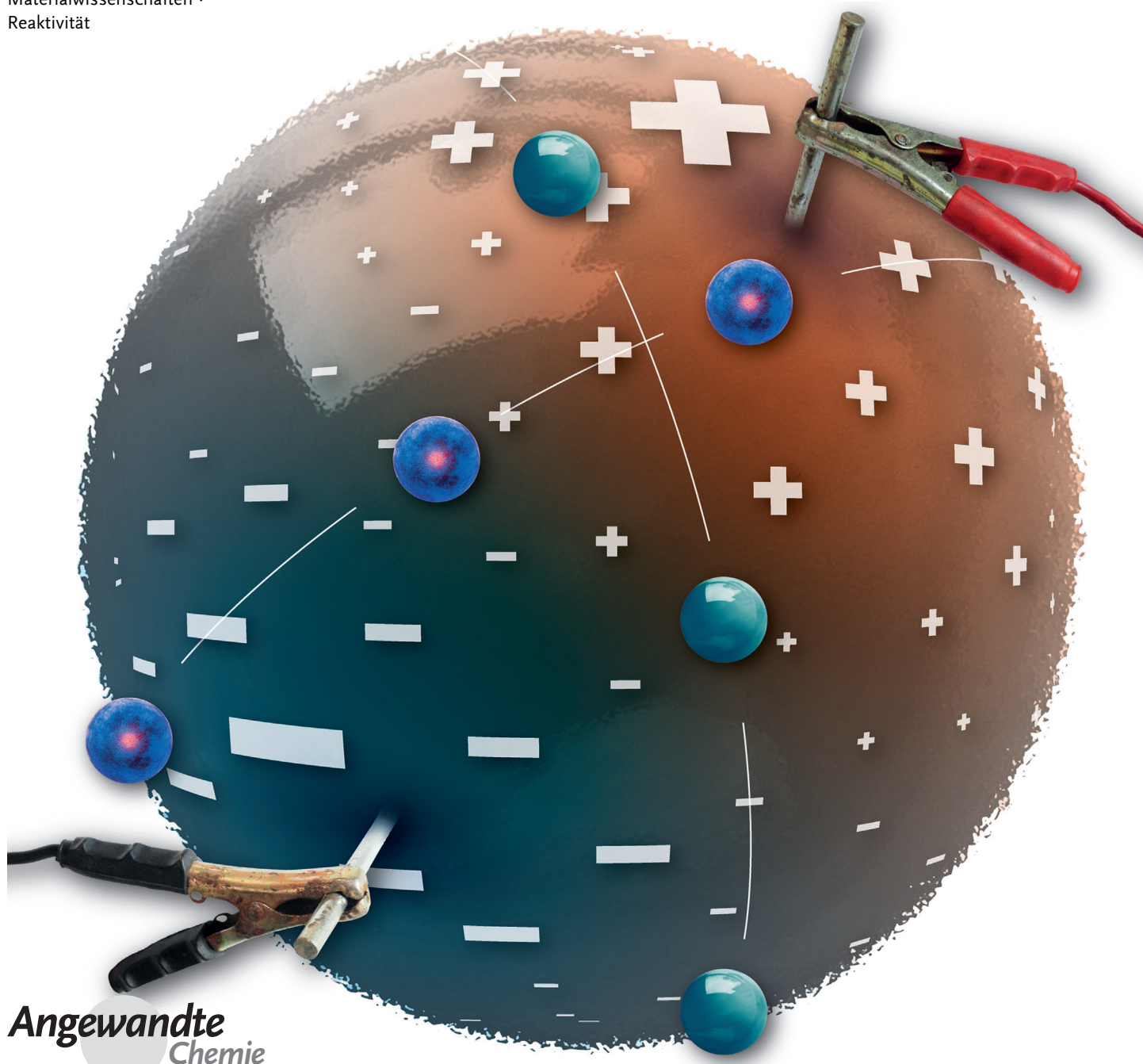


Elektrochemisch erzeugte Gradienten

*Sven O. Krabbenborg und Jurriaan Huskens**

Stichwörter:

Elektrochemie · Gradienten ·
Materialwissenschaften ·
Reaktivität



Gegenstand dieses Aufsatz ist die aktuellen Entwicklung auf dem Gebiet von elektrochemisch erzeugten Gradienten. Eine graduelle Änderung von Merkmalen, die das Charakteristikum von Gradienten ist, hat für Technologie und Biologie eine große Bedeutung, wie das „directional wetting“ bzw. die Chemotaxis zeigen. Elektrochemische Techniken bieten viele Vorteile, darunter die Erzeugung von dynamischen Lösungs- und Oberflächengradienten, die Integration von elektronischen Bauteilen und die Automatisierung. Hier werden neue Methoden vorgestellt, von rein elektrochemischen Techniken bis hin zur Kombination von Elektrochemie mit anderen Verfahren. Elektrochemisch erzeugte Gradienten werden in biologischem und technologischem Kontext eingesetzt. Beispiele sind Hochdurchsatzscreening und -galvanisierung sowie elektronische Bauelemente. Besonders vielversprechend sind Entwicklungen, die sich mit der Untersuchung und gezielten Beeinflussung von dynamischen Phänomenen befassen, etwa mit der gerichteten Bewegung von Molekülen, Tröpfchen und Zellen.

1. Einleitung

Gradienten, also die stetige, räumlich-zeitliche Änderung von physikalisch-chemischen Eigenschaften, sind für viele Anwendungen und Systeme sehr wertvoll. Gradienten gibt es in Lösung und auf Oberflächen. Die chemische Zusammensetzung einer Lösung, die Oberflächentopographie und viele andere Eigenschaften können hierbei in Länge und Form variiert werden. Diese Variationsmöglichkeit ist ein wesentliches Attribut von Gradienten.

In biologischen Systemen spielen sowohl Oberflächengradienten (Haptotaxis)^[1] als auch Lösungsgradienten (Chemotaxis)^[2] eine große Rolle. Es gibt sie sowohl inter- als auch intrazellulär.^[2a,3] Biologische Gradienten können hoch dynamisch sein^[4] und unerwartete Kinetiken aufweisen.^[5] Ihr Raum-Zeit-Verhalten verdanken sie autokatalytischen Vorgängen, Rückkopplung und anderen nichtlinearen Einflüssen.^[6] Um solche Systeme zu untersuchen, muss zunächst ihre Dynamik simuliert werden; wichtig ist auch eine geeignete Längenskala. Diese beläuft sich bei interzellulären Gradienten auf 100 Mikrometer oder weniger, und für intrazelluläre Systeme stellt die Zellgröße die Obergrenze dar.^[1] Will man das Verhalten von Zellen untersuchen, zum Beispiel Chemotaxis und Haptotaxis unter Einfluss von extrazellulären Gradienten, benötigt man zunehmend auch neue Methoden, um Gradienten herzustellen.^[7] Für künstliche intrazelluläre Gradienten gibt es einige neuere Beispiele. So wurde mit Enzymgradienten der Einfluss auf die Richtung der Zellbeweglichkeit untersucht^[8] und mit Proteingradienten wurden die Morphologie der Zelle gezielt verändert oder Mikrotubulifasern polarisiert.^[9] Auch für das Hochdurchsatzscreening von Biomaterialien kommen Gradienten infrage.^[10] Proben mit Rauigkeitsgradient dienten der Untersuchung, wie Zellen auf Rauigkeit reagieren, was ein wichtiges Kriterium bei medizinischen Implantaten ist.^[11]

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	9305
2. Elektrochemische Erzeugungsmethoden für Gradienten	9306
3. Anwendungen von elektrochemisch erzeugten Gradienten	9312
4. Zusammenfassung und Ausblick	9317

Auch in technologisch bedeutenden Anwendungen kommen Gradienten vielfach zum Einsatz, zum Beispiel im Hochdurchsatzscreening von Materialien^[12] wie Katalysatoren^[13] oder

Sensoren.^[14] Mithilfe von Kompositionsgradienten wurden neue Dünnschichtdielektrika entdeckt.^[15] Gradienten werden auch eingesetzt, wenn Bewegung untersucht oder induziert werden soll. Beispiele sind die gerichtete Bewegung von Wassertropfen durch einen Gradienten der freien Energie an einer Grenzfläche^[16] oder der Lichtintensität.^[17] Sogar zur Steuerung molekularer Bewegung wurden Gradienten eingesetzt. So wurden die Bewegung von Dendrimermolekülen auf einem Gradienten von Aldehydruppen auf einer Oberfläche beobachtet,^[18] die Bewegung eines einzigen Polyethylenglycol-Moleküls in einem Gradienten der freien Energie auf einer Grenzfläche^[19] und die Bewegung von mehrwertigen Ligandenmolekülen entlang einer Rezeptorgrenzfläche.^[20]

Die Herstellung von Gradienten beruht häufig auf Diffusionstechniken, Druckmethoden, Tauchbeschichtung oder Bestrahlung.^[21] Um sich einen Überblick über die verschiedenen Erzeugungsmethoden für chemische und Polymergradienten zu verschaffen, sei der Leser auf neue Übersichten verwiesen.^[21,22] In den allermeisten Fällen sind es Techniken für statische Gradienten – also solche, deren physikochemische Eigenschaften sich nach der Herstellung nicht mehr ändern. Statische Gradienten sind für einige Anwendungen wie das Hochdurchsatzscreening durchaus geeignet. Will man jedoch gezielt in die molekulare/makroskopische Bewegung eingreifen oder dynamische Zellparameter untersuchen, müssen die Gradienten an- und abschaltbar sein, oder es muss die Möglichkeit geben, ihre Eigenschaften graduell über die Zeit zu ändern. Es ist aus praktischer Sicht von Vorteil, wenn

[*] Dr. S. O. Krabbenborg, Prof. Dr. J. Huskens
Molecular NanoFabrication Group
MESA+ Institute for Nanotechnology, University of Twente
P.O. Box 217, 7500 AE Enschede (Niederlande)
E-Mail: j.huskens@utwente.nl
Homepage: <http://www.utwente.nl/tnw/mnf>

eine einfache und zuverlässige Einflussnahme bei abgeschalteter Triebkraft (ohne Gradient) möglich ist.

Durch Techniken zur Erzeugung von mikrofluiden Gradienten, zum Beispiel durch Mischen von laminaren Flüssigkeiten,^[23] können die Raum-Zeit-Eigenschaften von Lösungsgradienten variiert werden. Auf dieser Methode beruhen viele biologische Anwendungen.^[24] So wurde zum Beispiel die Migration von Zellen unter dem Einfluss von Lösungsgradienten (Chemotaxis)^[7b,c] umfassend untersucht, sogar mit einem dynamischen Lösungsgradienten.^[25]

Während dynamische Lösungsgradienten durch Mikrofluidiktechniken aufgebaut werden, bietet die Elektrochemie auch die Möglichkeit, dynamische Oberflächengradienten herzustellen. Nur diese sind für Studien zur Haptotaxis und dynamischer Zelladhäsion geeignet. Um die Eigenschaften von elektrochemisch hergestellten Gradienten zu variieren, gibt es mehrere Möglichkeiten, zum Beispiel durch Positionierung und Anordnung der Elektroden in Kombination mit Diffusion sowie durch räumlich-zeitliche Änderung der angelegten Spannung. Elektrochemisch erzeugte Gradienten haben noch weitere Vorteile. Die Techniken sind überaus vielseitig, kompatibel mit organischen und anorganischen Systemen und vielen Lösungsmitteln, und sie tolerieren leitende und nichtleitende Substrate. Dadurch eignen sie sich für die Integration in elektronische Bauteile und die Automatisierung. Manche Gradienten, Gradienten an so genannten bipolaren Elektroden, benötigen noch nicht einmal Anschlussdrähte und sind daher für die Maßstabsvergrößerung für Hochdurchsatzanwendungen besser geeignet. In bestimmten Konfigurationen kann die Elektrochemie sogar für die quantitative Analyse des Gradienten nützlich sein.

Viele Herstellungsmethoden für Gradienten beruhen in irgendeiner Form auf Elektrochemie. Sie sind Gegenstand des ersten Teils in diesem Aufsatz (Abschnitt 2). Der zweite Teil (Abschnitt 3) geht auf die Anwendungen – zunächst biologische, dann technologische – von elektrochemisch erzeugten Gradienten ein. Ein besonderes Augenmerk liegt auf dem Hochdurchsatzscreening und der Hochdurchsatzabscheidung (oder -galvanisierung), der Induktion von Bewegung von Flüssigkeiten sowie der Untersuchung der Zellmigration durch statische und dynamische Gradienten, und der Einführung von zusätzlicher Funktionalität für elektronische Bauelemente.

