch sehr einfache Lipopeptide mit einer einzigen Aminosäure-Kopfgruppe können Nanoröhren bilden. Abbildung 5 zeigt Nanoröhren und teilgerollte Nanoröhren-

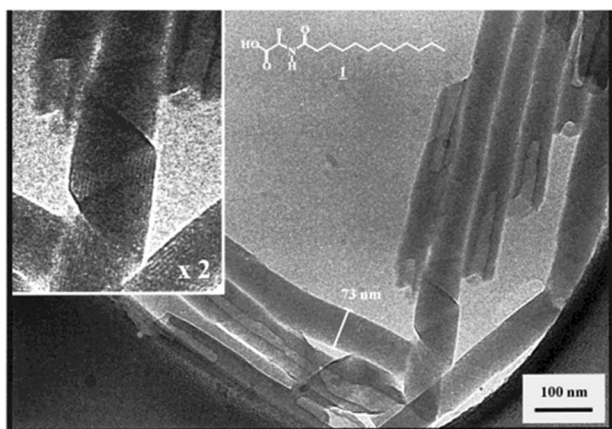


Abbildung 5. Nanoröhren und helikal gewundene Bandstrukturen aus L-Dodecanoylserin in vitrifiziertem Toluol (adaptiert aus Lit. [53]).

Strukturen (helikales Band) aus L-Dodecanoylserin.^[53] Dieses Lipopeptid kann solche Strukturen in Toluol- oder Wasserlösungen (bei hoher Temperatur) bilden. Ähnliche Strukturen werden mit dem (*R*)-Serin-Analogen beobachtet, mit dem Racemat dagegen nur Plättchen. Ein Peptidamphiphil mit einem einzigen Lysinrest, ein α -(L-Lys), ω -(Amino)bolaamphiphil, bildete in saurer wässriger Lösung Nanoröhren.^[54] Ein Peptidamphiphil, das eine NDI-Einheit (NDI = 1,4,5,8-Naphthalintetracarbonsäurediimid) in der Alkylkette an eine L-Lysin-Kopfgruppe gebunden enthält, kann je nachdem, ob der C-Terminus eine Carbonsäure oder ein Methylester ist, Nanoröhren mit verschiedenen Wandstärken bilden.^[55] Die NDI-Einheiten führen zu interessanten Fluoreszenzeigenschaften. Ferner wurde gezeigt, dass ein Bolaamphiphil mit L-Lysin-Endgruppen und einem Spacer, der sowohl NDI als auch ein Tetraphenylporphyrin enthält, in Methanol/Wasser und in Methanol Nanoröhren bilden kann.^[56] Die Nanoröhren werden von π - π -Stapelwechselwirkungen vom J-Typ stabilisiert. Das Vorhandensein von Elektronendonator- und Elektronenakzeptoreinheiten führt zu photoinduzierter Elektronenübertragung und diese wiederum zu zeitlicher Fluoreszenzabnahme abhängig vom Aggregationszustand.^[56]

Bolaamphiphile mit Oligoglycin-Endgruppen bilden in wässriger Lösung Mikro- oder Nanoröhren. So bildet Gly₃C₁₀Gly₃ [C₁₀ steht für einen Dodecyl-Spacer] Mikroröhren, die mit Vesikeln koexistieren.^[57] Das Bolaamphiphil Bis(*N*- α -amidoglycylglycin)-1,7-heptandicarboxylat bildet in wässriger Lösung bei einem geeigneten pH-Wert Röhren.^[58] Wie in Abbildung 6 gezeigt, sind diese Röhren sehr groß und können mit optischer Mikroskopie beobachtet werden. Ferner wurde ein pH-getriebener Übergang zwischen Nanoröhren und helikalen Bändern beobachtet.^[58] Die „Nano“-Röhren sind durch kristalline Ordnung der Peptide in den Wänden gekennzeichnet.^[59] Diese Nanoröhren wurden zum Immobilisieren von Peptiden^[60] und Proteinen^[61] verwendet. Ein kurzes Histidin-haltiges Peptid wurde auf den Nanoröhren immobilisiert und zum Verankern von Pt-Ionen verwendet, die anschließend reduziert wurden, um Pt-überzogene Nanoröhren zu erhalten.^[60] Für die Biomineralisierung von

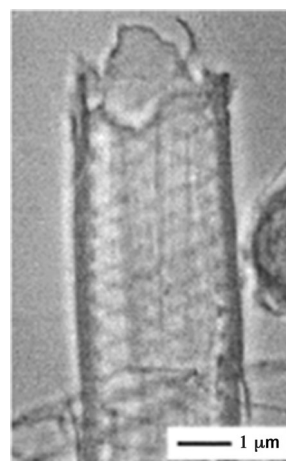


Abbildung 6. Optisch-mikroskopische Aufnahme einer Röhre aus einem Diglycinpeptid-Bolaamphiphil in einer Lösung mit pH 7.^[58]

Au^[62] und Cu^[63] mithilfe einer Templatmethode wurden auf ähnliche Weise Histidin-reiche Peptide verwendet, um bolaamphiphile PNTs zu funktionalisieren. Die Packungsdichte von Gold-Nanopartikeln^[62] und die Größe von Cu-Nanokristallen^[63] können über den pH-Wert gesteuert werden. Bei einer weiteren Studie wurden Proteine an Röhrendenden immobilisiert, indem die Seitenwände mit (über Thiolgruppen an die Nanoröhren gebundenen) Gold-Nanopartikeln blockiert wurden.^[61] Ähnlich können thiolierte Peptid-Nanoröhren in Au-Furchen zusammengesetzt werden, die strukturiert auf selbstorganisierten Monoschichten aufgebracht sind,^[64] und Antikörper-markierte Nanoröhren können auf Antigen-Arrays auf Gold angeordnet werden.^[65] Diese bolaamphiphilen PNTs können auch Enzyme verkapseln, wobei beispielsweise die katalytische Aktivität einer verkapselten Lipase erhöht wurde.^[66] Das synthetische peptidische Lipid 2-(2-Tetradecanamidoacetamido)essigsäure kann in Ethanol Nanoröhren und in Gegenwart von Übergangsmetallsalzen Metallkationen-koordinierte Lipid-Nanoröhren bilden. Nanoröhrenstrukturen mit eingebetteten Silber-Nanopartikeln zeigen antimikrobielle Aktivität gegen *E. coli*.^[67] Amphiphile Peptide mit C₁₀- bis C₁₅-Ketten und Di- oder Triglycerid-Kopfgruppen bilden Nanoröhren, die als Template für die Herstellung von Metalloxid-Nanoröhren verwendet werden können.^[68] Auch das Bolaamphiphil *N*- α -Lauryllysylamino-lauryllysylamid (zwei C₁₂-Lysinmoleküle, die über die ϵ -Aminogruppe verbunden sind) bildet langsam, mit verdrehten Bändern und helikalen Bandstrukturen als Intermediaten, Nanoröhren in Wasser (Abbildung 7).^[69]

Für ein Bolaamphiphil mit zwei hydrophilen L-Histidin-Kopfgruppen, die durch einen langen Spacer getrennt sind (*N,N*-Eicosandioyldi-L-histidin), wurde in wässriger Lösung bei pH 8–9 eine faszinierende Selbstorganisation zu sehr ausgedehnten Nanoröhren beobachtet.^[70] Diese konnten zu gebündeltem Nanoröhren-Garn mit einer Länge von Metern (Durchmesser 1–1.5 μ m) und hoher Zugfestigkeit gesponnen werden. Die Methylestervariante dieses Bolaamphiphils bildet bei tiefem pH-Wert einwandige Nanoröhren.^[71] Es wurde postuliert, dass ein Bolaamphiphil mit Glutaminsäure-Kopfgruppen und einem C₁₂-Dibenzoylspacer in wässriger

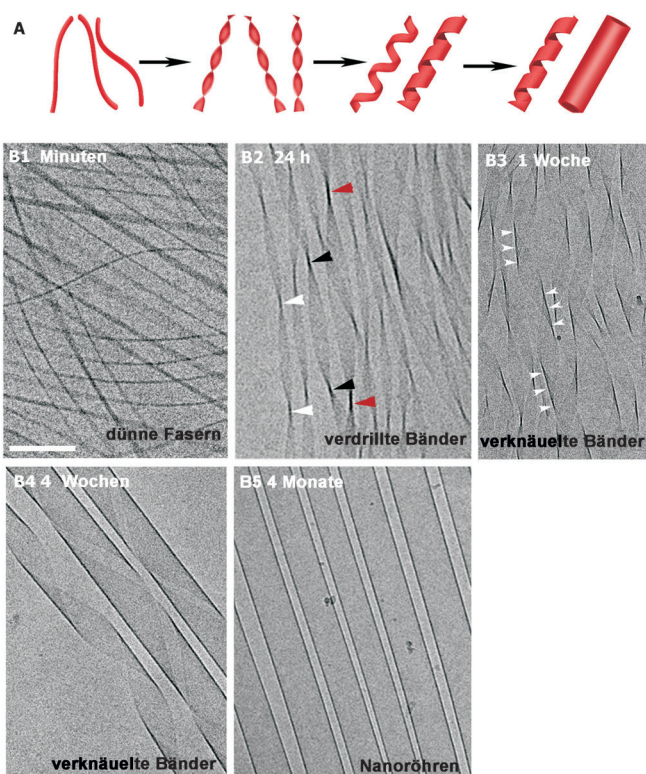


Abbildung 7. Entstehung von Nanoröhren aus einem Di(C₁₂-lysin) bola-amphiphil.^[69] A) Schema; B) Kryo-TEM-Aufnahmen.

Lösung bei tiefem pH-Wert Nanoröhren bilden kann.^[72] Peptidamphiphile mit einem β -Faltblatt-bildenden Decapeptid an hydrophilen Linkern (Aminocarbonsäuren) und einer Biotin-Endgruppe bilden durch Selbstorganisation biotinylierte Nanoröhren,^[73] die Gold-markierte Anti-Biotin-Antikörper abfangen können.

Das Lipopeptid C₁₂-KLVFFAE, das ein Heptapeptid aus dem Amyloid- β -Peptid enthält (A β 16-22), bildet Nanoröhren mit einer 4 nm dicken, doppelschichtigen Wand (die antiparallele β -Faltblätter enthält; Abbildung 8).^[74] Das Lipopeptid C₁₆-KKFFVLK bildet ebenfalls bei hoher Konzentra-

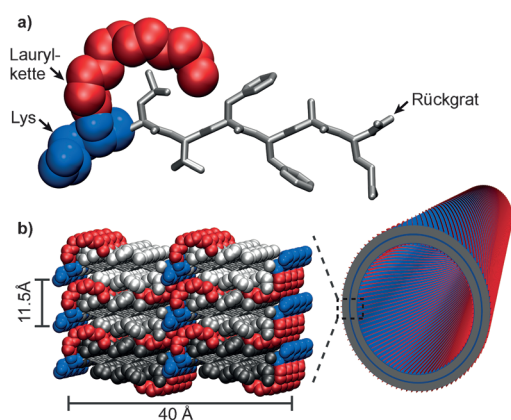


Abbildung 8. Modell der Organisation des Lipopeptids C₁₂-KLVFFAE zu Nanoröhren.^[74]

tion in Wasser Nanoröhren (die mit nicht aufgerollten Nanoröhren koexistieren, d.h. mit helikalen Bändern).^[75] Die Nanoröhren und Bänder trennen sich bei Temperaturerhöhung reversibel zu verdrehten Bändern (Abbildung 9).^[75a] Dieses Lipopeptid wurde so entworfen, dass es das KLVFF-Motiv (vom C- zum N-Terminus gelesen) aus dem Amyloid- β -Peptid (A β ; in Abschnitt 4 ausführlicher besprochen) enthielt, zusammen mit zwei zusätzlichen Lysinresten, die Wasserlöslichkeit verleihen. In hohen Konzentrationen bildet dieses Lipopeptid eine nematische Phase, die sich durch Scheren einheitlich orientieren lässt.

Dieses Peptidamphiphil (PA) wurde als Modells substrat bei einer Untersuchung der Enzymwirkung auf die Lipopeptid-Selbstorganisation eingesetzt.^[75b] Das Enzym α -Chymotrypsin, von dem bevorzugt Spalten im Bereich der F-Reste erwartet wird, wurde ausgewählt, und tatsächlich wurde Spaltung zu C₁₆-KKF und C₁₆-KKFF beobachtet. Im Unterschied zum Ausgangslipopeptid C₁₆-KKFFVLK organisieren sich diese zu sphärischen Micellen (Abbildung 10).^[75b]

Peptidamphiphile mit Peptidsequenzen (N-substituiertes Glycin) bilden Nanoröhren. Konjugate wie (Sar)₂₇-(L-Leu-Aib)₆ [Sar: Sarcosin = N-Methylglycin; Aib: 2-Aminoisobuttersäure] bilden in wässriger Pufferlösung bei Raumtemperatur zunächst gekrümmte Blätter, die sich bei Erwärmen zu Nanoröhren schließen können.^[76] Die Größe (Durchmesser und Länge) der Nanoröhren kann über die Zusammensetzung des Peptidamphiphils und über die Konfiguration der Peptidgruppe manipuliert werden.^[77] Auch gelegentliche Dreifachkreuzungen von Nanoröhren wurden beschrieben.^[76]

Selbstorganisierte Nanoröhren von Konjugaten von FFFF mit PEG (Polyethylenglycol) können in wässrigen Lösungen beobachtet werden, vorausgesetzt, dass die Molmasse von PEG ausreichend niedrig ist, beispielsweise 350 g mol⁻¹.^[78] (bei höheren PEG-Molmassen bilden sich Fibrillen^[78,79]). Die Nanoröhren umfassen antiparallele β -Faltblätter, die durch π - π -Stapelung der aromatischen Reste stabilisiert werden.^[80] Bei höheren Konzentrationen bilden sich weiche Hydrogele aus verknäuelten Nanoröhren.^[80]

4. Amyloidpeptid-Nanoröhren

Die Arbeitsgruppe von Lynn untersuchte die Selbstorganisation des Peptids CH₃CO-KLVFFAE-NH₂, einer Sequenz aus dem Amyloid- β -Peptid, A β (16-22). In Acetonitril/Wasser-Lösung bei pH 2 organisiert sich dieses Peptid zu Nanoröhren.^[81] Es wurde ein Modell für die Laminierung von Peptiden und die Krümmung von Peptid-Doppelschichten zu Nanoröhren vorgeschlagen (Abbildung 11), wobei aus Neutronenkleinwinkelstreuung (SANS) erhaltene Abmessungen genutzt wurden. Bei pH 6 bildet das Peptid Fibrillen.^[82] Unterschiede der Peptidpackung in den antiparallelen β -Faltblättern (Änderungen der relativen Anordnungen der Peptidstränge zueinander) wurden durch Festkörper-NMR-Spektroskopie an [¹³C]L17- und [¹⁵N]A21-markierten Peptiden zusammen mit Moleküldynamik(MD)-Simulationen sowie FTIR-spektroskopischen und XRD-Daten unter-

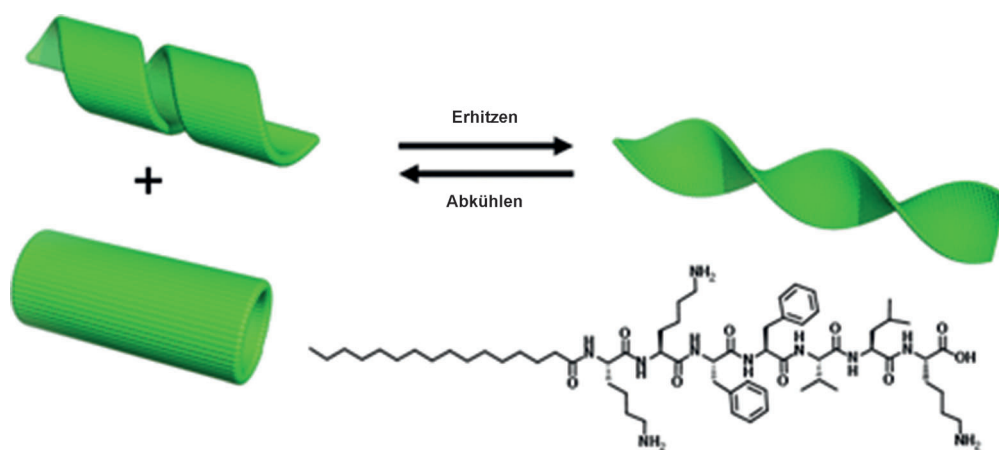


Abbildung 9. Wärmereversibler Übergang und (unten rechts) der Struktur des Peptidamphiphils C₁₆-KKFFVLK.^[75a]

sucht.^[82] Zusätzliche Informationen über die relative Anordnung der Peptidstränge wurden durch FTIR-Spektroskopie mit Isotopenmarkierung unter Verwendung von V18-Kongeneren erhalten.^[83] Eine Salzbrücke zwischen K16 oder E22 spielt eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von Fibrillen bei pH 6. Dies wurde dadurch bestätigt, dass KLVFFAL sowohl bei pH 2 als auch bei pH 6 Nanoröhren bildet.^[82]

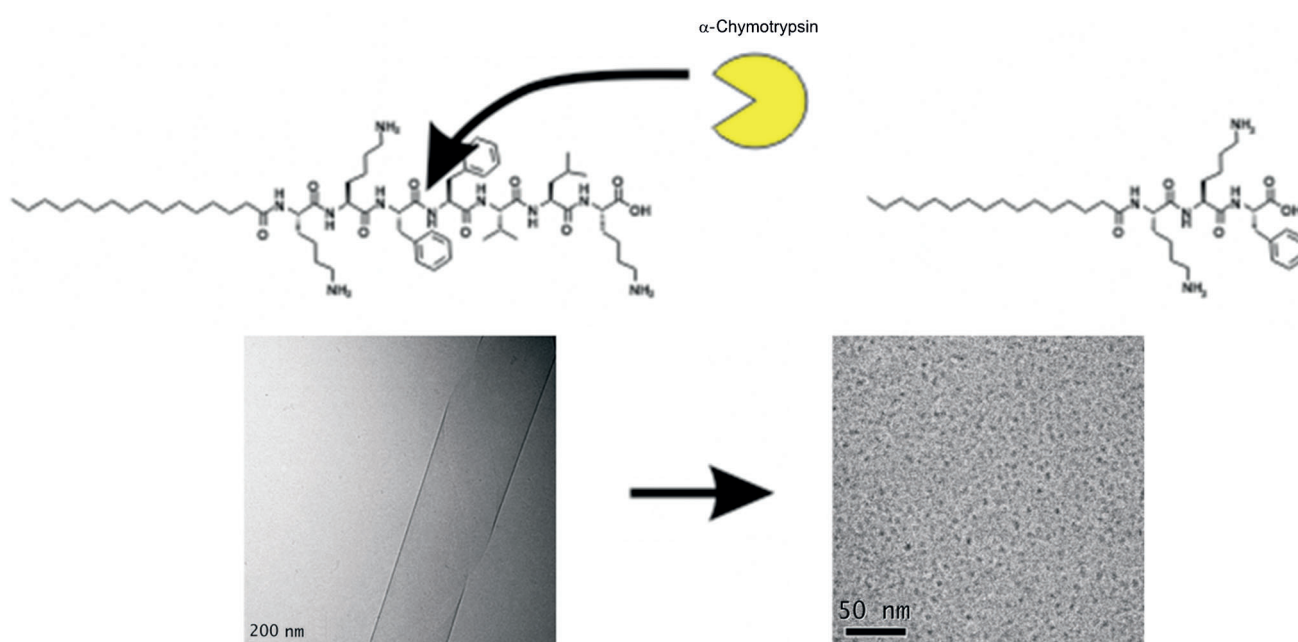


Abbildung 10. Die enzymatische Spaltung von C₁₆-KKFFVLK (das sich bei Raumtemperatur zu helikalen Bändern und Nanoröhren organisiert; unten links) durch α-Chymotrypsin ergibt C₁₆-KKF und C₁₆-KKFF (die sphärische Micellen bilden; unten rechts).^[75b]

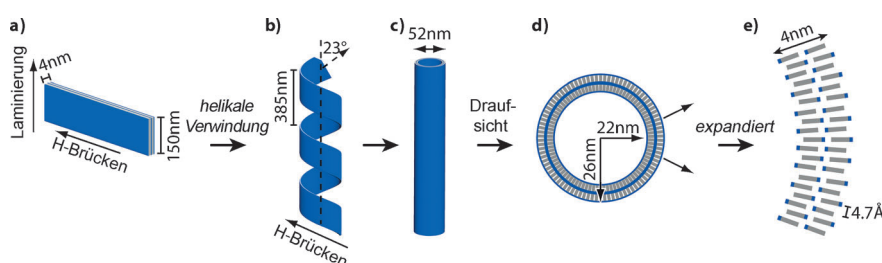


Abbildung 11. Modell der Aggregation von β-Faltblättern aus KLVFFAE zu Nanoröhren.^[81a] a) Eine flache rechteckige Doppelschicht, b) gewundene, röhrenförmige Fibrille mit einer Helixganghöhe von 214 nm, c) Seiten- und d) Draufsicht auf eine Nanoröhre, e) Einzelheiten der Nanoröhrenwand.