2. Elektrochemische Erzeugungsmethoden für Gradienten

Die Nutzung der Elektrochemie ist Bestandteil vieler unterschiedlicher Erzeugungsmethoden für Gradienten. Die rein elektrochemischen Methoden werden zuerst beschrieben und danach die alternativen Methoden erläutert, die Elektrochemie mit Licht, Tauchbeschichtung oder Magnetfeldern kombinieren.

2.1. Elektrochemische Gradienten durch Massetransfer

Eine der einfachsten Methoden, elektrochemische Gradienten zu erhalten, ist der Massetransfer (Abbildung 1a). Eine elektrochemische Reaktion läuft an der Arbeitselektrode ab, deren Produkt zum Beispiel H_3O^+ , OH^- , ein Katalysator oder eine andere gewünschte Spezies ist. Diese Spezies diffundiert von der Elektrode weg, und es entsteht ein Konzentrationsgradient als Funktion des Abstands dieser Spezies zur Elektrode. Der Konzentrationsgradient selbst kann das gewünschte Ergebnis sein, oder aber er kann durch geeignete chemische Reaktionen zu einem Reaktivitätsgradienten gemacht werden, zum Beispiel auf einem Substrat.

Abbott und Mitarbeiter beschrieben im Jahr 1999 die Erzeugung von elektrochemisch induzierten Gradienten des Oberflächendrucks.^[26] Dieser Lösungsgradient entstand als Gradient der oberflächenaktiven Spezies (11-Ferrocenylundecyl)trimethylammonium, die, an einer Elektrode reduktiv gebildet, von der anderen Elektrode oxidativ entfernt wurde.

Gut untersuchte Gradienten, die durch die Kombination von Elektrochemie und Massetransfer erzeugt werden, sind diffusionsbasierte pH-Gradienten. Diese Gradienten bilden sich in der Regel durch Wasserelektrolyse im kleinen^[27] oder größeren Maßstab.^[28] Anwendung finden sie in klassischen Bereichen wie für die isoelektrische Fokussierung und die Umkehrphasen-Flüssigkeitschromatographie, die jedoch nicht Gegenstand dieses Aufsatzes sind.

Bei der Wasserelektrolyse können bei großen Spannungen oder Stromdichten Probleme auftreten, zum Beispiel Bläschenbildung oder teilweise Denaturierung von Proteinen oder Enzymen. Um diese zu vermeiden, wurden pH-Gradienten durch die elektrochemische Reduktion eines „Proto-



Jurriaan Huskens promovierte 1994 bei Herman van Bekkum an der TU Delft. Nach einem Postdoktorat bei Dean Sherry und Manfred Reetz erhielt er eine Assistenzprofessur (1998) bei David Reinhoudt an der Universität Twente. Seit 2005 hat er dort die ordentliche Professur „Molecular Nanofabrication“ inne. Seine Forschungsschwerpunkte liegen auf der supramolekularen Chemie der Grenzflächen und der „Bottom-up“-Nanofabrikation. Er erhielt den Unilever Research Award 1990, ein Marie-Curie-Stipendium (1997) und im Jahr 2007 die Goldmedaille der Royal Netherlands Chemical Society.



Sven O. Krabbenborg schloss sein Studium mit M. Sc. (2009, Cum Laude) in Nanotechnologie an der Universität Twente ab. Forschungsarbeiten führten ihn in die Laboren von Prof. Dr. Ir. Wilfred van der Wiel (Universität Twente) und Prof. Jaume Veciana (Institute of Materials Science of Barcelona). Er promovierte 2014 (Cum Laude) bei Prof. Dr. Ir. Jurriaan Huskens an der Universität Twente. Ziel seines Projektes ist die Entwicklung und Anwendung von elektrochemischen Methoden zur Herstellung von kovalenten und nichtkovalenten Oberflächengradienten auf der Mikrometerskala.

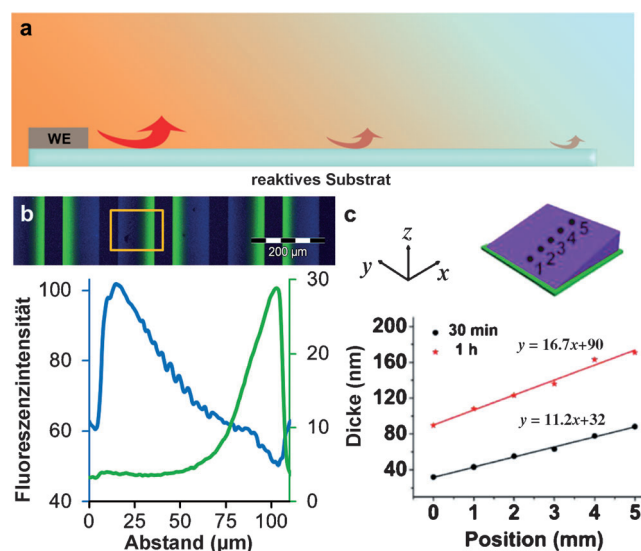


Abbildung 1. a) Herstellung von Gradienten durch Elektrochemie, kombiniert mit Massentransfer. Die an der Arbeitselektrode (WE) gebildete Spezies diffundiert von der Elektrode weg und es bildet sich ein Konzentrationsgradient als Funktion des Elektrodenabstands. Der Konzentrationsgradient kann für die Herstellung eines Reaktionsgradienten verwendet werden (rote Pfeile). b) Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme (oben) und das entsprechende Fluoreszenzintensitätsprofil (unten) nach Fabrikation eines Zweikomponenten-Oberflächengradienten zweier verschiedener Farbstoffe.^[29] Copyright 2013, The Royal Society of Chemistry. c) Dickengradient von Bürsten durch SI-ATRP auf Si als Funktion der Position und Zeit.^[30] Copyright 2013, American Chemical Society.

nenverbraucher“ hergestellt. Dies zeigten im Jahr 2007 Yao und Mitarbeiter unter Verwendung von *p*-Benzochinon oder einfach H_2O_2 . Unter weit milderen Bedingungen als bei der Wasserelektrolyse bildete sich der pH-Gradient durch den elektrochemischen Protonenverbrauch.^[31] Ebenfalls mit einer elektroaktiven Substanz gelang es auch, die Wasserelektrolyse zu verhindern, genauer gesagt, pH-Fluktuationen zu unterdrücken. Während der Elektrophorese einer Lipiddoppelschicht auf einem Träger bildeten sich nichtkovalente Gradienten eines geladenen farbstoffmodifizierten Lipids und eines Proteins.^[32]

Unlängst etablierte unsere Gruppe einen Lösungsgradienten von Cu^+ zwischen auf Glas angeordneten Platinmikroelektroden. Hierfür wurden Cu^{2+} -Ionen lokal an der Kathode elektrochemisch reduziert und die entstandenen Cu^+ -Ionen an der Anode unter Normalbedingungen wieder zu Cu^{2+} oxidiert.^[29,33] Die Cu^+ -Ionen vermittelten eine Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC ; „Klick“-Reaktion), um funktionelle Moleküle an Azid-terminierte Oberflächen zu binden. Dadurch gelang es, zwischen den Elektroden und auf externen Substraten, im Mikrometermaßstab 1D- und 2D-Gradienten von Alkin-modifizierten Farbstoffen (Abbildung 1b) sowie Alkin-modifiziertem Biotin aufzubauen.

Mit dieser Methode stellten Zhou und Mitarbeiter Polymergradienten durch oberflächeninitiierte radikalische Polymerisation unter Atomtransfer (surface-initiated atom transfer radical polymerization, SI-ATRP) her.^[30] In Abbil-

dung 1c sind die Gradienten von PSPMA-Bürsten zu erkennen, die auf leitenden und nichtleitenden Substraten, die mit dem entsprechenden Radikalstarter bedeckt waren (Si, PDMS, Ti, Au), polymerisiert wurden. Der Konzentrationsgradient des Cu^+ -Katalysators entstand durch Kippung der Substrate relativ zur Arbeitselektrode.

Oscarsson und Mitarbeiter erzeugten mit einer ähnlichen Methode Gradienten auf ebenen Substraten und kugelförmigen Partikeln.^[34] Elektrochemische Oxidation setzte in phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) komplexiertes Gold(III)-chlorid frei, das mit Thiolen zu Gold(I)-Thiolat-Komplexen reagierte. Anschließend wurden die Gold(I)-Thiolate mit Thiol-terminierten Molekülen und Proteinen umgesetzt (hier IgG(FITC)). Gradienten auf planaren Substraten entstanden durch Kippung der Substrate relativ zur Arbeitselektrode, es bildete sich ein Abstandsgradient zur Arbeitselektrode. Bei kugelförmigen Partikeln wurden nichtleitende, thiolierte Magnetkügelchen mit einem Permanentmagneten zur Arbeitselektrode aus Gold geleitet. Weil die Kugeloberfläche gegenüber der Arbeitselektrode abstandsabhängig ist, bildete sich dort ein Gold(I)-Thiolat-Gradient und, nach Funktionalisierung mit IgG(FITC), ein Protonengradient.

Eine sehr ähnliche Methode verwendeten Yousaf und Mitarbeiter.^[35] Ein Hydrochinon-terminiertes Thiol wurde, kombiniert mit unterschiedlichen Expositionsdauern auf der Oberfläche, in einem Mikrokanal abgereichert und somit ein Oberflächengradient dieses Thiols aufgebaut. Das elektrochemisch aktive Hydrochinon wurde wieder zur Chinonform oxidiert und an dem somit entstandenen Reaktionsgradient ein RGD-Oxyamin-Peptid immobilisiert. Mit dieser Abreicherungsmethode, aber in Kombination mit elektrochemischer Goldätzung, erzeugte die gleiche Gruppe einen I^- -Gradienten.^[36] Das Ergebnis war ein Topographiegradient von Gold auf Glas, der mit Tetraethylglycolundecanthiol oder -hexadecanthiol weiter funktionalisiert wurde, um letztlich einen Abstoßungs- oder Anziehungsgradient für Zellen zu erhalten.

2.2. Elektrochemische Gradienten durch Potentialgradienten in der Ebene

Eine relativ einfache und häufig angewendete Methode, Gradienten rein elektrochemisch herzustellen, ist der Aufbau eines Potentialgradienten in der Ebene („In-plane“-Gradient; Abbildung 2a). Mit dieser Methode wird auf der Oberfläche einer dünnen Elektrode ein Gradient des elektrochemischen Potentials als Funktion des Abstands hergestellt, der zu einem Reaktivitätsgradient wird. Wird an die beiden Arbeitselektroden eine unterschiedliche Spannung angelegt, verläuft der größte Potentialabfall über die dünne Elektrode (zum Beispiel Au von < 50 nm Dicke), deren Widerstand relativ hoch ist. Der Potentialgradient ist linear, abgesehen von Variationen in Rauigkeit und Dicke.

Mit dieser Methode stellten Bohn und Mitarbeiter im Jahr 2000 Gradienten auf einer Golelektrode her.^[37] Unter Verwendung eines In-plane-Potentialgradienten bauten sie durch reduktive Desorption von Thiolen einen Octanthiol-Gradi-

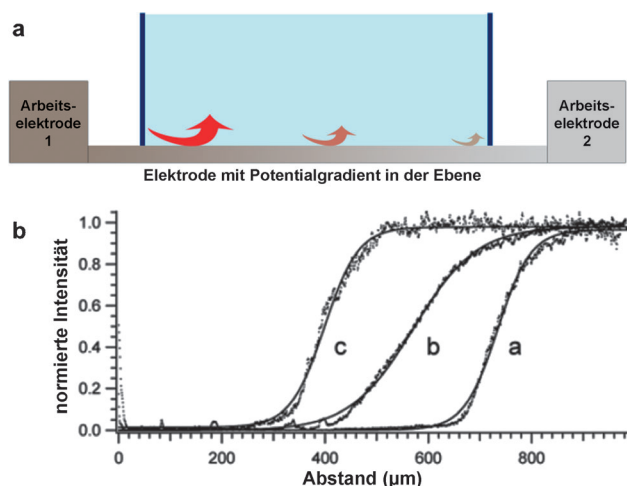


Abbildung 2. a) Herstellung von Gradienten durch Elektrochemie mit Hilfe eines In-plane-Potentialgradienten über einer dünnen Elektrode. Es bildet sich ein Reaktivitätsgradient (rote Pfeile) einer elektrochemischen Reaktion. b) Auftragung der normalisierten Fluoreszenzprofile von fluoreszenzmarkierten NP-Gradienten. Je nach Kathodenpotential verschiebt sich die Gradientenmitte.^[40] Copyright 2002, American Chemical Society.

enten auf. Anschließend füllten sie diesen Bedeckungsgradienten mit 3-Mercaptopropansäure auf und erhielten somit einen Zweikomponentengradienten der freien Oberflächenenergie. Durch Oberflächenplasmonenresonanz-Analyse (SPR) demonstrierten sie, dass sich die Thiole durch eine graduelle Änderung des angelegten Potentials dynamisch wieder ablösen ließen. Dies stellten sie anhand der Verschiebung der Grenze zwischen thiolbedeckter und blanker Goldoberfläche in Richtung Anode fest.

Diese Methode einer dynamischen Thiolablösung wurde auch auf Alkanthiolgradienten ausgedehnt, die gegenläufige Gradienten in der Endgruppenlänge oder Kettenlänge aufwiesen.^[38] Darüber hinaus wurde gezeigt, dass sich Cu-Gradienten auf Gold abscheiden und wieder ablösen lassen,^[38a] sogar auf der Zehntelmikrometerskala.^[39] Außerdem konnte die Oxidation von H_2O_2 räumlich kontrolliert und somit ein Gradient von O_2 -Gasbläschen erzeugt werden.^[38a] Auf ähnliche Weise wurden Gradienten aus fluoreszenzmarkierten Nanopartikeln (NPs),^[40] dem extrazellulären Matrixprotein (ECM) Fibronectin (FN),^[41] aus RGD-Peptiden,^[42] Signalmolekülen wie dem Epidermiswachstumsfaktor,^[43] Polymeren^[44] und Polymerbürsten hergestellt.^[45] In Abbildung 2b sind Profile von Gradienten aus fluoreszenzmarkierten NPs gezeigt, die an einem In-plane-Gradienten durch reduktive Desorption von 2-Aminoethanthiol hergestellt wurden. Die Profile zeigen deutlich, wie sich die Gradientenmitteln durch die unterschiedlichen Kathodenpotentiale verschieben.

Mit dieser Methode bauten Hillier und Mitarbeiter einen Bedeckungsgradienten eines Pt-Katalysators auf Indiumzinnoxid (ITO) auf. Als Grundlage diente dabei ein Gradient der Abscheidungs geschwindigkeit von Pt.^[46] Mit einem In-plane-Potentialgradienten auf einer Elektrodenoberfläche, die aus einer homogenen Pt-Katalysatorschicht auf ITO bestand, stellten sie ebenfalls pH-Gradienten im mm-Maßstab

her.^[47] Diese Gradienten ließen sich sowohl an-/abschalten als auch gezielt positionieren und auf die Größe der pH-Änderung hin regulieren. Darüber hinaus wurde die In-plane-Methode auf die Bildung von 2D-Gradientenmustern erweitert, wie durch elektrochemische Abscheidung verschiedener Polymere gezeigt wurde.^[48]

Durch Galvanisierung stellten Rubinstein und Mitarbeiter Höhengradienten aus Cu-Nanodrähten (NWs) her. Cu wurde durch einen In-plane-Potentialgradienten an der Arbeits elektrode in nanoporösen Membranen aus Aluminiumoxid abgeschieden.^[49] Dieser Versuchsaufbau diente auch der gemeinsamen Abscheidung von Au und Pd in der Membran. Die dabei gebildete Legierung wies einen kontinuierlichen Gradienten im Au/Pd-Verhältnis auf.^[50] Auch Polymer-Metall-Hybrid-NWs mit Gradient in der Polymerlänge wurden angefertigt. Zuerst wurde an einem In-plane-Potentialgradient Polyanilin elektrochemisch abgeschieden, danach Ag oder Cu.^[51]

Eine andere dynamische Verwendung von elektrochemischen Gradienten durch In-plane-Potentialgradienten zeigten Tada und Mitarbeiter.^[52] An einer Monoschicht eines Ferrocenyl-terminierten Alkanthiols legten sie einen In-plane-Potentialgradienten und dadurch einen Ladungsgradienten an, der zu einem dynamisch kontrollierbaren Benetzungsgradienten wurde.

2.2.1. Bipolare elektrochemische Gradienten

Eine Untergruppe von elektrochemischen Gradienten durch In-plane-Potentialgradient sind bipolare elektrochemische Gradienten. Wie in Abbildung 3a gezeigt, gibt es hier, anders bei den Gradienten in Abbildung 2a, keine Anschlussdrähte zu den Enden der bipolaren Elektrode (die sowohl Anode als auch Kathode ist). Darüber hinaus enthält die Lösung einen Potentialgradienten, die bipolare Elektrode hat aber an jedem Punkt ihrer Oberfläche ein (ungefähr) gleiches Potential. Daraus resultiert zwischen der Oberfläche der bipolaren Elektrode und der Lösung eine Potentialdifferenz, die über die gesamte Oberfläche graduell geändert ist. Die Funktionsweise der bipolaren Elektrode beruht auf dem Umstand, dass sich bei Anlegen von genügend hoher Spannung an eine Elektrolytlösung, in der sich eine bipolare Elektrode befindet, zwischen der bipolaren Elektrode und der Elektrolytlösung eine Potentialdifferenz bildet. Diese Potentialdifferenz ist die treibende Kraft für elektrochemische Reaktionen, die an den äußersten Kanten der bipolaren Elektrode mit der höchsten Reaktionsgeschwindigkeit ablaufen. Mit dieser Methode lassen sich 1D- und 2D-Gradienten herstellen.^[53] Während hier lediglich die gradientenspezifischen Anwendungen der bipolaren Elektrochemie behandelt werden, beschreiben zwei neuere Aufsätze das Gebiet ausführlich.^[54]

Björnfors und Mitarbeiter stellten im Jahr 2008 Thiolgradienten durch bipolare Elektrochemie her.^[55] Der dafür verwendete Potentialdifferenzgradient resultierte aus dem Potentialgradient der Lösung und wurde durch SPR als Oxidation von $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]^{4-}$ zu $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]^{3-}$ nachgewiesen (Abbildung 3b). Position und Breite des elektrochemischen Gradienten waren gezielt einstellbar. Die sigmoidale Form

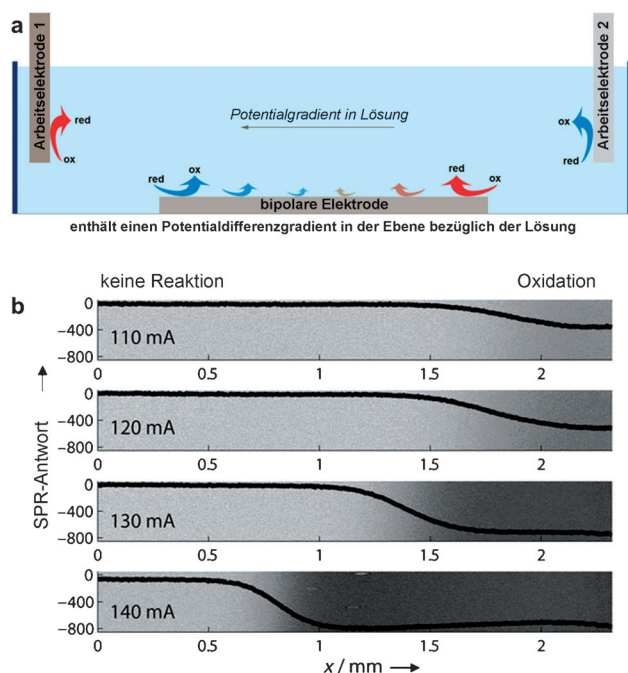


Abbildung 3. a) Herstellung eines In-plane-Potentialdifferenzgradienten zur Lösung, an einer bipolaren Elektrode, hervorgerufen durch einen Potentialgradienten in der Lösung. Es bildet sich ein Reaktivitätsgradient (rote Pfeile) einer elektrochemischen Reaktion. b) SPR-Antwort in Form der Änderung des Brechungsindex am anodischen Ende der bipolaren Elektrode infolge der Oxidation von $[Fe^{II}(CN)_6]^{4-}$ zu $[Fe^{III}(CN)_6]^{3-}$ bei verschiedenen Stromflüssen.^[55] Copyright 2008, Wiley-VCH.

der Kurven wurde durch eine logarithmische Beziehung zwischen Überpotential und Konzentrationsverhältnis von $[Fe(CN)_6]^{3-}$ und $[Fe(CN)_6]^{4-}$ erklärt. Der hergestellte Thiolgradient enthielt einen Zweikomponentengradienten aus Methoxy-terminierten und Carbonsäure-terminierten Thiolen. Die Carbonsäuregruppen wurden in Succinimidester umgesetzt, um somit einen Proteingradienten (von Lysozym) bilden zu können. Um radiale Bedeckungsgradienten des Thiols herzustellen, wurde zusätzlich eine spitze Pt-Gegenelektrode direkt über dem Mittelpunkt der bipolaren Elektrode platziert.^[56]

Berggren und Mitarbeiter erzeugten einen Oxidationsgradienten in einer Schicht aus leitendem, mit Dodecylbenzolsulfonsäure dotiertem Polyanilin auf, die als aktive Oberfläche diente, und erhielten somit einen Benetzbarkeitsgradienten.^[57] Fuchigami und Mitarbeiter stellten leitfähige Polymerfilme von Poly(3-methylthiophen)^[58] und anderen Polymeren^[59] auf ITO her, das sie mit einem elektrochemischen Dotierungs- oder Chlorierungsgradienten ausstatteten. Hierfür wurde zunächst elektrochemisch ein Gradient des Cu^+ -Katalysators gebildet. Danach wurde ein leitfähiges Polymer aus Poly-3,4-(1-azidomethylethylen)dioxythiophen (PEDOT- N_3) durch Klickchemie mit einem Benetzbarkeits- oder Rhodamingradienten funktionalisiert.^[60] Um ein Polymer parallel reagieren zu lassen und somit funktionale Polymere an der jeweiligen Elektrode zu erhalten, wurde eine leitende Polymerschicht auf Fluorenbasis auf Bor-dotiertem Diamant (BDD) verwendet.^[61] Darüber hinaus stellten Shannon und

Mitarbeiter durch elektrochemische Abscheidung an einer bipolaren Elektrode Gradienten von Cd-S- und Ag-Au-Legierungen her.^[62] Sen und Mitarbeiter und Kuhn und Mitarbeiter realisierten mit bipolarer Elektrochemie pH-Gradienten.^[63]

2.2.2. Elektrochemische Gradienten durch asymmetrische Elektrodenkonfiguration

Eine andere Untergruppe von elektrochemischen Gradienten, die durch In-plane-Potentialgradient gebildet werden, beruht auf einer asymmetrischen Elektrodenkonfiguration im Versuchsaufbau (Abbildung 4a). Der In-plane-Potentialgra-

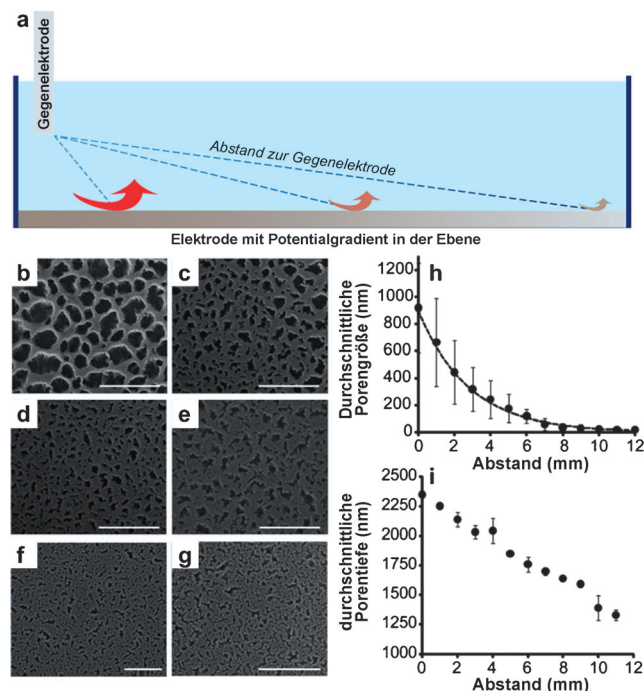


Abbildung 4. a) Herstellung von elektrochemischen Gradienten durch asymmetrische Elektrodenkonfiguration. Der In-plane-Potentialgradient wird zum Reaktivitätsgradient (rote Pfeile) einer elektrochemischen Reaktion. b–g) SEM-Aufnahmen des Porengrößengradienten in Si, der durch asymmetrischen Elektrodenaufbau hergestellt wurde: b) Unterhalb der Gegenelektrode, 0 mm (Maßstab (sb) = 5 μm), c) 2 mm (sb = 5 μm), d) 6 mm (sb = 5 μm), e) 9 mm (sb = 2 μm), f) (sb = 200 nm), g) 12 mm (sb = 200 nm). h, i) Auftragung der durchschnittlichen Porengröße (h) und Porentiefe (i) als Funktion des Abstands zur Gegenelektrode.^[68] Copyright 2012, The Royal Society of Chemistry.

dient an der Arbeitselektrode wird durch die Position der Gegenelektrode eingestellt. Bei größerem Abstand von der Gegenelektrode erhält die Lösung eine größere Widerstandskomponente und das angelegte Potential ist an diesen Positionen kleiner. Das Ergebnis ist ein Gradient einer elektrochemischen Reaktion.