Durch Fluoreszenzmarkierung dieses Peptids am K-Rest mit einem Rhodaminfarbstoff konnten Keimbildungs- und Wachstumsvorgänge bei Auflösen des Peptids aus Amyloidaggregaten visualisiert werden.^[84] Auch die Keimbildung bei höherer Temperatur aus einem Zustand geschmolzener Globuli wurde untersucht, wobei intermediäre „Halsketten“-Strukturen beobachtet wurden.^[85] Das Bündeln von KLVFFAE-Nanoröhren zu lamellenartigen Anordnungen kann durch „Aussalzen“ mit Sulfat-Anionen indu-

ziert werden.^[86] Das kongenere Peptid KLVFFAL bildet ebenfalls Nanoröhren, und das Ordnen in der Doppelschicht der Wand dieser Nanoröhren wurde mit Festkörper-NMR-Spektroskopie untersucht.^[87] Die Blätter der Doppelschicht sind mit an Lysinreste gebundenen TFA-Gegenionen überzogen. Es wurde beobachtet, dass der amyloidogene Farbstoff Kongorot bei Bindung in den Furchen dieses Peptids entlang der Wand der Nanoröhre ausgerichtet ist (durch die helikale Packungsanordnung von der Achse der Nanoröhre versetzt).^[88]

Das verlängerte Peptid HHQKLFFFA [A β (13–21)] bildet keine Nanoröhren, sondern Amyloidfibrillen,^[81b] ein Hinweis auf den Einfluss der Peptidsequenz auf die Aggregatmorphologie. Das Motiv QKLFFFA wurde verwendet, um Selbstorganisation von Cytosin-Nucleobasen zu bewirken, die Teil zweier β -(Cytosin-1-yl)alaninreste am N-Terminus sind.^[89] Die Entstehung von Nanoröhren des Nucleobase-Peptid-Konjugats wurde durch Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) und SAXS bestätigt, wobei die Nucleobase die Außenfläche der Nanoröhre bedeckt.

In ähnlichem Zusammenhang zeigten wir, dass sich das Peptid NH₂-AAKLFF-COOH in Methanol zu Nanoröhren organisiert,^[90] wobei sich eine nematische Phase der Nanoröhren bildet.^[90] In Wasser bildet dieses Peptid Fibrillen, seine Selbstorganisation hängt also von der Beschaffenheit des Lösungsmittels ab.^[91] So untersuchten wir die Selbstorganisation in Wasser/Methanol-Gemischen und fanden entweder nur Fibrillen (Gemische mit hohem Wassergehalt) oder nur Nanoröhren (hoher Methanolgehalt), aber keine Zwischenstrukturen.^[92] Wir vermuten, dass das Vermögen des Lösungsmittels zum Bilden von Wasserstoffbrücken einer der Faktoren sein kann, der die Selbstorganisation zu Fibrillen oder Nanoröhren beeinflusst, wenngleich auch Unterschiede in den Dielektrizitätskonstanten der Lösungsmittel elektrostatische Wechselwirkungen zwischen geladenen Resten (und den Enden) und damit möglicherweise auch die bevorzugte selbstorganisierte Nanostruktur beeinflussen können. MD-Computersimulationen lassen auf β -Faltblätter mit antiparalleler Anordnung der Peptide schließen. Zudem konnte das ungewöhnliche Circular dichroismus-Spektrum simuliert werden.^[92b] Unterschiede auf molekularer Ebene, die der Entstehung von Fibrillen oder Nanoröhren von AAKLVFF zugrunde liegen, wurden mit Festkörper-NMR-Spektroskopie untersucht,^[93] und für die Nanoröhren wurde eine Anordnung mit verschobener Monoschicht oder teilweise verschränkten Doppelschichten vorgeschlagen (für die Fibrillen eine sterische Reißverschluss-Doppelschichtstruktur; Abbildung 12).

Die Kinetik und Mechanismen der Nanoröhrenbildung des verwandten Peptids β A β AKLVFF (mit zwei N-terminalen β -Alaninresten; das Peptid ist also an beiden Enden mit Kappen versehen) zu Nanoröhren wurde mit Rasterkraftmikroskopie (AFM) untersucht; Abbildung 13 zeigt typische Aufnahmen. Die Nanoröhren entstanden sehr langsam aus helikalen Bändern (die sich nach einem Tag bildeten).^[94] Ein β -Sulfonamid-Peptid-Hybrid mit der Amyloidsequenz (20–29) bildet ebenfalls Bänder, die sich zu Nanoröhren schließen.^[95] Abbildung 7 zeigt ein weiteres Beispiel. Für das Peptidamphiphil C16-FFEEEE wurde ein Übergang von ver-

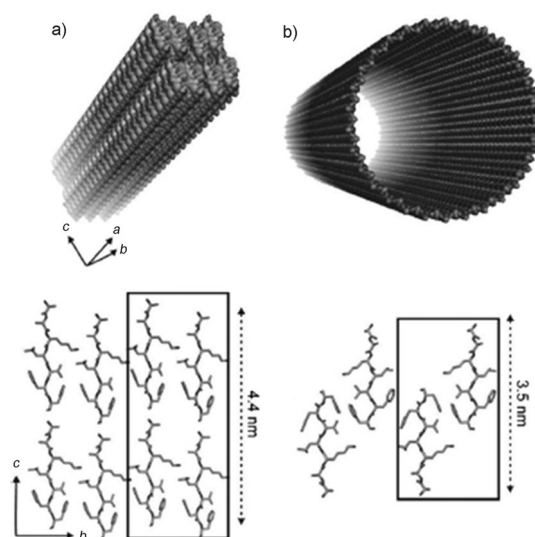


Abbildung 12. Modelle für die Anordnung von AAKLVFF in a) Fibrillen und b) Nanoröhren.^[93]

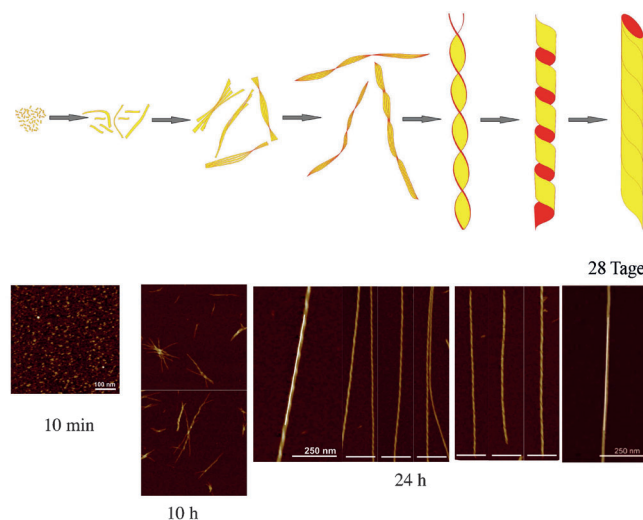


Abbildung 13. Oben: Selbstorganisation von β A β AKLVFF; unten: AFM-Höhenaufnahmen von Strukturen, die während der Selbstorganisation entstehen (nach Lit. [94]).

drillten Bändern zu helikalen Bändern beobachtet,^[96] nicht aber das Schließen zu Nanoröhren. Das Amyloidpeptid Ac-KFAAK-Am kann als Templat für die Herstellung von Titanoxid- und Siliciumoxid-Nanoröhren fungieren,^[97] auch wenn nicht klar ist, ob sich das Peptid selbst zu PNTs organisiert.

Serpell et al. konnten kürzlich zeigen, dass ein Peptid aus den Resten 37–44 von α -Synuclein (NH₂-VLYVGSKT-COOH) über intermediäre helikale Bandstrukturen Nanoröhren bildet.^[98] Das Ordnen der Peptide wurde durch Faser-Röntgenbeugungsanalyse im Detail untersucht. Die vorgeschlagene Modellstruktur wird in Abbildung 14 dargestellt.