Mit dieser Technik gelang Sailor und Mitarbeitern 2002 die Herstellung eines Porengrößengradienten in Silicium.^[64] Sie bildeten durch In-plane-Potentialgradient einen Reaktivitätsgradient für die elektrochemische Oxidation von Si in

einer HF-Lösung in Wasser/Ethanol. Im selben Jahr fertigten Arwin und Mitarbeiter mit einer ähnlichen Methode auf der Rückseite eines Siliciumwafers einen Porengrößengradienten.^[65] Die gleiche Methode diente auch zur Fabrikation von nanoporösem anodischen Aluminiumoxid.^[66]

Miskelly und Mitarbeiter stellten Gradienten der chemischen Modifizierung von Porenwänden in dünnen Filmen aus porösem Silicium her. Durch elektrochemische Reduktion von Organohalogeniden wurden, unter kovalenter Bindung an Silicium, Gradienten aus Methyl-, Pentylacetat und Decylgruppen gebildet.^[67] Auch gegenläufige Gradienten von Decylgruppen in die eine und Methylgruppen in die andere Richtung wurden hergestellt. Dies gelang durch Neupositionierung der Gegenelektrode nach der Fertigstellung des ersten Gradienten. Darüber hinaus gibt es die Neuentwicklung von 2D-Gradienten. Über einen Porengrößengradienten in porösem Silicium (Abbildung 4b–i) wurde orthogonal ein Dichtegradient eines Peptidliganden von cyclischem RGD gelegt.^[68]

Macpherson und Mitarbeiter stellten durch Abscheidung auf einem Netzwerk von einwandigen Kohlenstoffnanoröhren (SWNTs) Dichte- und Größengradienten von Ag- und Pt-Nanopartikeln her.^[69] Als Kontaktstelle diente ein Streifen von abgeschiedenem Au an der Außenkante des SWNT-Substrats. Im SWNT-Netzwerk kam es dadurch zum Potentialabfall als Funktion des Abstands zum Au-Streifen.

Mit dieser Methode stellten Larsen und Mitarbeiter Oberflächengradienten von 2D-Monoschichten her.^[70] Hier diente die Cu-Elektrode als Anode, und eine Isolierschicht in einem bestimmten Muster blockierte die Leitung zur Kathode. Kathode war ein Azid-terminiertes leitfähiges Polymer (PEDOT-N₃). Der variierte Abstand zur Anode führte zu einem Reduktionsgradient, der aus inertem Cu²⁺ bis hin zu katalytisch aktivem Cu⁺ bestand, das die Klick-Reaktion des Azids mit den alkylierten Molekülen katalysierte. Als Visualisierung wurde mit His-Markierung versehenes eGFP durch Gradienten eines Nitrilotriessigsäure(NTA)-Alkins abgefangen.

2.3. Gradienten durch Kombination von Elektrochemie mit anderen Methoden

2.3.1. Gradienten durch Elektrochemie und Licht

Licht kann in Form von Intensitätsgradienten angewendet werden. Dies ist zum Beispiel mit einem Gradienten in einer Photomaske möglich. Durch die Maske fallendes Licht induziert eine chemische Reaktion, die eine elektroaktive Schicht freilegt (Abbildung 5a). Dort sind dann weitere elektrochemische Oberflächenfunktionalisierungen möglich, die zu Oberflächengradienten führen.

Mrksich, Yousaf und Dillmore entwickelten diese Technik und setzten sie im Jahr 2004 für die Immobilisierung von Mustern und Gradienten von Fluorescein ein (Abbildung 5b).^[71] Durch Bestrahlung mit UV-Licht wurde eine photochemisch aktive, durch Nitroveratryloxycarbonyl (NVOC) geschützte Monoschicht des redoxaktiven Hydrochinons freigelegt. Eine Photomaske bewirkte, dass sich Muster- und Gradienten bildeten. Anschließend wurde das

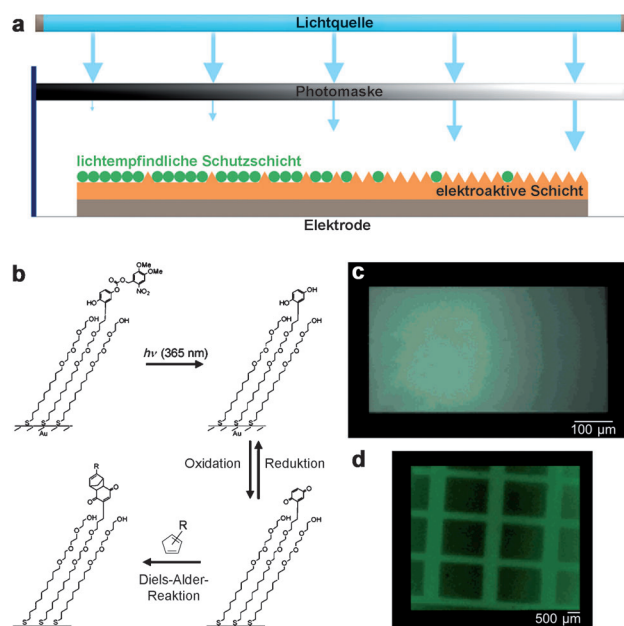


Abbildung 5. a) Herstellung von Gradienten durch einen Lichtintensitätsgradienten. Das Licht legt eine elektroaktive Schicht frei, an der elektrochemisch eine weitere Oberflächenfunktionalisierung möglich ist. b) Immobilisierung von Fluorescein in Mustern und Gradienten. Ein Nitroveratryloxycarbonyl (NVOC)-geschütztes Hydrochinon wird durch Bestrahlung mit UV-Licht freigesetzt. Nach elektrochemischer Oxidation zum Chinon wird Fluorescein-Cyclopentadien durch Diels-Alder-Kupplung immobilisiert. c, d) Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen: c) Bestrahlung durch eine Gradientenmaske hindurch. d) Sequenzielle Bestrahlung durch eine Maske mit parallelen Schlitzen in rechtwinkliger Orientierung.^[71] Copyright 2004, American Chemical Society.

Hydrochinon elektrochemisch zum Chinon oxidiert und dieses weiter mit einem Fluorescein-modifizierten Cyclopentadienderivat in einer Diels-Alder-Kupplung umgesetzt (Abbildung 5c,d). In der Folge ligierten Yousaf und Chan dann die Chinon-Monoschicht chemoselektiv mit Aminoxy-terminierten Liganden zu einem stabilen Oximkonjugat und erhielten somit Dichtegradienten von Liganden an Gold-elektroden.^[72]

In einem anderen Fall wurden mit einem digitalen Mikroskop Lichtmuster erzeugt, die leitende Bereiche („Patches“) auf einer lichtempfindlichen Elektrode induzierten.^[73] Diese „Patches“ ließen sich als Photoanode oder -kathode nutzen. Wurde eine positive oder negative Spannung angelegt, bildeten sich Protonen und Hydroxidionen mit dem Ergebnis eines pH-Gradienten auf der Mikrometerskala. Diffusion führte zur Bildung der Gradienten um die „Patches“ herum.

2.3.2. Gradienten durch Elektrochemie und Tauchbeschichtung

Eine einfache Möglichkeit, Gradienten elektrochemisch herzustellen, ist der Entzug eines Substrats aus einer Lösung, zum Beispiel durch Spülen der Lösung bei gleichzeitigem Anlegen einer Spannung (Abbildung 6a). Effektiv entstehen Gradienten der Reaktionszeit-/Abscheidungszeit als Funktion der Position, das heißt Oberflächengradienten.

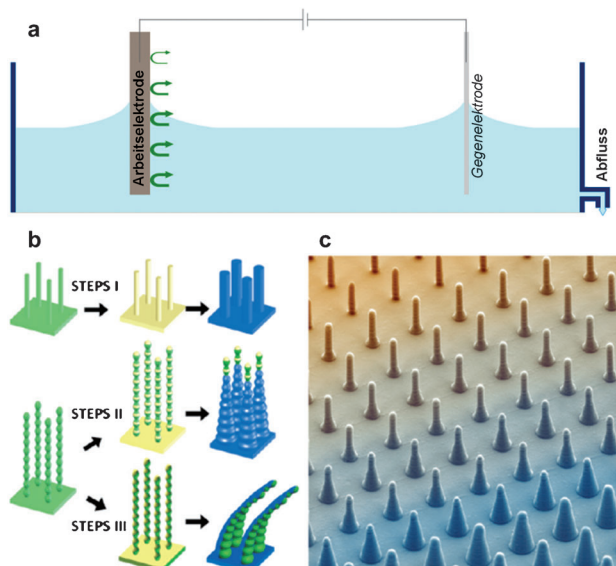


Abbildung 6. a) Elektrochemische Herstellung von Gradienten durch Substratzug aus einer Lösung, durch Spülen der Lösung bei gleichzeitigem Anlegen einer Spannung. b) Verschiedene Möglichkeiten, STEPS herzustellen. Die Unterschiede ergeben sich durch Sputtern (Vakuumzerstäuben, I), Verdampfen (II) oder Verdampfen unter einem Winkel (III). c) Entstandener Formgradient der Kegel durch Kombination von STEPS mit Tauchbeschichtung.^[75] Copyright 2011, American Chemical Society.

Mit dieser Methode fertigten Encinas und Mitarbeiter im Jahr 2011 Anordnungen von magnetischen Nanodrähten aus Nickel mit einem Längengradienten an.^[74] Um den Gradienten zu bilden, entzogen sie der Galvanisierungslösung durch graduell abziehen mit einer Spritze ein vertikal positioniertes, 60 μm dickes handelsübliches Templat aus Aluminiumoxid (Al_2O_3), das als Anode diente. Die Ni-NWs konnten sich nur dann durch elektrochemische Abscheidung bilden, wenn sie Kontakt mit der Lösung hatten. Dadurch erhielten sie einen Reaktionszeitgradient als Funktion der Position, der sich als Längengradient manifestierte.

Ebenfalls 2011 stellten Aizenberg und Mitarbeiter durch elektrochemische Abscheidung Geometriegradienten von leitfähigen Polymeren mit großem Aspektverhältnis (high aspect ratio, HAR) her. Mit dieser STEPS-Methode („structural transformation by electrodeposition on patterned substrates“)^[75,76] ließen sich HAR-Nano- und Mikrostruktur-Arrays in verschiedene Formen und Größen transformieren. In Abbildung 6b ist zu erkennen, wie verschiedene Verdampfungsmethoden unterschiedliche Strukturen ergeben. Die Kombination mit Tauchbeschichtung führte zu einem Gradienten der Abscheidungsdauer, der sich in Kombination mit Metallverdampfung bei den hergestellten Metallkegeln als Formgradient manifestierte (Abbildung 6c). 2D-Gradienten bildeten sich durch Kombination von einem Abstandsgradienten zwischen einheitlichen Säulen in einer Richtung und einem Durchmessergradienten der Säulen senkrecht dazu. In einer Erweiterung der Methode wurden Gradienten aus konzentrischen Ringen aus Gold mit definierten Zwischenraumgrößen hergestellt.