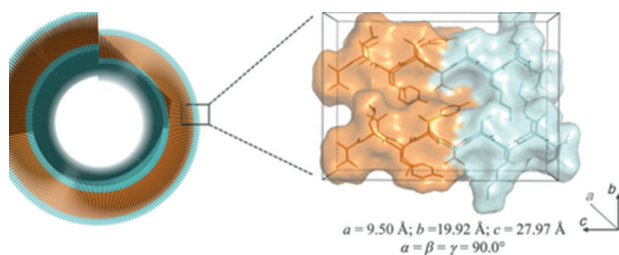


Abbildung 14. Doppelschichtstruktur in der Wand von VLYVGSKT-Peptid-Nanoröhren.^[98]

5. Peptid-Nanoröhren auf Dipeptidbasis, insbesondere Diphenylalanin-PNTs

Als erstem fiel Görbitz an Röntgenkristallstrukturen auf, dass hydrophobe Dipeptide, z. B. FF, Kanalstrukturen bilden können.^[99] In den Strukturen von FF, LL, LF und FL werden ebenfalls hydrophile Kanäle beobachtet. Später stellte Görbitz fest, dass das Pulverbeugungsmuster von FF-Nanoröhren der Einkristallstruktur entspricht, ein Hinweis darauf, dass das Strukturmotiv das gleiche ist.^[100]

Die Beobachtung von Gazit und Rechès, dass sich FF in wässriger Lösung zu Nanoröhren organisiert,^[101] löste umfangreiche weitere Forschungsarbeiten an diesem Peptid aus. Gazit hatte zuvor die Bedeutung von aromatischer Stapelung, beispielsweise bei FF, für die Selbstorganisation von Amyloidfibrillen illustriert.^[102] Das Peptid $\text{NH}_2\text{-Phe-Phe-COOH}$ wurde anfangs in Hexafluor-2-propanol (HFIP) gelöst und anschließend in wässriger Lösung verdünnt. Es wurden Nanoröhren mit einem Durchmesser von 100–150 nm beobachtet.^[101] Diese wurden als Gerüst für die reduktive Abscheidung von Silber in den Hohlräumen der Nanoröhre verwendet, um Silber-Nanodrähte herzustellen. D-Phe-D-Phe bildet ebenfalls Nanoröhren, ist aber im Unterschied zu L-Phe-L-Phe proteolysebeständig. Dieses Peptid bildet auch in Wasser Nanoröhren, die als Templat für die Abscheidung von Pt-Nanopartikeln verwendet wurden.^[103] Die Entstehung von Nanoröhren ist empfindlich bezüglich der Lösungsmittelbedingungen, und bei bestimmten Peptidkonzentrationen und pH-Werten entstehen stattdessen Nanodrähte (Fibrillen).^[104] FF-Nanoröhren fanden auch als Gerüste für die Abscheidung von Polymeren Verwendung.^[105] MD-Simulationen lieferten Einblicke in die Entstehung ringartiger Netzwerke von FF-Molekülen in wässriger Lösung, wobei insbesondere geladene Enden benachbarter Peptide an Wasserstoffbrücken beteiligt sind und die aromatischen Seitenketten „T-förmige“ Kontakte bilden.^[106] Im Unterschied zu FF bildet FFF planare Nanostrukturen.

Die Enden von FF können modifiziert werden, um kationische Dipeptid-Nanoröhren zu erhalten. $\text{NH}_3^+\text{-FF-NH}_2\text{-HCl}$ organisiert sich bei physiologischem pH-Wert zu Nanoröhren und bei anschließendem Verdünnen zu Vesikeln.^[107] Diese können verwendet werden, um Oligonucleotide an Zellen abzugeben. Das mit Kappen versehene FF-Peptid $\text{CH}_3\text{CONH}_2\text{-FF-CONH}_2$ kann Nanoröhren bilden, während andere sperrige aromatische N-terminale Gruppen

ihre Entstehung unterdrücken.^[108] Die Beobachtung, dass das nichtgeladene, mit Kappen versehene Peptid Nanoröhren bilden kann, lässt darauf schließen, dass die Entstehung der Nanoröhren nicht von elektrostatischen Wechselwirkungen beherrscht wird.

Auch die Dipeptide AV und VA, AI und IA, VV, VL, VI und IV weisen in ihren Kristallstrukturen Poren auf (hexagonale Schraubenanordnung der Moleküle).^[109] Die (in den Kristallstrukturen beobachtete) Größe der Kanäle variiert abhängig von der Aminosäure-Seitenkette von 3.3 bis 5.2 Å.^[109b] Die hohe Mikroporosität von AV und VA in diesen Materialien wurde durch Messung der Adsorptionsisothermen charakterisiert und verspricht Anwendungen wie die selektive Sorption/Freisetzung.^[109a] Auch Dipeptide, die β -Alanin enthalten [β -Ala-Xa mit Xa = V, I oder F] bilden kristalline Nanoröhren, die als Templat für die Abscheidung von Gold-Nanopartikeln verwendet werden können.^[110]

FF-Nanoröhren sind robust und in siedendem Wasser,^[111] in organischen Lösungsmitteln wie Ethanol und Aceton^[111] sowie unter sauren/alkalischen Bedingungen stabil. Bei hohen Temperaturen können sie dagegen thermochemisch mit einer AFM-Spitze eingeebnet werden.^[112] FF-Nanoröhren können durch Tintenstrahldrucken strukturiert werden,^[113] und auch Elektrosplennen von FF-Nanoröhren aus HFIP ist beschrieben worden.^[114] FF-Nanoröhren können in einem Magnetfeld^[115] durch Abscheiden magnetischer Nanopartikel (Ferrofluid) auf die Röhren oder in einem starken Magnetfeld^[116] sogar ohne Dotierstoffe ausgerichtet werden. Das Peptid $\text{NH}_2\text{-Phe-}\Delta\text{Phe-COOH}$ (wobei ΔPhe den nichtcoordinierten und achiralen Rest α,β -Dehydrophenylalanin bezeichnet) bildet ebenfalls Nanoröhren.^[117]

Dampfabscheidung (bei über 240 °C) von FF liefert Nanoröhren aus *cyclo*-FF.^[118] Durch Steuern der Abscheidungsbedingungen (Auftragen aus einem flüchtigen Lösungsmittel wie Hexafluor-2-propanol) können Felder aus senkrechten Nanoröhren hergestellt werden (Abbildung 15).^[115,118a] Die Nanoröhren sind mikrometerlang mit Durchmessern von 50–300 nm. Die Nanoröhrenfelder können unter anderem als Elektroden mit großer Oberfläche oder als Ultrakondensatoren fungieren.^[118a] Tatsächlich zeigen *cyclo*-FF-Nanodrähte Halbleiter- und Photolumines-

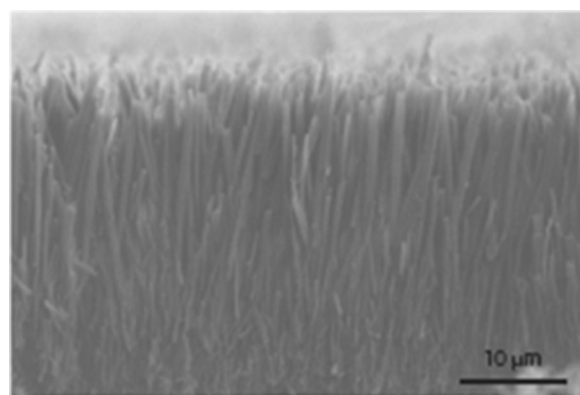


Abbildung 15. Seitenansicht von senkrecht ausgerichteten *cyclo*-FF-Nanoröhren, die einen „Nanowald“ bilden.^[118a]

zenzeigenschaften.^[118b] „Nanowald“-Oberflächen aus senkrechten Nanoröhren wurden zur Herstellung stark hydrophober Oberflächen genutzt.^[118a] Es wurde ein Mechanismus der Selbstorganisation zu Nanoröhren vorgeschlagen, nach dem zuerst ein amorpher Film gebildet wird, gefolgt von Nukleation von Peptid-Nanofasern aus *cyclo*-FF, gebildet bei ausreichend hoher Temperatur.^[118d] Unter sorgfältigem Lösungsmittelgießen können auch Sphärolite gebildet werden.^[119] Aus der Analyse von Größenquantisierungseffekten wurde ein Modell für die Entstehung mikrokristalliner Bereiche in FF-Nanoröhren vorgeschlagen.^[120] Diese Bereiche verhalten sich hinsichtlich der optischen Absorption und Photolumineszenzemission als Quantenpunkte.

Es gibt viele interessante Anwendungen von FF-Nanoröhren. Beispielsweise können sie zur Temperaturüberwachung bei 0–70 °C mit einer Genauigkeit von 1 °C verwendet werden, indem die temperaturabhängige Photolumineszenzlebensdauer beobachtet wird, die auch zum Nachweis schneller lokaler Temperaturveränderungen genutzt werden kann.^[121] Ebenfalls beschrieben wurde die lichtinduzierte Ferroelektrizität von FF-Nanoröhren/Mikroröhren, die durch spontane Polarisierung (Dipole als Resultat von Wasserstoffbrücken parallel zu den Röhrenwänden) und Umschalten unter einem angelegten elektrischen Feld entsteht.^[122] Auf Graphitelektroden abgeschiedene FF-PNTs können die elektrochemische Leistungsfähigkeit verbessern, und die enzymatische Produktion von Wasserstoffperoxid wurde erhöht.^[123] PNTs können auch auf Kohlenstoffelektroden abgeschieden werden, um Superkondensatoren herzustellen, deren Kapazitätzunahme mit der durch die hydrophilen Kanäle der Nanoröhren vergrößerten funktionellen Fläche verbunden ist.^[124]

Diphenylalanine wurden verwendet, um durch Einbau von Photosensibilisatoren und/oder Lanthanoidionen photolumineszierende PNTs herzustellen.^[125] Kürzlich wurden fluoreszierende Nanoröhren aus FF mit aggregationsinduzierter Emission durch 9,10-Bis[4-(3-sulfonatopropoxyl)styryl]anthracen (BSPSA) hergestellt.^[126] Ferner wurde für FF-Nanoröhren piezoelektrische Aktivität beschrieben, wobei die Verformung über einen breiten Spannungsbereich linear von der angelegten Spannung abhängt.^[127] Für FF-Nanoröhren wurden nichtlineare optische Effekte beschrieben, einschließlich der Erzeugung einer zweiten Harmonischen und Frequenzumwandlung vom NIR- in grünes und blaues Licht.^[128] Auch Wellenleitung wurde untersucht, d.h. die Weiterleitung von rotem Licht im Kern der Nanoröhren.^[128]

Porphyrin-dotierte FF-PNTs wurden als biomimetische Photosynthesematerialien vorgeschlagen.^[129] Die FF-Nanoröhren wurden während der Selbstorganisation mit Tetra(*p*-hydroxyphenyl)porphyrin überzogen (gleichzeitiges Auflösen). Zusätzlich wurden Platin-Nanopartikel auf den Nanoröhren abgeschieden, um als Elektronenseparatoren und -transporter zu wirken. Es wurde eine von sichtbarem Licht getriebene Regeneration des Koenzyms Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Dehydrogenase (NADH) beobachtet.^[129]

6. Nanoröhren aus N-terminal modifizierten Peptiden

Obwohl Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)-FF allein anscheinend zu Fibrillen aggregiert^[108] (andere Veröffentlichungen schlagen zwar vor, dass es Röhren bildet,^[130] die gezeigten mikroskopischen Aufnahmen ähneln aber eher einer fibrillären Struktur), wurde dieses Peptid als Templat für die Abscheidung von FePO₄ zur Bildung von Nanoröhren verwendet (über Kalzinieren zum Entfernen des organischen Kerns).^[131] Karbonisieren des inneren Kerns führt zu kohlenstoffbeschichteten FePO₄-Nanoröhren mit einer möglichen Eignung als Kathodenmaterial für wiederaufladbare Li-Ionen-Batterien. Fmoc-L₃-OH bildet Nanoröhren über die enzymatische Hydrolyse von Fmoc-L₃-OME (d.h. des Methylesters).^[132] Es wurde vorgeschlagen, dass die Nanoröhren durch π - π -Stapelwechselwirkungen stabilisiert werden. Die Nanoröhren sind elektrisch leitfähig und könnten sich zur elektrisch angeregten Zelldifferenzierung eignen.