Pesika und Mitarbeiter kombinierten mit dieser Methode den Entzug einer Probe aus einer Kaliumsilbercyanidlösung mit einem sich zeitlich ändernden Überpotential der gesamten Elektrode. Sie erhielten einen Rauigkeitsgradient von Silber, den sie auf Rauigkeitsgradienten von Polystyrol- und Polyurethanoberflächen transferierten.^[77]

2.3.3. Gradienten durch Elektrochemie und Magnetfelder

Seit langem ist bekannt, dass Magnetfelder elektrochemische Prozesse beeinflussen können.^[78] Erst in jüngerer Zeit gelang es aber, mithilfe von überlagerten Magnetfeldgradienten strukturierte Cu-Schichten elektrochemisch abzuscheiden.^[79] Hierfür wurde ein Magnetfeldgradient senkrecht zur Arbeitselektrode gelegt, an der paramagnetische Ionen elektrochemisch abgeschieden wurden (Abbildung 7). Die

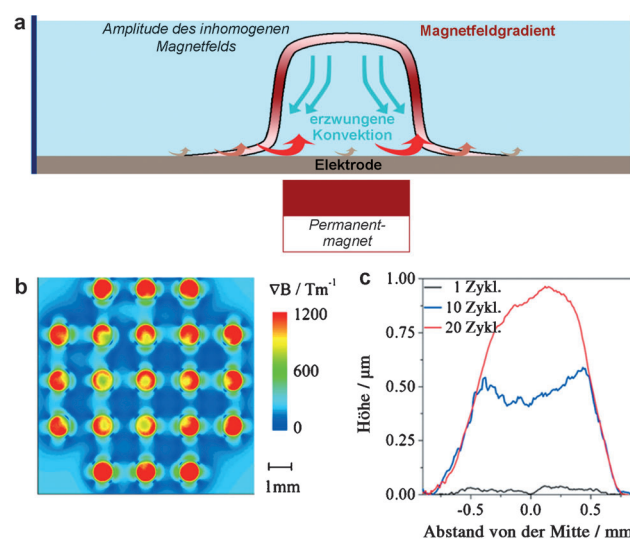


Abbildung 7. a) Herstellung von Gradienten durch Magnetfeldgradienten in Kombination mit Elektrochemie. Transportbegrenzte Reaktivitätsgradienten entstehen durch forcierten Elektrolytfluss in Richtung des Gradientenmaximums durch den Magnetfeldgradienten. b) Berechnete Verteilung des Magnetfeldgradienten. c) Profilplots der zentralen Abscheidung nach 1, 10 und 20 Zyklen.^[81b] Copyright 2011, Elsevier.

höchste Abscheidung fand in den Regionen nahe den Maxima der Magnetfeldgradienten statt. Der Einfluss des Magnetfeldgradienten auf die elektrochemische Abscheidung von paramagnetischen Cu^{2+} -Ionen bestand in einem forcierten Elektrolytfluss in Richtung des Gradientenmaximums (Abbildung 7a, roter Gradient).^[80] Dieser verstärkte Transportfluss von paramagnetischen Ionen aus dem Elektrolyten in die Nähe der Gradientenmaxima beschleunigt dort die Reaktionen, deren begrenzender Faktor sonst der Massentransport ist, wie etwa die elektrochemische Abscheidung von Cu.^[80] Coey und Mitarbeiter nutzten dieses Verhalten im Jahr 2011, um Galvanisierungsgradienten von Cu herzustellen.^[81] Sie erhielten Gradienten in Längenskalen von Hundertstelmikrometern bis Zentimetern.^[80,81] Durch Umkehrpuls-Galvanisierung im Magnetfeldgradienten bildete sich ein Abscheidungsgradient von Cu. In Abbildung 7b ist die be-

rechnete Verteilung des Magnetfeldgradienten an der Au-Elektrode dargestellt. 21 in PVC eingebettete Fe-Drähte bildeten das Templat für den Magnetfeldgradient. Die in Abbildung 7c gezeigten Profile für 1, 10 und 20 Zyklen machen den Abscheidungsgradienten von Cu deutlich. Nach einem Zyklus wurde eine Dicke von fast 40 nm gemessen.

Gebert und Mitarbeiter erweiterten diese Technik auf diamagnetische Ionen wie Bi^{3+} . Den Bi-Gradienten bildeten sie durch Zugabe von elektrochemisch inerten paramagnetischen Mn^{2+} -Ionen.^[82] Somit war es möglich, die Methode auf nahezu jedes elektrochemische System anzuwenden. Allerdings bestand ein wesentlicher Unterschied zu den vorhergehenden Ergebnissen darin, dass der Galvanisierungsgradient hier gerade umgekehrt zum Cu-Gradienten verlief. Grund ist der durch den Gradienten erzeugte verstärkte Elektrolytfluss, der jetzt von der Elektrode weg in Richtung des hohen magnetischen Feldgradienten erfolgt und somit in diesen Regionen die elektrochemische Abscheidungs-geschwindigkeit verringert.^[83]

3. Anwendungen von elektrochemisch erzeugten Gradienten

Es gibt unzählige Anwendungen, die elektrochemisch erzeugte Gradienten enthalten. Wir wollen uns hier auf die rein elektrochemisch oder durch Kombination mit anderen Methoden hergestellten Gradienten beschränken. Der erste Teil befasst sich mit den biologischen Anwendungen, danach werden die technologische Anwendungen beschrieben. Im Blickpunkt liegen insbesondere das Hochdurchsatzscreening, die elektrochemische Abscheidung (Galvanisierung), Studien zur Zellmigration, Funktionalitätszuwachs für elektronische Bauelemente sowie die Induktion und Steuerung von Bewegung.

3.1. Biologische Anwendungen

3.1.1. Hochdurchsatzscreening und -abscheidung

Eine der bekanntesten Anwendungen statischer Gradienten ist das Hochdurchsatzscreening, zum Beispiel in den Materialwissenschaften,^[12] bei Biomaterialien^[10] und Sonden.^[14] Gradienten finden in der Biologie Anwendung im Screening von Parametern für die Zelladhäsion und -morphologie oder für die Signalübertragung in biologischen Reaktionswegen.^[10,22b,24a,84] Dafür kommen auch elektrochemisch erzeugte Gradienten zum Einsatz. In Studien zur Zelladhäsion wurden Gradienten aus Carbonsäure-terminierten, mit FN funktionalisierten SAMs verwendet.^[41a] Dem gleichen Zweck dienten Topographiegradienten von Gold auf Glas sowie ein Dichtegradient aus Hexadecan-thiol-SAM.^[36]

Topographiegradienten, insbesondere Porengrößegradienten werden für komplexere Studien eingesetzt. Mit einem Porengrößegradient in Si wurden Zelldichte und -morphologie als Funktion der Topographie untersucht.^[85] Außer Zelldichte und -morphologie ließ sich mit einem ähnlichen Porengrößegradient in Aluminiumoxid auch die Zahl der Wechselwirkungen zwischen Zellen untersuchen.^[66] Mit 2D-

Gradienten, die einen Porengrößegradient in Si mit einem Dichtegradienten von RGD-Liganden kombinierten, wurden zwei Parameter für die Untersuchung der Zelldichte gleichzeitig erfasst.^[68]

Unlängst verwendeten Malliaras und Mitarbeiter In-plane-Potentialgradienten, um an einem Hybrid aus ITO und einem leitfähigen Polymer elektronisch die Proteinkonformation zu beeinflussen.^[86] Anhand des Förster-Energie-transfers (FRET) charakterisierten sie die Konformation von FN. Das Protein war bei einem hohen FRET-Verhältnis kompakt, bei einem niedrigen FRET-Verhältnis lag es teilweise entfaltet vor. Somit erstreckte sich die FN-Konformation graduell von kompakt bis teilweise entfaltet (Abbildung 8a). Anhand der somit beeinflussten FN-Konformation

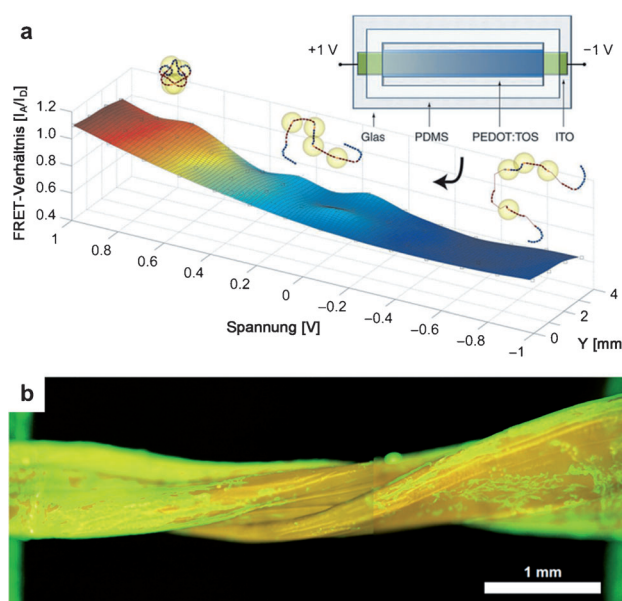


Abbildung 8. a) Konformationsgradient von FN auf einer Oberfläche, aufgezeichnet anhand des FRET-Verhältnisses als Funktion des angelegten Potentials, bei angelegtem In-plane-Potentialgradient.^[86] Copyright 2012, Wiley-VCH. b) Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme von drei verdrehten, ausgerichteten Kollagenbündeln nach Einfärbung mit AlexaFluor 488 Phalloidin. Zu erkennen sind die Migration und Proliferation von Tendon-Fibroblasten.^[28a] Copyright 2008, Elsevier.

wurde das Zelladhäsionsverhalten verglichen. So wies ein oxidiertes „Patch“ eine 60 % höhere Zelldichte auf. Dieser Befund korrelierte mit dem bekannten Integrin-Bindungsmodell, dem zufolge zwei der Peptidsequenzen von FM so eng beieinander liegen, dass es zu einer effizienten Bindung kommt.

Eine weitere bekannte Anwendung von Gradienten ist die Hochdurchsatzabscheidung. Das beste Beispiel dafür sind pH-Gradienten, die durch Wasserelektrolyse oder andere chemische Reaktionen (elektrochemische Reduktion von *p*-Benzochinon oder H_2O_2) entstehen und zur Materialabscheidung genutzt werden. Mechanistische Grundlage ist zumeist die pH-induzierte Ausfällung. Zu den vielen auf diese Weise abgeschiedenen biologisch relevanten Polymeren gehören Chitosan,^[31,87] Alginate^[88] und Agarose.^[88b] Für eine

tiefergehende Übersicht über die Abscheidung von biologisch relevanten Polymeren sei der Leser auf verschiedene Aufsätze verwiesen.^[89] Darüber hinaus ist es mit dieser Methode auch möglich, molekulare Gelatoren wie Fmoc-Aminosäuren, Fmoc-Peptide^[90] und Fmoc-Dipeptide^[91] abzuscheiden und ihre Abscheidung räumlich in verschiedene Richtungen hin zu beeinflussen. pH-Gradienten wurden auch zur kontrollierten Aggregation von Kollagenmolekülen verwendet und sogar dicht gepackte längliche Bündel eines hoch geordneten, orientierten Kollagens erhalten.^[28a] Diese Kollagenbündel unterstützten die Zellproliferation, wobei sie ihre Orientierung an die Tendonzellen weitergaben (Abbildung 8b).

3.1.2. Studien zur Zellmigration

Für Studien zur Zellmigration werden statische Gradienten verwendet. Jiang und Mitarbeiter untersuchten mit Thiolgradienten die Migration von Endothelzellen auf Oberflächen.^[41b] Die Thiolgradienten erhielten sie durch einen In-plane-Potentialgradienten. Ein verfüllter Gradient eines COOH-terminierten Thiols wurde mit NHS/EDC versetzt, um aktivierte Estergruppen zu erhalten, an die Proteine mit ihren Aminogruppen für die Immobilisierung banden. Auf diese Weise wurden Gradienten von FN, VEGF oder Kombinationen dieser Proteine hergestellt. Die Geschwindigkeit, mit der sich die Zellen bewegen, wurde für Gradienten mit drei unterschiedlichen Zusammensetzungen und mit zwei unterschiedlichen Steilheitsgraden verglichen. Im Ergebnis war kein Einfluss der Steilheit des Gradienten festzustellen, zumindest auf der untersuchten Längenskala (im mm-Bereich). Die weiteste Zellverschiebung fand auf einer Oberfläche mit kombiniertem FN und VEGF statt.