In Röntgenkristallstrukturen der *tert*-Butoxycarbonyl-(Boc)-Tripeptide Boc-YVY-OME und Boc-YIY-OME wurden röhrenartige Kanäle beobachtet.^[133] Später wurde die wichtige Rolle der beiden endständigen Tyrosinreste bei der Entstehung der Nanoröhren verdeutlicht – bei einer Reihe von Boc-Tripeptiden, bei denen die Tyrosinreste durch Phenylalanin, Leucin oder Isoleucin ersetzt waren, wurden keine Nanoröhren beobachtet.^[134] Boc-Phe-Phe kann sphärische oder röhrenförmige Nanostrukturen bilden.^[108,135] Nanomechanische Messungen mit einer AFM-Spitze ergaben einen Elastizitätsmodul von über 100 GPa für die sphärischen Strukturen, ein Wert, der höher als für andere organische Materialien und ähnlich dem von Stahl ist.^[135]

Das Camptothecinpeptid-Derivat CPT-G-Succ-FFYGE-ss-EEE (CPT bedeutet Camptothecin, das ein Tumortheraeutikum ist, Succ bedeutet Succinat und ss eine Disulfideinheit) bildet nach Zugabe von Glutathion, das die Disulfidbindung reduziert, ein Hydrogel, das Nanoröhren enthält.^[136] Zwei oder vier CPT-Moleküle wurden an das aggregierende Peptid GNNQQNY aus dem Sup35-Hefepriion gebunden, mit zwei zusätzlichen geladenen Resten am C-Terminus (entweder K₂ oder E₂).^[137] Selbstorganisation zu Nanoröhren wurde in kationischen Gemischen dieser beiden Konjugate in Acetonitril/Wasser-Gemischen beobachtet (die einzelnen geladenen Peptide bildeten fibrilläre Strukturen).^[137] Konjugate mit vier CPT-Einheiten, die über bioabbaubare Disulfylbutyrat-Linker an eine aus dem tau-Protein abgeleitete Sequenz gebunden waren, organisierten sich zu Nanoröhren.^[138] Diese Konjugate können verwendet werden, um durch Reduktion des Linkers in Gegenwart von Glutathion, das ein krebisrelevantes Reduktionsmittel ist, CPT abzugeben.

7. Nanoröhren aus Coiled-Coil-Peptiden

Es gibt nur wenige Berichte über die Selbstorganisation von Coiled-Coil-Peptiden zu größeren Nanoröhren. Coiled-Coil-Peptide bilden im Allgemeinen keine Nanoröhren, sondern isolierte Bündel oder, bei entsprechendem Design,

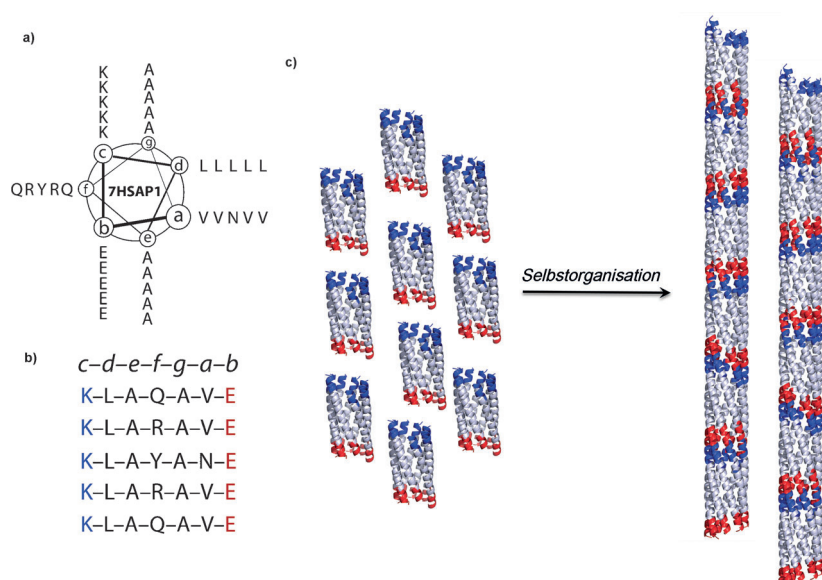


Abbildung 16. a) Helixrad- und b) lineare Darstellung der Sequenz des Sieben-Helixbündel-Peptids 7HSAP1. c) Vorgeschlagenes Modell für die Selbstorganisation von Federringstrukturen zu Nanoröhren. Blaue und rote Oberflächen stellen die positiv geladenen (N-terminalen) Heptaden bzw. die negativ geladenen (C-terminalen) Heptaden an den Grenzflächen zwischen den Sieben-Helixbündel-Untereinheiten dar. Aus Lit. [140].

Fibrillen. Sekundärstrukturen und Bündelbildung von Coiled-Coil-Peptiden werden bereits in anderen Übersichtsartikeln ausführlich behandelt.^[139] Fass-Strukturen aus α -Helices, die als eine Art von (kurzer) Nanoröhre gelten können, werden ebenfalls an anderer Stelle besprochen.^[139b]

Coiled-Coil-Peptide können so konzipiert werden, dass sie Nanoröhren bilden. So wurde kürzlich die Aggregation eines Sieben-Helixbündels eines Coiled-Coil-Peptids zu Nanoröhren über einen „Federring“-Aggregationsmechanismus beschrieben. Die Selbstorganisation wurde hauptsächlich durch elektrostatische Wechselwirkungen zwischen strukturell komplementären Bündelkanten mit E- und K-Resten getrieben (Abbildung 16).^[140]

8. Protein-Nanoröhren

Proteine mit einer β -Helixstruktur, wie die Gramicidin-Familie, bilden Nanoröhren mit der biologischen Funktion von Transmembrankanälen;^[141] derartige nativ gefaltete Strukturen werden in diesem Aufsatz allerdings nicht behandelt. Für die Bildung von Nanoröhren mit biologisch inspirierten β -Helixmotiven (die veröffentlichten Proteinstrukturen entnommen sind) wurden MD-Simulationen durchgeführt.^[142] Dabei wurde ein System mit hoher Nanoröhrenstabilität gefunden.

Ballister et al. nutzten den Umstand, dass das kleine Protein Hcp1 mit 17 kDa eine homohexamere ringförmige Quartärstruktur annimmt, um durch Cysteinmutationen, die Disulfidbrücken zwischen den Ringen bilden können, Nanoröhren zu generieren.^[143] Die Nanoröhren enthielten bis zu 25 Untereinheiten; zudem konnten die Röhrenenden und/oder das Röhreninnere unabhängig funktionalisiert werden,

um Abdecken oder Verschließen der Nanoröhren zu ermöglichen. Dieses Konzept wurde auch verwendet, um Nanoröhren aus dem *trp*-RNA-bindenden Attenuationsprotein (TRAP) zu generieren, das als native Struktur einen 11-mer-Ring bildet.^[144] Mutationen von Asparaginsäure zu Histidin wurden eingesetzt, um die Biomineralisierung durch Metallionen-Koordination an Histidin im zentralen Hohlraum der Nanoröhren zu ermöglichen. Ein tetrameres Coiled-Coil-Protein auf der Grundlage von Cytochrom C wurde genetisch modifiziert, um Histidin-Zn²⁺-Bindungsstellen einzubauen, die zu Dimerisierung führten.^[145] Die Dimere können in wässriger Lösung über paarweise Wechselwirkungen unter Beteiligung von Zinkionen zu einer helikalen Kette aggregieren; diese Vorgang baut die Wände von Nanoröhrenstrukturen auf. Auch zweidimensionale Nanoblätter und dreidimensionale Kristallstrukturen wurden beobachtet (bei niedrigerer Zn²⁺-Konzentration).

Denaturierte Proteine bilden meist Amyloidfibrillen, unter sorgfältig gesteuerten Bedingungen kann aber auch die Entstehung

von Nanoröhren beobachtet werden. So wurde die Bildung von PNTs aus Lysozym unter Hydrolysebedingungen bei pH 2 und 90 °C beschrieben.^[146] Nanoröhren mit alternierenden Schichten aus Gold-Nanopartikeln und entgegengesetzt geladenem menschlichem Serumalbumin mit Poly(L-arginin) wurden durch Layer-by-Layer-Abscheidung auf eine ionenspurgeätzte Polycarbonatmembran mit 400 nm Porendurchmesser hergestellt. Entfernen des Membranträgers lieferte mit Gold-Nanopartikeln funktionalisierte Protein-Nanoröhren mit einem Außendurchmesser von 426 nm in einer „Nanowald“-Anordnung.^[147]

9. Zusammenfassung und Diskussion

Aktuell umfassen die Hauptklassen von Peptid-Nanoröhrenstrukturen entweder gestapelte cyclische Peptide oder nichtcyclische Peptide/Lipopeptide, die zu Doppelschichtstrukturen angeordnet sind, wobei die Peptide senkrecht zur Röhrenwand und der Nanoröhrenachse ausgerichtet und die β -Faltblätter um die Nanoröhrenachse gewunden sind. Andere Architekturen, z.B. Federring-Coiled-Coil-Nanoröhren,^[140] werden eher selten beobachtet. Native ringförmige Proteine, die zum Bilden von Nanoröhren modifiziert werden können, sind ebenfalls vielversprechend für das Design fortgeschrittener Nanoröhren. Einige Konfigurationen, beispielsweise parallel zu den Wänden der Nanoröhren ausgerichtete Peptide, wurden nach unserem Wissen noch nicht beschrieben. Die genauen „Bauregeln“ für die Bildung von PNTs sind noch nicht klar formuliert worden, anders als bei Peptidfibrillen, in deren Fall mehrere Modelle für die Fibrillenbildung zur Verfügung stehen.^[148]

Wie in oben angemerkt, wurden die vermutlich eingehendsten Modellrechnungen für PNTs am cyclischen Peptid Lanreotid durchgeführt,^[29d,g] wobei die Autoren versucht haben, die Krümmung zu berücksichtigen, die einen bestimmten Nanoröhrenradius selektiert. Theorien zur Krümmung von Schichtstrukturen zu helikalen Bändern^[149] und insbesondere geschlossenen Röhren^[149d] können von Nutzen sein, wenn relevante elastische Konstanten experimentell gemessen werden können. Anders als im Fall von Lipiden sind solche Messungen aber nach unserem Wissen noch nicht durchgeführt worden. Tatsächlich besteht Bedarf an Theorien oder Computermodellen, die für Nanoröhren bildende Peptide spezifisch sind (unter Berücksichtigung der wichtigen Rolle von Wasserstoffbrücken und der Packung von Seitenketten, die bei Lipiden keine Rolle spielen). Weitere Bereiche für zukünftige (experimentelle und theoretische) Forschung sind die Dynamik und die Gleichgewichte, die mit der Selbstorganisation von Nanoröhren verbunden sind.