Yousaf und Chan verwendeten eine Kombination von Licht und Elektrochemie, um Muster und Dichtegradienten von Liganden auf Gold herzustellen.^[72] Sie untersuchten mit Dichtegradienten des RGD-Peptids die Ligandendichte, die notwendig ist, um entlang des Gradienten Zelladhäsion zu erreichen. Das Ergebnis waren Unterschiede für viel/wenig aufgebrauchte Zellen sowie eine Abhängigkeit von der Steilheit des Gradienten (Abbildung 9). Bei steileren Gradienten musste die Ligandendichte, die Zelladhäsion induzierte, größer sein. Untersucht wurden auch Faktoren, die die Zellpolarität regulieren. Stets verlief die Polarisierung hin zur höheren Ligandendichte, außer bei großen Zelldichten. Bei diesen wurde der Ligandengradient von der Wechselwirkung zwischen den Zellen dominiert.

In biologischen Systemen werden dynamische Prozesse zum großen Teil durch räumlich/zeitliche Konzentrationsgradienten auf einer Oberfläche oder in Lösung bestimmt. Daher sollten Methoden, mit denen dieses Verhalten untersucht wird, die räumlich-zeitliche Komponente nachzuahmen versuchen. Dynamische Prozesse an Konzentrationsgradienten kommen in vielen Zelltypen vor. Beispiele sind die Entzündungsantwort von Leukozyten und die Entwicklung von neuronalen oder embryonalen Zellen. Auch in bestimmten Krebszellen kommen sie vor.^[92] Erzeugt man diese Gradienten künstlich, erhält man Einblicke in die inter- und extrazellulären Vorgänge, die die Zellbeweglichkeit und Zell-Zell-

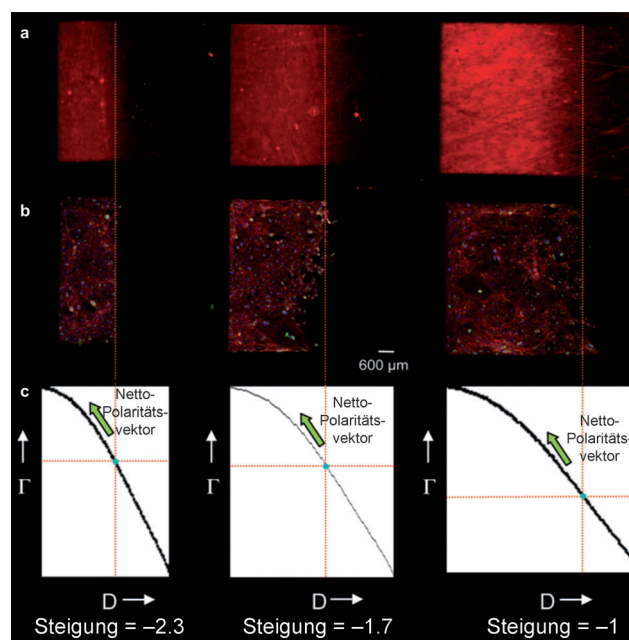


Abbildung 9. Bestimmung der Ligandendichte, die für die Zelladhäsion benötigt wird, und der Effekt auf die Zellpolarisierung für verschiedene RGD-Peptidgradienten: a) fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen eines immobilisierten Oxyamin-Rhodamin-Gradienten; b) fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von Zellkulturen, die an die RGD-Immobilisierungsgradienten anhaften. Zu erkennen ist, wie für eine hohe Dichte an Zellkeimen die Zelladhäsion von der Steilheit und der Dichte der RGD-Peptide abhängt. c) Auftragung der relativen Ligandendichte gegen den Abstand. Zu erkennen ist, dass für steilere Gradienten eine größere Ligandendichte benötigt wird, um Zelladhäsion zu erhalten (D ist der Abstand a–c in μm und Γ die Ligandendichte).^[72] Copyright 2008, The Royal Society of Chemistry.

Kommunikation steuern. Auch Anwendungen in der Gewebebezug („Tissue Engineering“) sind möglich.^[72]

Im einfachsten Fall schaltet man die Zelladhäsion auf einer dynamischen Oberfläche an/ab.^[84,93] Im Folgenden wird eine kurze, auf die Elektrochemie beschränkte Übersicht gegeben. Für eine allgemeinere Übersicht über die unterschiedlichen Methoden und Anwendungen von dynamischen Substraten für Zellstudien sei der Leser auf zwei jüngere Aufsätze verwiesen.^[94]

Zu den häufigsten Methoden, elektroaktive Substrate für Zelluntersuchungen einzusetzen, gehört die räumliche Änderung der Ligandendichte oder auch ihre An/Abschaltung. So stellten Mrksich und Mitarbeiter durch elektrochemische Oxidation von Hydrochinon Chinon-terminierte Monoschichten her, auf denen sie Proteine durch Diels-Alder-Reaktion immobilisierten.^[95] Als Erweiterung konnte der Ligand optional durch elektrochemische Reduktion zum Hydrochinon wieder freigesetzt werden.^[95] Mit diesem System ließ sich die Freisetzung/Adhäsion eines RGD-Peptids elektrochemisch regulieren. Dadurch wurden selektiv adhären Zellen von der Oberfläche freigesetzt und somit die Zellmigration angeschaltet.^[96] Darüber hinaus wurde auch über eine Kombination beider Methoden berichtet,^[97] nämlich über die Freisetzung von Zellen von Teilen der Oberfläche infolge der Freisetzung eines RGD-Liganden

durch elektrochemische Oxidation. Auslöser für die Zellmigration war die Diels-Alder-Reaktion des entstandenen Chinons mit dem RGD-Peptid, das mit einer Cyclopentadien-Markierung versehen war. Mit diesem System wurden auch von zwei verschiedenen Zellpopulationen Zelladhäsionsmuster erstellt.^[98]

Yousaf und Mitarbeiter arbeiteten mit einem zu dem von Mrksich leicht unterschiedlichen elektroaktiven System.^[99] Sie koppelten die gleiche (Hydro)Chinon-SAM, bei der das Chinon reaktiv ist und das Hydrochinon unreaktiv, an ein Aminoxyderivat zu einem Oxim. Dies brachte den großen Vorteil, dass sowohl das Oxim als auch das Chinon elektroaktiv waren. Dadurch ließ sich die Ausbeute der Reaktion in Echtzeit bestimmen.^[99] Lässt man dieses System gleichzeitig mikrofluidisch verarmen und unterschiedlich lange reagieren, entsteht ein Dichtegradient eines Oxyamin-terminierten RGD-Peptids. Zusammen mit μ CP von Hexadecanthal (HDT) als zelladhärentem „Start-Patch“ nach der FN-Physisorption gelang es somit, die Zellmigration räumlich und zeitlich (an/ab) zu schalten.^[35] Mit diesem System wurde der Einfluss der Richtung des Oberflächengradienten auf die haptotaktische Migration untersucht. Bevor der Hydrochinon-Gradient, der den HDT-„Patch“ durchschneidet, aktiviert wurde, proliferierten und haften die Zellen nur auf dem mit FN bedeckten HDT-„Patch“. Nach erfolgter Oxidation, und somit der Erstellung des Chinongradienten und folglich der Immobilisierung des Oxyamin-terminierten RGD-Peptids, wurde die Zellmigration angeschaltet, und die Zellen wanderten entlang des Gradienten in Richtung höherer RGD-Peptiddichte.

Das Hydrochinon-System wurde auch mit einer lichtempfindlichen Schutzgruppe (NVOC) kombiniert und somit mit dualer Funktionalität versehen. Dies machte es einfacher, ein gewünschtes Muster elektrochemisch aktiver Regionen zu erstellen.^[71] In einer Weiterentwicklung zeigten Yousaf und Mitarbeiter, wie ein dynamisches und reversibel elektroaktives Substrat auf Oberflächen, die mit Reaktivitätsmustern und Gradienten versehen sind, Liganden, Proteine und Zellen immobilisieren und wieder freisetzen kann.^[100] Dies erfolgte mit dem gleichen chemischen System des elektroaktiven Chinons SAM, kombiniert mit Oxyamin-Liganden. UV-Bestrahlung setzte die NVOC-Schutzgruppen frei und führte somit zu Mustern und Gradienten des Hydrochinons, das zum Chinon oxidiert werden konnte. Durch Zufügen des Oxyamin-terminierten RGD-Liganden wurde das Oximkonjugat hergestellt, das die Zelladhäsion bewirkt. Das System gestattete mehrere Zyklen von Immobilisierung und Freisetzung und war daher schalt- und wiederverwendbar.

Insbesondere wurde der Einfluss untersucht, den die Richtung und Steilheit von haptotaktischen Gradienten auf die Migrationsgeschwindigkeit von Zellen haben.^[101] Zunächst befanden sich die Zellen in μ CP, zelladhäsiven „Patches“ auf der Oberfläche. Unter Freisetzung von NVOC wurden dann zwei Gradienten aufgebaut, die sich hantelförmig quer über die „Patches“ erstreckten. Die beiden Gradienten waren unterschiedlich steil, der linke steiler. Nach Oxidation und Immobilisierung der Oxyamin-terminierten RGD-Liganden wurden die Gradienten in den zelladhäsiven Modus umgeschaltet, und die Zellmigration konnte unter-

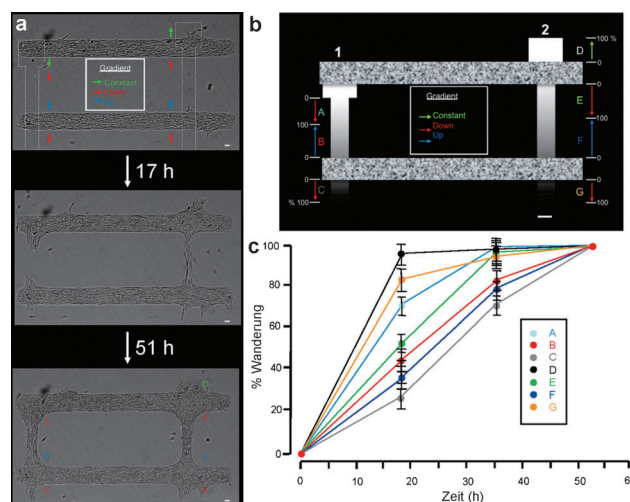


Abbildung 10. a) Mikroskopische Zeitrafferaufnahmen eines Systems zur Untersuchung des Einflusses der Gradientenrichtung und -steilheit auf die Migrationsgeschwindigkeit. Zwei hantelförmige RGD-Ligandengradienten unterschiedlicher Steilheit wurden quer über zwei parallele, zelladhäsive „Patches“ (μ CP) gelegt. Nach erfolgter RGD-Ligandenimmobilisierung migrierten die Zellen die beiden Gradienten hinauf und hinunter. (sb = 100 μ m). b) Zwei über die beiden „Patches“ gelegte Gradienten. Die Migrationszonen wurden definiert als gradientfrei (D) sowie als oberer (B, F) oder unterer (A, C, E, G) Gradientenabschnitt (sb = 200 μ m). c) Auftragung der zurückgelegten Strecke in % gegen die Zeit für jede Zone.^[101] Copyright 2011, American Chemical Society.

sucht werden (Abbildung 10a). Für die Migration wurden Zonen erfasst: ohne Gradienten (D), den Gradienten hinauf (B, F) oder hinunter (A, C, E, G), und die Zonen wurden auf jeweils 0 bis 100 % gesetzt (Abbildung 10b). Das Ergebnis ist in Abbildung 10c als prozentual zurückgelegte Strecke gegen die Zeit aufgetragen. Am zügigsten erfolgte die Migration im steileren Gradienten, sowohl hinauf als auch hinunter. Insgesamt wanderten die Zellen den Gradienten schneller hinunter als hinauf.