Nanoröhren sind eindimensionale Aggregate, die faszinierende mechanische Eigenschaften aufweisen können – ein Beispiel dafür ist FF.^[135] Dieses sehr einfache Dipeptid bildet Nanoröhren mit vielfältigen und sehr interessanten potenziellen Anwendungen in der Optoelektronik. In mancher Hinsicht ist dieses Molekül das „Kohlenstoffnanoröhren“-Analogon unter den PNTs. Ein besseres Verständnis der Elektronentransporteigenschaften von PNTs und der Größenquantisierungseffekte wird zu einer besseren Grundlage für den Entwurf von Materialien mit verbesserten elektronischen und/oder optischen Eigenschaften führen. Andere, „biomimetische“ PNTs haben über faszinierende Anwendungsmöglichkeiten in der Biomedizin, wo sie eine Fracht für die zielgerichtete Abgabe verkapseln können (über Funktionalisierung der Nanoröhrenoberfläche) oder antimikrobielle Wirkstoffe freisetzen oder selbst als solche wirken können. Sie können auch für die Herstellung poröser Materialien durch Biomineralisierung oder templatfixiert in Polymerfilmen von Nutzen sein. Es wurde gezeigt, dass stäbchenförmige „Filomicellen“ wegen längeren Aufenthalts im Kreislauf über eine bessere Abgabekapazität als sphärische Micellen verfügen,^[150] und es wird eine interessante Aufgabe sein, die Bedeutung der selbstorganisierten Peptidarchitektur für die biologische Aktivität zu untersuchen.

Die Einführung von bioresponsiven Elementen (beispielsweise von Enzymsubstraten) in Nanoröhren ist vielversprechend für die Entwicklung funktioneller und remodellierbarer Peptidaggregate. Kovalentes Fixieren von PNT-Strukturen durch Vernetzung bietet die Möglichkeit, die strukturellen und funktionellen Eigenschaften der Aggregate einzustellen, was vermutlich neue Perspektiven für die Nanomaterialwissenschaften eröffnen wird. Auch die Verwendung von Peptid-Nanoröhren als Strukturierungsmittel (beispielsweise von angebundenen Polymeren) sollte weiter untersucht werden. Ein weiteres Gebiet mit der Möglichkeit für zahlreiche neue Entdeckungen ist zu guter Letzt die Untersuchung des Einflusses der „Nanoeinschränkung“ im einstellbaren und biokompatiblen Innenraum von Nanoröhren, beispielsweise auf die strukturellen und dynamischen Eigenschaften von Proteinen und anderen verkapselten Molekülen.

Diese Arbeit wurde vom EPSRC (EP/G067538/1) gefördert. Ich bedanke mich für die Förderung durch einen Royal Society-Wolfson Research Merit Award für Arbeiten über die Selbstorganisation von Peptiden, und ich danke den Mitgliedern der Arbeitsgruppe sowie Kollegen, die zusammen mit uns an PNTs gearbeitet haben.

Eingegangen am 18. November 2013

Online veröffentlicht am 11. Juni 2014

Übersetzt von Dr. Thomas Steiner, Neu-Ulm

- [1] I. W. Hamley, *Introduction to Soft Matter*, Überarb. Aufl., Wiley, Chichester, **2007**.
- [2] a) X. Gao, H. Matsui, *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 2037; b) S. Scanlon, A. Aggeli, *Nano Today* **2008**, *3*, 22; c) C. Valéry, F. Artzner, M. Paternostre, *Soft Matter* **2011**, *7*, 9583.
- [3] a) S. G. Zhang, *Nat. Biotechnol.* **2003**, *21*, 1171; b) M. A. Balbo Block, S. Hecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6986.
- [4] a) R. Garcia-Fandiño, M. Amorín, J. R. Granja, *Synthesis of Supramolecular Nanotubes. Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, Wiley, Chichester, **2013**; b) *Peptide Materials: from Nanostructures to Applications* (Hrsg.: C. Alemán, A. Bianco, M. Venanzi), Wiley, Chichester, **2013**.
- [5] a) J. D. Hartgerink, T. D. Clark, M. R. Ghadiri, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1367; b) R. Chapman, M. Danial, M. L. Koh, K. A. Jolliffe, S. Perrier, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6023.
- [6] D. T. Bong, T. D. Clark, J. R. Granja, M. R. Ghadiri, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1016; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 988.
- [7] T. Shimizu, M. Masuda, H. Minamikawa, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1401.
- [8] a) siehe Lit. [3a]; b) X. Zhao, P. Fang, J. R. Lu, *Prog. Nat. Sci.* **2008**, *18*, 653; c) X. Zhao, S. Zhang, *Trends Biotechnol.* **2004**, *22*, 470; d) X. B. Zhao, F. Pan, H. Xu, M. Yaseen, H. H. Shan, C. A. E. Hauser, S. G. Zhang, J. R. Lu, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3480; e) I. W. Hamley, *Soft Matter* **2011**, *7*, 4122.
- [9] A. Handelman, P. Beker, N. Amdursky, G. Rosenman, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 6391.
- [10] M. R. Ghadiri, J. R. Granja, R. A. Milligan, D. E. McRee, N. Khazanovich, *Nature* **1993**, *366*, 324.
- [11] S. Fernandez-Lopez, H. S. Kim, E. C. Choi, M. Delgado, J. R. Granja, A. Khasanov, K. Kraehenbuehl, G. Long, D. A. Weinberger, K. M. Wilcoxen, M. R. Ghadiri, *Nature* **2001**, *412*, 452.
- [12] M. R. Ghadiri, J. R. Granja, L. K. Buehler, *Nature* **1994**, *369*, 301.
- [13] J. R. Granja, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10785.
- [14] N. Ashkenasy, W. S. Horne, M. R. Ghadiri, *Small* **2006**, *2*, 99.
- [15] K. Rosenthal-Aizman, G. Svensson, A. Undén, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3372.
- [16] N. Byrne, D. Menzies, N. Goujon, M. Forsyth, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7729.
- [17] D. Seebach, E. Dubost, R. I. Mathad, B. Jaun, M. Limbach, M. Lowenack, O. Flogel, J. Gardiner, S. Capone, A. K. Beck, H. Widmer, D. Langenegger, D. Monna, D. Hoyer, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 1736.
- [18] B. Jagannadh, M. S. Reddy, C. L. Rao, A. Prabhakar, B. Jagadeesh, S. Chandrasekhar, *Chem. Commun.* **2006**, 4847.
- [19] F. Fujimura, T. Hirata, T. Morita, S. Kimura, Y. Horikawa, J. Sugiyama, *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 2394.
- [20] F. Fujimura, Y. Horikawa, T. Morita, J. Sugiyama, S. Kimura, *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 611.
- [21] T. Hirata, F. Fujimura, Y. Horikawa, J. Sugiyama, T. Morita, S. Kimura, *Biopolymers* **2007**, *88*, 150.
- [22] M. Amorín, L. Castedo, J. R. Granja, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2844.