3.2. Technologische Anwendungen

3.2.1. Hochdurchsatzscreening

Auch im technologischen Bereich gibt es viele Beispiele, statische Gradienten im Hochdurchsatzscreening einzusetzen. Bereits 2001 verwendete Hillier Gradienten zur Katalysatorerkennung und -charakterisierung.^[46] Hierfür wurde ein Bedeckungsgradient von Platin mit einem In-plane-Potentialgradient auf einer ITO-Oberfläche erstellt und durch SECM mit einer nichtkatalytischen Redoxsonde charakterisiert. Ergebnis war eine gleichmäßig reaktive Katalysatoroberfläche. Wurde jedoch eine katalytische Redoxsonde für die Bildgebung verwendet, waren bei der Oxidation von Wasserstoff unterschiedliche Reaktivitäten auf der Oberfläche zu erkennen. Darüber hinaus wurden mithilfe eines In-plane-Potentialgradienten auf einer homogenen (Pt-)Katalysatorschicht verschiedene elektrochemische Reaktionen als Funktion des Potentials untersucht. Beispiele sind die Oxidationen von $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{2+}$ und von H_2 , letzteres in Gegenwart oder Abwesenheit von adsorbiertem CO .^[102]

Eine sehr ähnliche Versuchsreihe führen Crook und Mitarbeiter seit 2002 durch bipolare Elektrochemie durch. Bipolare Elektrochemie ist vorteilhaft aus praktischer Sicht, denn die Elektroden in der Lösung benötigen keine Anschlussdrähte. Dies macht eine Maßstabsvergrößerung für das Hochdurchsatzscreening erheblich einfacher. Möglich ist auch eine direkte optische Anzeige der elektrochemischen Reaktionen. Die Anzeige erfolgte durch die elektronisch erzeugte Chemilumineszenz von $[\text{Ru}(2,2'\text{-Bipyridin})_3]^{2+}$, die von der elektrochemischen Sensorreaktion chemisch entkoppelt, elektrisch aber an sie gekoppelt war.^[103] Infolge des In-plane-Potentialgradienten und durch den Status der bipolaren Elektrode, die sowohl Anode als auch Kathode ist, hängt die Länge des ECL-leuchtenden Bereichs auf der Elektrode vom formalen Potential der untersuchten Halbreaktion ab. In einer Modifizierung der Methode wurde als Reporterreaktion anstelle der ECL die elektrochemische Auflösung von Ag verwendet.^[104] Dadurch blieb das Ergebnis, nämlich die Verkürzung eines Ag-Mikrobands, dauerhaft bestehen und war mit dem Auge oder unter der Lupe ablesbar. Die Empfindlichkeit und Nachweisgrenze der Methode ließen sich durch die Querschnittsfläche einstellen.

Mit der elektrochemischen Auflösung von Ag als Reporterreaktion wurde ein Screening auf Elektrokatalysatoren hin durchgeführt, die die Sauerstoffreduktion (ORR) katalysieren.^[105] Pt, ITO und Au wurden miteinander verglichen. Ergebnis war eine direkte Beziehung der Zahl aufgelöster Ag-Mikrobänder zur Aktivität des Elektrokatalysators. In einer neueren Arbeit wurde die Methode als Parallelanordnung gefahren. Drei Dimetall-Elektrokatalysatoren (Pd-M; mit $M = \text{Au}, \text{Co}, \text{W}$) wurden in elf unterschiedlichen Zusammensetzungen hergestellt.^[106] Um das Risiko einer Katalysatorvergiftung zu minimieren, wurden anstelle von Ag Cr-Mikrobänder verwendet. Abbildung 11a zeigt mikroskopische Aufnahmen einer bipolaren Elektrode vor und nach dem Screening. Die roten Streifen deuten die restliche Zahl der Cr-Mikrobänder an, die durch die jeweiligen Pd-Co-Zusammensetzungen mit entsprechendem Onset-Potential der ORR aufgelöst wurden. Auf diese Weise konnten die unterschiedlichen Zusammensetzungen zuverlässig verglichen werden.

Mit einem In-plane-Potentialgradienten mit asymmetrischer Elektrodenkonfiguration stellten Macpherson und Mitarbeiter Dichte- und Größengradienten von Ag-NPs auf SWNT-Netzwerken her.^[107] Mithilfe dieser Gradienten untersuchten und optimierten sie die oberflächenverstärkte Laser-Raman-Spektroskopie (SERS) als Funktion der Größe und Dichte der NPs. Shannon und Mitarbeiter verwendeten einen durch bipolare Elektrochemie erzeugten In-plane-Potentialgradienten, um Legierungsgradienten von Ag-Au auf Edelstahl herzustellen.^[62b] An diesen Gradienten führten sie ein Screening auf die maximale SERS-Intensität hin durch. Diese wurde bei 100 % Ag und bei einer Legierungszusammensetzung von 70 % Ag/30 % Au erreicht.

Unsere Gruppe untersuchte mit elektrochemisch erzeugten Lösungsgradienten die chemische Reaktivität von Oberflächenreaktionen in hochgradig paralleler Weise.^[33] Hierfür wurden anhand von elektrochemisch erzeugten Gradienten eines Reaktionsparameters (pH) und eines Katalysators (Cu^+) in Lösung Oberflächengradienten auf der Mikrome-

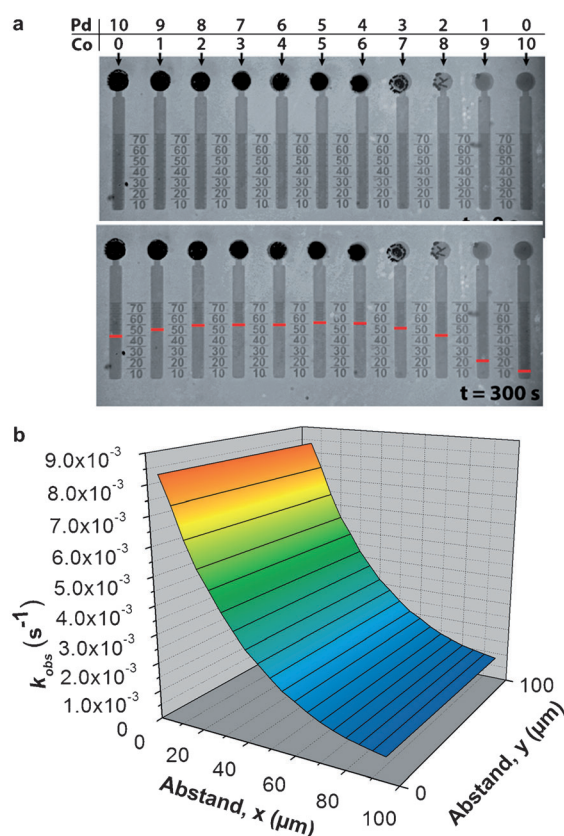


Abbildung 11. a) Lichtmikroskopische Aufnahmen der Cr-Mikrobänder. Zu erkennen ist die Zahl an Cr-Mikrobändern, die bei unterschiedlicher Pd-Co-Zusammensetzung aufgelöst wurden. Die roten Streifen zeigen die Zahl der am Ende aufgelösten Cr-Mikrobänder an.^[106] Copyright 2013, American Chemical Society. b) 3D-Reaktivitätskarte der Kinetiken der e-Klickreaktion. Die k_{obs} -Werte zwischen den beiden Elektroden sind gezeigt.^[33]

terskala erstellt. An diesen Gradienten wurde die Reaktionskinetik der Hydrolyse von (oberflächengebundenen) Iminen beziehungsweise die der Kupfer(I)-katalysierten 1,3-dipolaren Azid-Alkin-Cycloaddition untersucht. In Abbildung 11b ist eine 3D-Reaktivitätskarte der e-Klick-Reaktionskinetiken dargestellt. Experimentelle Daten wurden mit theoretischen Modellierungsdaten verglichen, um daraus die Ordnung der Klickreaktion unter Cu^+ -Katalyse (2) zu ermitteln.

3.2.2. Hochdurchsatzabscheidung (Hochdurchsatzgalvanisierung)

Aizenberg und Mitarbeiter entwickelten zwei Systeme, mit denen sie Hochdurchsatzabscheidungen durchführten. Ein System bestand aus einem Mikrofluidikgradienten eines Reaktionsparameters, kombiniert mit elektrochemischer Abscheidung. Dadurch konnten die Parameter ermittelt werden, die für die Morphologie des abgeschiedenen Polypyrrols (PPy) verantwortlich sind.^[108] Variiert wurden die Konzentration des monomeren Pyrrols, PBS und der pH-Wert, und nach Optimierung der Abscheidungsbedingungen wurden PPy-Oberflächen mit großer Oberfläche und großen

Streu- und Absorptionsquerschnitten oder auch superhydrophoben Eigenschaften hergestellt. Das zweite System bestand aus dem in Abschnitt 2.3.2 beschriebenen STEPS^[75] und fand bereits mehrere Anwendungen. Dazu gehört die Kombination mit „Nanoskiving“ (zu Deutsch etwa: Nano-Hartschalen oder Nano-Dünnschleifen). Mit dieser Methode wurden periodische Anordnungen konzentrischer Metallringe, so genannter Ringresonatoren, mit Gradient des Ringzwischenraums hergestellt (Abbildung 12 a,b). Ein anderes Beispiel ist

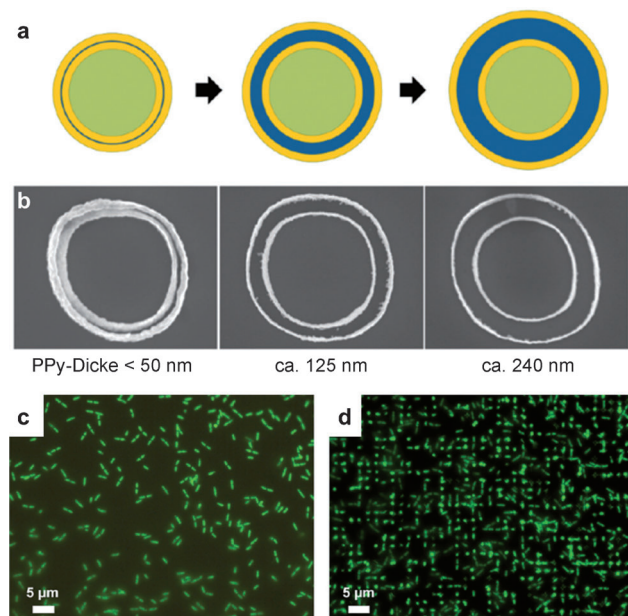


Abbildung 12. a) Herstellung von Ringresonatoren mit Abstandsgradient der Ringe (grün, Epoxy-Stammstruktur des Kerns; gelb: sputterbeschichtetes Gold, blau: PPy). b) SEM-Aufnahme von Ringresonatoren mit Gradient des Ringzwischenraums. c,d) Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen der spontanen Musterbildung von Bakterien auf einer Oberfläche, die einen Abstandsgradienten zwischen den HAR-Nano-Säulen aufweist. Bei großen Zwischenräumen wurde keine Musterbildung beobachtet (c). Waren die Säulen breiter mit kleineren Zwischenräumen, kam es zur Musterbildung (d).^[75] Copyright 2011, American Chemical Society.

eine Oberfläche mit HAR-Strukturen, die variable Zwischenräume und Säulendurchmesser aufweist und auf der die spontane Musterbildung von stäbchenförmigen Bakterien beobachtet und untersucht werden konnte (Abbildung 12 c,d).^[75,109]

Auch auf Partikel ließ sich die Hochdurchsatzabscheidung anwenden. Oscarsson und Mitarbeiter beschrieben die Herstellung von vielen mikrometergroßen Partikeln, die sich durch einen oder mehrere funktionalisierte „Patches“ auszeichnen,^[110] aber auch mit Gold- und Proteingradienten ausgestattet sein können.^[34] Kuhn und Mitarbeiter berichteten über eine Hochdurchsatzmethode zur Fertigung von Janus-Partikeln, zumeist auf der Skala von Hundertstelmikrometern, durch bipolare Elektrochemie.^[63b] Hierbei sorgte ein In-plane-Potentialgradient auf einem einzigen Partikel für zwei verschiedene elektrochemische Reaktionen auf beiden Partikelseiten. Mithilfe der durch Wasserelektrolyse auf beiden

Partikelseiten erzeugten pH-Gradienten lassen sich Polymerisationen oder Ausfällungen durchführen. Durch Sol-Gel-Prozesse wurden Silicate, Silicium und TiO₂ abgeschieden, aber auch organische Schichten, zum Beispiel Farbstoffe durch elektrophoretische Abscheidung auf einer Seite eines glasartigen Kohlenstoffpartikels. Diese Methode wurde auch auf kleinere, mikrometergroße Partikel und Drähte erweitert, die mit Metallen (Au, Ag) galvanisiert wurden.^[111] Andere Hochdurchsatzgalvanisierungen bestanden aus der Abscheidung von Au-Pd-Gradienten, durch die NWs mit kontinuierlich veränderter Zusammensetzung der Au-Pd-Legierung gefertigt wurden.^[50]

3.2.3. Antrieb (Erzeugung von Bewegung)

Statische Gradienten können Triebkraft für Bewegung sein, zum Beispiel von Flüssigkeitströpfchen. Berggren und Mitarbeiter demonstrierten den Antrieb von Flüssigkeiten auf statischen, mithilfe von In-plane-Potentialgradienten hergestellten Benetzbarkeitsgradienten.^[57] Das Prinzip beruht auf den großen Kontaktwinkelunterschieden von Wassertropfchen zwischen der oxidierten und reduzierten Oberfläche eines leitfähigen, mit Dodecylbenzolsulfonsäure dotierten Polyanilins.