- [23] M. Amorín, L. Castedo, J. R. Granja, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6543.
- [24] R. García-Fandiño, M. Amorín, L. Castedo, J. R. Granja, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3280.
- [25] R. J. Brea, M. Amorin, L. Castedo, J. R. Granja, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5856; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5710.
- [26] R. J. Brea, M. E. Vazquez, M. Mosquera, L. Castedo, J. R. Granja, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1653.
- [27] R. J. Brea, L. Castedo, J. R. Granja, *Chem. Commun.* **2007**, 3267.
- [28] J. H. van Maarseveen, W. S. Horne, M. R. Ghadiri, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4503.
- [29] a) C. Valéry, M. Paternostre, B. Robert, T. Gulik-Krzywicki, T. Narayanan, J. C. Dedieu, G. Keller, M. L. Torres, R. Cherif-Cheikh, P. Calvo, F. Artzner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 10258; b) C. Valéry, F. Artzner, B. Robert, T. Gulick, G. Keller, C. Grabielle-Madellmont, M. L. Torres, R. Cherif-Cheik, M. Paternostre, *Biophys. J.* **2004**, *86*, 2484; c) C. Tarabout, S. Roux, F. Gobeaux, N. Fay, E. Pouget, C. Meriadec, M. Ligeti, D. Thomas, M. Ijsselstijn, F. Besselièvre, D. A. Buisson, J. M. Verbavatz, M. Petitjean, C. Valery, L. Perrin, B. Rousseau, F. Artzner, M. Paternostre, J. C. Cintrat, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 7679; d) E. Pouget, N. Fay, E. Dujardin, N. Jamin, P. Berthault, L. Perrin, A. Pandit, T. Rose, C. Valery, D. Thomas, M. Paternostre, F. Artzner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4230; e) E. Pouget, E. Dujardin, A. Cavalier, A. Moreac, C. Valery, V. Marchi-Artzner, T. Weiss, A. Renault, M. Paternostre, F. Artzner, *Nat. Mater.* **2007**, *6*, 434; f) F. Gobeaux, N. Fay, C. Tarabout, C. Meriadec, F. Meneau, M. Ligeti, D. A. Buisson, J. C. Cintrat, M. H. N. Khac, L. Perrin, C. Valery, F. Artzner, M. Paternostre, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 723; g) F. Gobeaux, N. Fay, C. Tarabout, F. Meneau, C. Meriadec, C. Delvaux, J. C. Cintrat, C. Valery, F. Artzner, M. Paternostre, *Langmuir* **2013**, *29*, 2739.
- [30] a) J. Couet, J. D. Jeyaparakash, S. Samuel, A. Kopyshv, S. Santer, M. Biesalski, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3361; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3297; b) J. Couet, M. Biesalski, *Macromolecules* **2006**, *39*, 7258.
- [31] M. G. J. ten Cate, H. Rettig, K. Bernhardt, H. Börner, *Macromolecules* **2005**, *38*, 10643.
- [32] M. G. J. ten Cate, N. Severin, H. G. Börner, *Macromolecules* **2006**, *39*, 7831.
- [33] C. K. Poon, R. Chapman, K. A. Jolliffe, S. Perrier, *Polym. Chem.* **2012**, *3*, 1820.
- [34] R. Chapman, M. L. Koh, G. G. Warr, K. A. Jolliffe, S. Perrier, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2581.
- [35] R. Chapman, P. J. M. Bouten, R. Hoogenboom, K. A. Jolliffe, S. Perrier, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6522.
- [36] R. Chapman, G. G. Warr, S. Perrier, K. A. Jolliffe, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1955.
- [37] R. Chapman, K. A. Jolliffe, S. Perrier, *Adv. Mater.* **2013**, *25*, 1170.
- [38] T. Xu, N. N. Zhao, F. Ren, R. Hourani, M. T. Lee, J. Y. Shu, S. Mao, B. A. Helms, *ACS Nano* **2011**, *5*, 1376.
- [39] R. Hourani, C. Zhang, R. van der Weegen, L. Ruiz, C. Y. Li, S. Ketten, B. A. Helms, T. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15296.
- [40] Siehe Lit. [42].
- [41] S. Vauthey, S. Santoso, H. Gong, N. Watson, S. Zhang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 5355.
- [42] G. von Maltzahn, S. Vauthey, S. Santoso, S. Zhang, *Langmuir* **2003**, *19*, 4332.
- [43] M. F. Perutz, J. T. Finch, J. Berriman, A. Lesk, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 5591.
- [44] S. Santoso, W. Hwang, H. Hartman, S. Zhang, *Nano Lett.* **2002**, *2*, 687.
- [45] D. J. Adams, K. Holtzmann, C. Schneider, M. F. Butler, *Langmuir* **2007**, *23*, 12729.
- [46] S. Bucak, Ç. Cenker, I. Nasir, U. Olsson, M. Zackrisson, *Langmuir* **2009**, *25*, 4262.
- [47] Ç. Cenker, S. Bucak, U. Olsson, *Soft Matter* **2011**, *7*, 4868.
- [48] V. Castelletto, D. R. Nutt, I. W. Hamley, S. Bucak, C. Cenker, U. Olsson, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6270.
- [49] D. A. Middleton, J. Madine, V. Castelletto, I. W. Hamley, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10537.
- [50] a) H. Xu, J. Wang, S. Y. Han, J. Q. Wang, D. Y. Yu, H. Y. Zhang, D. H. Xia, X. B. Zhao, T. A. Waigh, J. R. Lu, *Langmuir* **2009**, *25*, 4115; b) C. X. Chen, F. Pan, S. Z. Zhang, J. Hu, M. W. Cao, J. Wang, H. Xu, X. B. Zhao, J. R. Lu, *Biomacromolecules* **2010**, *11*, 402.
- [51] I. W. Hamley, A. Dehsorkhi, V. Castelletto, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1850.
- [52] A. Dehsorkhi, V. Castelletto, I. W. Hamley, J. Seitsonen, J. Ruokolainen, *Langmuir* **2013**, *29*, 14246.
- [53] C. Boettcher, B. Schade, J. H. Fuhrhop, *Langmuir* **2001**, *17*, 873.
- [54] J. H. Fuhrhop, D. Spiroski, C. Boettcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1600.
- [55] H. Shao, M. Gao, S. H. Kim, C. P. Jaroniec, J. R. Parquette, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12882.
- [56] S. Y. Tu, S. H. Kim, J. Joseph, D. A. Modarelli, J. R. Parquette, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19125.
- [57] T. Shimizu, M. Kogiso, M. Masuda, *Nature* **1996**, *383*, 487.
- [58] H. Matsui, B. Gologan, *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 3383.
- [59] M. Kogiso, M. Masuda, T. Shimizu, *Supramol. Chem.* **1998**, *9*, 183.
- [60] L. Yu, I. A. Banerjee, H. Matsui, *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 739.
- [61] I. A. Banerjee, L. T. Yu, H. Matsui, *Nano Lett.* **2003**, *3*, 283.
- [62] R. Djalali, Y. Chen, H. Matsui, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13660.
- [63] I. A. Banerjee, L. T. Yu, H. Matsui, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 14678.
- [64] I. A. Banerjee, L. T. Yu, R. I. MacCuspie, H. Matsui, *Nano Lett.* **2004**, *4*, 2437.
- [65] N. Nuraje, I. A. Banerjee, R. I. MacCuspie, L. T. Yu, H. Matsui, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8088.
- [66] L. Yu, I. A. Banerjee, X. Gao, N. Nuraje, H. Matsui, *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 1484.
- [67] Y. Zhou, M. Kogiso, M. Asakawa, S. Dong, R. Kiyama, T. Shimizu, *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 1742.
- [68] M. Kogiso, Y. Zhou, T. Shimizu, *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 242.
- [69] L. Ziserman, H. Y. Lee, S. R. Raghavan, A. Mor, D. Danino, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2511.
- [70] Y. Liu, T. Tang, M. Liu, Y. Huan, G. He, Z. Li, *Adv. Mater.* **2013**, *25*, 5875.
- [71] Y. Liu, T. Wang, Z. Li, M. Liu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4767.
- [72] T. Y. Wang, J. A. Jiang, Y. Liu, Z. B. Li, M. H. Liu, *Langmuir* **2010**, *26*, 18694.
- [73] S. Matsumura, S. Uemura, H. Mihara, *Mol. Biosyst.* **2005**, *1*, 146.
- [74] R. Ni, W. S. Childers, K. I. Hardcastle, A. K. Mehta, D. G. Lynn, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6635.
- [75] a) I. W. Hamley, A. Dehsorkhi, V. Castelletto, S. Furzeland, D. Atkins, J. Seitsonen, J. Ruokolainen, *Soft Matter* **2013**, *9*, 9290; b) A. Dehsorkhi, I. W. Hamley, J. Seitsonen, J. Ruokolainen, *Langmuir* **2013**, *29*, 6665.
- [76] T. Kanzaki, Y. Horikawa, A. Makino, J. Sugiyama, S. Kimura, *Macromol. Biosci.* **2008**, *8*, 1026.
- [77] M. Ueda, A. Makino, T. Imai, J. Sugiyama, S. Kimura, *J. Pept. Sci.* **2010**, *17*, 94.
- [78] N. Tzokova, C. M. Fernyhough, M. F. Butler, S. P. Armes, A. J. Ryan, P. D. Topham, D. J. Adams, *Langmuir* **2009**, *25*, 11082.
- [79] V. Castelletto, I. W. Hamley, *Biophys. Chem.* **2009**, *141*, 169.

- [80] N. Tzokova, C. M. Fernyhough, P. D. Topham, N. Sandon, D. J. Adams, M. F. Butler, S. P. Armes, A. J. Ryan, *Langmuir* **2009**, 25, 2479.
- [81] a) K. Lu, J. Jacob, P. Thiagarajan, V. P. Conticello, D. G. Lynn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6391; b) J. Dong, K. Lu, A. Lakdawala, A. K. Mehta, D. G. Lynn, *Amyloid* **2006**, 13, 206.
- [82] A. K. Mehta, K. Lu, W. S. Childers, S. Liang, J. Dong, J. P. Snyder, S. V. Pingali, P. Thiagarajan, D. G. Lynn, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9829.
- [83] Y. Liang, S. V. Pingali, A. S. Jogalekar, J. P. Snyder, P. Thiagarajan, D. G. Lynn, *Biochemistry* **2008**, 47, 10018.
- [84] Y. Liang, D. G. Lynn, K. M. Berland, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6306.
- [85] W. S. Childers, N. R. Anthony, A. K. Mehta, K. M. Berland, D. G. Lynn, *Langmuir* **2012**, 28, 6386.
- [86] K. Lu, L. Guo, A. K. Mehta, W. S. Childers, S. N. Dublin, S. Skanthakumar, V. P. Conticello, P. Thiagarajan, R. P. Apkarian, D. G. Lynn, *Chem. Commun.* **2007**, 2729.
- [87] W. S. Childers, A. K. Mehta, R. Ni, J. V. Taylor, D. G. Lynn, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 4198; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4104.
- [88] W. S. Childers, A. K. Mehta, K. Lu, D. G. Lynn, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10165.
- [89] a) P. Liu, R. Ni, A. K. Mehta, W. S. Childers, A. Lakdawala, S. V. Pingali, P. Thiagarajan, D. G. Lynn, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16867; b) P. Liu, R. Ni, A. K. Mehta, W. S. Childers, A. Lakdawala, S. V. Pingali, P. Thiagarajan, D. G. Lynn, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8333.
- [90] M. J. Krysmann, V. Castelletto, J. M. E. McKendrick, I. W. Hamley, C. Stain, P. J. F. Harris, S. M. King, *Langmuir* **2008**, 24, 8158.
- [91] V. Castelletto, I. W. Hamley, P. J. F. Harris, *Biophys. Chem.* **2008**, 138, 29.
- [92] a) V. Castelletto, I. W. Hamley, P. J. F. Harris, U. Olsson, N. Spencer, *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 9978; b) I. W. Hamley, D. R. Nutt, G. D. Brown, J. F. Miravet, B. Escuder, F. Rodríguez-Llansola, *J. Phys. Chem. B* **2010**, 114, 940.
- [93] J. Madine, H. A. Davies, C. Shaw, I. W. Hamley, D. A. Middleton, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2976.
- [94] J. Adamcik, V. Castelletto, I. W. Hamley, R. Mezzenga, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 5609; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5495.
- [95] R. C. Elgersma, T. Meijneke, R. de Jong, A. J. Brouwer, G. Posthuma, D. T. S. Rijkers, R. M. J. Liskamp, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 3587.
- [96] E. T. Pashuck, S. I. Stupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8819.
- [97] H. Acar, R. Garifullin, M. O. Guler, *Langmuir* **2011**, 27, 1079.
- [98] K. L. Morris, S. Zibae, L. Chen, M. Goedert, P. Sikorski, L. C. Serpell, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 2335; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2279.
- [99] C. H. Görbitz, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5153.
- [100] C. H. Görbitz, *Chem. Commun.* **2006**, 2332.
- [101] M. Reches, E. Gazit, *Science* **2003**, 300, 625.
- [102] E. Gazit, *FASEB J.* **2002**, 16, 77.
- [103] Y. J. Song, S. R. Challa, C. J. Medforth, Y. Qiu, R. K. Watt, D. Pena, J. E. Miller, F. van Swol, J. A. Shelnutt, *Chem. Commun.* **2004**, 1044.
- [104] J. Kim, T. H. Han, Y. I. Kim, J. S. Park, J. Choi, D. C. Churchill, S. O. Kim, H. Ihee, *Adv. Mater.* **2010**, 22, 583.
- [105] G. Demirel, N. Malvadkar, M. C. Demirel, *Langmuir* **2010**, 26, 1460.
- [106] P. Tamamis, L. Adler-Abramovich, M. Reches, K. Marshall, P. Sikorski, L. Serpell, E. Gazit, G. Archontis, *Biophys. J.* **2009**, 96, 5020.
- [107] X. H. Yan, Q. He, K. W. Wang, L. Duan, Y. Cui, J. B. Li, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2483; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2431.
- [108] M. Reches, E. Gazit, *Isr. J. Chem.* **2005**, 45, 363.
- [109] a) D. V. Soldatov, I. L. Moudrakovski, J. A. Ripmeester, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6468; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6308; b) C. H. Görbitz, *New J. Chem.* **2003**, 27, 1789.
- [110] S. Guha, A. Banerjee, *Adv. Funct. Mater.* **2009**, 19, 1949.
- [111] L. Adler-Abramovich, M. Reches, V. L. Sedman, S. Allen, S. J. B. Tendler, E. Gazit, *Langmuir* **2006**, 22, 1313.
- [112] V. L. Sedman, S. Allen, X. Y. Chen, C. J. Roberts, S. J. B. Tendler, *Langmuir* **2009**, 25, 7256.
- [113] L. Adler-Abramovich, E. Gazit, *J. Pept. Sci.* **2008**, 14, 217.
- [114] G. Singh, A. M. Bittner, S. Loscher, N. Malinowski, K. Kern, *Adv. Mater.* **2008**, 20, 2332.
- [115] M. Reches, E. Gazit, *Nat. Nanotechnol.* **2006**, 1, 195.
- [116] R. J. A. Hill, V. L. Sedman, S. Allen, P. M. Williams, M. Paoli, L. Adler-Abramovich, L. Eaves, S. J. B. Tendler, *Adv. Mater.* **2007**, 19, 4474.
- [117] M. Gupta, A. Bagaria, A. Mishra, P. Mathur, A. Basu, S. Ramakumar, V. S. Chauhan, *Adv. Mater.* **2007**, 19, 858.
- [118] a) L. Adler-Abramovich, D. Aronov, P. Beker, M. Yevnin, S. Stempler, L. Buzhansky, G. Rosenman, E. Gazit, *Nat. Nanotechnol.* **2009**, 4, 849; b) J. S. Lee, I. Yoon, J. Kim, H. Ihee, B. Kim, C. B. Park, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 1196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1164; c) N. Amdursky, P. Beker, I. Koren, B. Bank-Srou, E. Mishina, S. Semin, T. Rasing, Y. Rosenberg, Z. Barkay, E. Gazit, G. Rosenman, *Biomacromolecules* **2011**, 12, 1349; d) B. Bank-Srou, P. Becker, L. Krasovitsky, A. Gladkikh, Y. Rosenberg, Z. Barkay, G. Rosenman, *Polym. J.* **2013**, 45, 494.
- [119] N. Hendler, N. Sidelman, M. Reches, E. Gazit, Y. Rosenberg, S. Richter, *Adv. Mater.* **2007**, 19, 1485.
- [120] N. Amdursky, M. Molotskii, E. Gazit, G. Rosenman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15632.
- [121] Z. Gan, X. Wu, J. Zhang, X. Zhu, P. K. Chu, *Biomacromolecules* **2013**, 14, 2112.
- [122] Z. X. Gan, X. L. Wu, X. B. Zhu, J. C. Shen, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 2109; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2055.
- [123] M. Yemini, M. Reches, J. Rishpon, E. Gazit, *Nano Lett.* **2004**, 5, 183.
- [124] P. Beker, G. Rosenman, *J. Mater. Res.* **2010**, 25, 1661.
- [125] J. Ryu, S. Y. Lim, C. B. Park, *Adv. Mater.* **2009**, 21, 1577.
- [126] N. Na, X. Y. Mu, Q. L. Liu, J. Y. Wen, F. F. Wang, J. Ouyang, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10076.
- [127] A. Kholkin, N. Amdursky, I. Bdkin, E. Gazit, G. Rosenman, *ACS Nano* **2010**, 4, 610.
- [128] A. Handelman, S. Lavrov, A. Kudryavtsev, A. Khatchatourians, Y. Rosenberg, E. Mishina, G. Rosenman, *Adv. Opt. Mater.* **2013**, 1, 875.
- [129] J. H. Kim, M. Lee, J. S. Lee, C. B. Park, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 532; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 517.
- [130] a) A. Mahler, M. Reches, M. Rechter, S. Cohen, E. Gazit, *Adv. Mater.* **2006**, 18, 1365; b) N. Amdursky, E. Gazit, G. Rosenman, *Adv. Mater.* **2010**, 22, 2311.
- [131] J. Ryu, S. W. Kim, K. Kang, C. B. Park, *Adv. Mater.* **2010**, 22, 5537.
- [132] H. X. Xu, A. K. Das, M. Horie, M. S. Shaik, A. M. Smith, Y. Luo, X. F. Lu, R. Collins, S. Y. Liem, A. M. Song, P. L. A. Popelier, M. L. Turner, P. Xiao, I. A. Kinloch, R. V. Ulijn, *Nanoscale* **2010**, 2, 960.
- [133] S. Ray, D. Haldar, M. G. B. Drew, A. Banerjee, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4463.
- [134] S. Ray, M. G. B. Drew, A. K. Das, A. Banerjee, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7274.
- [135] L. Adler-Abramovich, N. Kol, I. Yanai, D. Barlam, R. Z. Shneck, E. Gazit, I. Rouso, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 10135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9939.
- [136] Z. Song, H. P. Liu, J. Shen, X. Chen, *Biomater. Sci.* **2013**, 1, 190.
- [137] Y.-A. Lin, A. G. Cheetham, Y.-C. Ou, H. Cui, unveröffentlichte Ergebnisse.

- [138] A. G. Cheetham, P. C. Zhang, Y. A. Lin, L. L. Lock, H. G. Cui, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2907.
- [139] a) B. Apostolovic, M. Danial, H. A. Klok, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3541; b) D. N. Woolfson, G. J. Bartlett, M. Bruning, A. R. Thomson, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2012**, *22*, 432; c) D. N. Woolfson, M. G. Ryadnov, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2006**, *10*, 559.
- [140] C. Xu, R. Liu, A. K. Mehta, R. C. Guerrero-Ferreira, E. R. Wright, S. Dunin-Horkawicz, K. Morris, L. C. Serpell, X. Zuo, J. S. Wall, V. P. Conticello, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15565.
- [141] D. Voet, J. G. Voet, *Biochemistry*, Wiley, New York, **1995**.
- [142] a) N. Haspel, D. Zanuy, C. Aleman, H. Wolfson, R. Nussinov, *Structure* **2006**, *14*, 1137; b) N. Haspel, D. Zanuy, J. Zheng, C. Aleman, H. Wolfson, R. Nussinov, *Biophys. J.* **2007**, *93*, 245.
- [143] E. R. Ballister, A. H. Lai, R. N. Zuckermann, Y. Cheng, J. D. Mougous, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 3733.
- [144] F. F. Miranda, K. Iwasaki, S. Akashi, K. Sumitomo, M. Kobayashi, I. Yamashita, J. R. H. Tame, J. G. Heddl, *Small* **2009**, *5*, 2077.
- [145] J. D. Brodin, X. I. Ambroggio, C. Y. Tang, K. N. Parent, T. S. Baker, F. A. Tezcan, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 375.
- [146] C. Lara, S. Handschin, R. Mezzenga, *Nanoscale* **2013**, *5*, 7197.
- [147] S. Goto, Y. Amano, M. Akiyama, C. Böttcher, T. Komatsu, *Langmuir* **2013**, *29*, 14293.
- [148] a) A. Aggeli, I. A. Nyrkova, M. Bell, R. Harding, L. Carrick, T. C. B. McLeish, A. N. Semenov, N. Boden, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 11857; b) J. Adamcik, R. Mezzenga, *Soft Matter* **2011**, *7*, 5437.
- [149] a) P. G. de Gennes, *C. R. Acad. Sci. Ser. II* **1987**, *304*, 259; b) R. Oda, I. Huc, M. Schmutz, S. J. Candau, F. C. MacKintosh, *Nature* **1999**, *399*, 566; c) J. V. Selinger, F. C. MacKintosh, J. M. Schnur, *Phys. Rev. E* **1996**, *53*, 3804; d) J. V. Selinger, M. S. Spector, J. M. Schnur, *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 7157; e) S. Armon, E. Efrati, R. Kupferman, E. Sharon, *Science* **2011**, *333*, 1726.
- [150] a) D. A. Christian, S. Cai, O. B. Garbuzenko, T. Harada, A. L. Zajac, T. Minko, D. E. Discher, *Mol. Pharm.* **2009**, *6*, 1343; b) Y. Geng, P. Dalhaimer, S. S. Cai, R. Tsai, M. Tewari, T. Minko, D. E. Discher, *Nat. Nanotechnol.* **2007**, *2*, 249.