Dynamische Gradienten haben gegenüber statischen deutliche Vorteile beim gezielten Antrieb von Flüssigkeiten, denn sie bieten eine räumliche und zeitliche Kontrolle über die Bewegung. Abbott und Mitarbeiter verwendeten dynamische Gradienten von oberflächenaktiven Substanzen ((11-Ferrocenylundecyl)trimethylammonium), die elektrochemisch und durch Diffusion erzeugt wurden, um die Bewegung und Position von wässrigen und organischen Flüssigkeiten zu manipulieren.^[26] In Mikrokanälen wurden Tröpfchen eines nematischen Flüssigkristalls (LC, 4-*n*-Pentyl-4'-cyanbiphenyl) dynamisch und gezielt in Richtung der oxidierenden Elektrode und weg von der reduzierenden Elektrode bewegt (Abbildung 13 a,b). Darüber hinaus war es möglich, Mikropartikel aus Schwefel, die auf der Lösung mit der oberflächenaktiven Substanz schwammen, in kontrollierter Weise von den reduzierenden Elektroden fortzubewegen (Abbildung 13 c). Richtung und Geschwindigkeit ließen sich durch zeitliche Potentialänderung anpassen (Abbildung 13 d). Tada und Mitarbeiter fertigten aus elektrochemisch kontrollierten In-plane-Potentialgradienten dynamische Benetzbarkeitsgradienten, auf denen sie Tröpfchen von Nitrobenzol, Dichlormethan und Hexadecan gezielt bewegten.^[52] Der Gradient wurde durch Positionsverlagerung des $E_{1/2}$ -Potentials von FC auf der Oberfläche variiert. Dies gelang durch Änderung der anliegenden Offset-Spannung und des gesamten anliegenden Potentialgradienten. Darüber hinaus wurde eine rudimentäre Methode vorgestellt, Mikropartikel zu manipulieren. Das sich bewegende Tröpfchen stieß hierbei 40 µm große Glaskügelchen von voran.

3.2.4. Zu elektronischen Bauelementen

Es gibt bereits einige Beispiele für die Erzeugung von Gradienten für die Entwicklung von elektronischen Bauelementen. Sailor und Mitarbeiter demonstrierten 2002 die

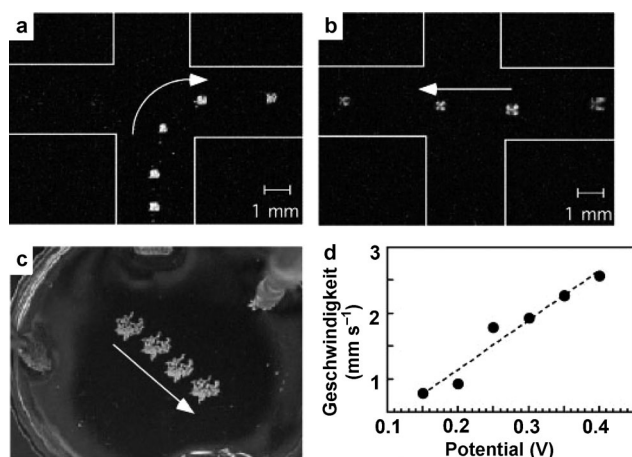


Abbildung 13. Zeitrafferaufnahmen (ca. 0.5 Hz) von LC-Tröpfchen, deren Bewegung in einem mikrofluidischen Netzwerk dynamisch beeinflusst wird. a) Das LC-Tröpfchen kommt von unten; der rechte Kanal hat ein Potential von 0.3 V, der untere von -0.3 V gegen SCE. b) Das LC-Tröpfchen kommt von rechts; der rechte Kanal hat ein Potential von -0.3 V, der linke von 0.3 V gegen SCE. c) Zeitrafferaufnahme (ca. 0.3 Hz) der kontrollierten Bewegung eines Schwefel-Mikropartikels, das auf der Oberfläche einer Lösung mit oberflächenaktiven Substanzen aufschwimmt. Die Bewegung verläuft weg von den reduzierenden Pt-Elektroden links und oben. d) Graph der Geschwindigkeit des Tröpfchens gegen das angelegte Potential von Anode und Kathode.^[26] Copyright 1999, AAAS.

elektrochemische Fabrikation eines Porengrößengradienten in Si durch asymmetrische Elektrodenkonfiguration. Dieser Gradienten wurde als Größenausschlussmatrix zur Bestimmung der Proteingröße verwendet.^[64] Ebenfalls vorgestellt wurde ein pH-gesteuertes Gating für Proteine und sein Nachweis durch optische Reflektivitätsmessungen. Ein Rugate-Filter mit Wellenlängengradient im Rejektionsband wurde hergestellt^[112] sowie ein Ethanolensensor für wässrige Lösungen, der aus einem Gradienten chemisch modifizierter Porenwände in dünnen Filmen aus porösem Silicium bestand.^[67]

Encinas und Mitarbeiter beschrieben einen Mikrowellen-Phasenschalter mit verbessertem nichtreziproken Verhalten. Hierfür fertigten sie eine nichtreziproke Mikrostreifenleitung mit Längengradienten von magnetischen Ni-NWs an, den sie durch simultane Galvanisierung und Tauchbeschichtung erhielten.^[74] Aus dem NW-Längengradienten (Abbildung 14a,b) resultierte effektiv ein Permittivitätsgradient entlang der Breite der Mikrostreifenleitung. Dieses Bauelement ergab bessere Resultate (Abbildung 14c) als eines mit treppenartigem, über die NW-Länge asymmetrisch beladenem Profil.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Seit etwa 10 bis 15 Jahren entwickelt sich die Forschung an elektrochemisch hergestellten Gradienten rasant. Neue Methoden wurden entwickelt, von rein elektrochemischen wie diffusionsbasierende Systeme oder In-plane-Potentialgradienten bis hin zu Methoden, die Elektrochemie zum Beispiel mit Licht oder Magnetfeldern kombinieren. Auch auf An-

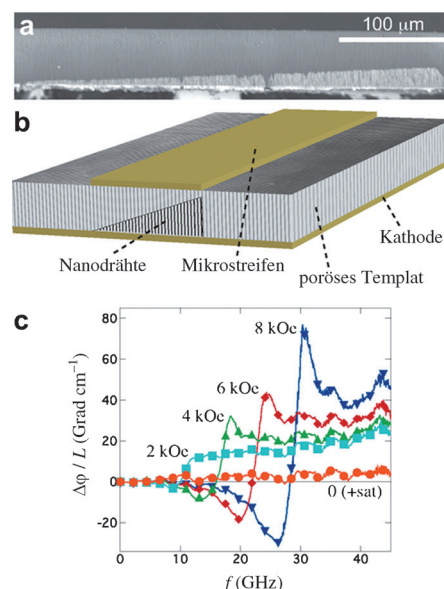


Abbildung 14. a) SEM-Bild von einer 390 µm breiten Anordnung von NWs mit NW-Längengradienten. b) Darstellung einer nichtreziproken Mikrostreifenleitung. c) Graphische Auftragung, die die differentielle Phasenverschiebung für die nichtreziproken Mikrostreifenleitung anzeigt.^[74] Copyright 2011, American Chemical Society.

wendungsseite gibt es gewaltige Fortschritte. Elektrochemisch erzeugte Gradienten finden umfassend Anwendung in der Biologie, im Hochdurchsatzscreening von Parametern, die die Zelladhäsion und -morphologie usw. beeinflussen, sowie in der Hochdurchsatzabscheidung von responsiven, filmbildenden Biopolymeren und molekularen Gelatoren. Auch im technischen Bereich gibt es viele Anwendungen wie das Hochdurchsatzscreening von Katalysatoren und die Hochdurchsatzgalvanisierung. Mit elektrochemisch erzeugten Gradienten werden zudem Abscheidungsbedingungen optimiert oder Janus-Partikel hergestellt. Die Gradienten finden ebenfalls Eingang in die Entwicklung von elektronischen Bauelementen und werden zur Erzeugung von Antriebskraft genutzt, zum Beispiel für die Bewegung von Flüssigkeitströpfchen.

In den meisten Anwendungen werden statische Gradienten eingesetzt. Es gibt jedoch einen stärker werdenden Trend in Richtung dynamischer Gradienten. Dynamik ist wichtig, um Prozesse räumlich-zeitlich untersuchen oder beeinflussen zu können. Allerdings steht die räumlich-zeitliche Kontrolle von elektrochemischen Gradienten noch sehr am Anfang. Dennoch gibt es einige neuere, höchst interessante und vielversprechende Berichte über die Flexibilität und Leistungsfähigkeit solcher Methoden. Zum Beispiel wurde untersucht, welchen Einfluss haptische Gradienten, insbesondere ihre Richtung und Steilheit, auf die Zellbewegung haben, oder ob es möglich ist, durch dynamische Gradienten Flüssigkeitströpfchen gerichtet in Bewegung zu setzen.

Im Fall von räumlich und zeitlich kontrollierten Gradienten im mm- bis cm-Bereich stellen wir uns Anwendungen für den Tröpfchenantrieb vor, zum Beispiel in der Nanoelektrochemie. In dieser Größenordnung sind besonders In-plane-Gradienten interessant. Räumlich-zeitlich kontrollierte Gradi-

enten auf Mikrometerskala helfen bei der Untersuchung von Zell-Zell-Wechselwirkungen, Migration (Haptotaxis, Chemotaxis) und anderen Charakteristika sowohl im Ensemble als auch an der Einzelzelle.^[25,101] Insbesondere gilt dies für Systeme im Gesundheitsbereich wie die Angiogenese (Entstehung von Blutgefäßen aus Angioplasten) und Wundheilung oder für bestimmte Krebsarten.^[92] Eine sehr interessante Entwicklung ist, die Methoden auf Gradienten innerhalb der Zelle auszuweiten.^[8,9,113] Dadurch wäre es möglich, eine Vielzahl von Prozessen zu untersuchen oder zu beeinflussen.^[4] In dieser Größenordnung eignen sich elektrochemische Gradienten, die durch In-plane-Potentialgradienten und Diffusionsmethoden hergestellt werden. Abgesehen von den hier beschriebenen, elektroaktiven und leistungsfähigen SAMs wäre es auch interessant, neu entwickelte elektroaktive SAMs, zum Beispiel elektroaktive supramolekulare SAMs von β -Cyclodextrin,^[114] Cucurbituril^[115] oder anderen reversibel elektroaktiven Materialschichten,^[116] die bereits zur reversiblen Bindung von Proteinen, Peptiden und Zellen eingesetzt worden sind, mit In-plane-Potentialgradienten zu kombinieren. Darüber hinaus wäre es möglich, anhand von räumlich und zeitlich kontrollierten mikro-/nanometergroßen Gradienten Nanoobjekte wie NPs,^[117] Nanocontainer (z.B. Viruscapside) und Einzelmoleküle in gerichtete Bewegung zu setzen. Diese Systeme könnten in der Nanochemie und Nanoantriebstechnik Anwendung finden. Hierfür müssen allerdings auch die elektrochemischen Gradienten selbst noch weiterentwickelt werden. Gradienten auf Sub- μ m-Skala könnten durch die Diffusionsmethode oder die Verknüpfung von Elektrochemie mit Licht hergestellt werden. Zusammenfassend beziehen sich die in diesem Aufsatz beschriebenen Arbeiten auf sowohl die etablierten als auch die neuen Methoden, Gradienten elektrochemisch herzustellen. Dank all dieser Methoden steht nun eine Vielzahl neuer Anwendungen zur Verfügung. Besonders vielversprechend gestaltet sich die Entwicklung hin zu dynamischen Phänomenen, denen eine große Zukunft vorhergesagt wird.

Wir danken Maaïke Heitink für die Erstellung der Schemata in Abschnitt 2 und Tjeerd Willem Droogers für den Entwurf des Vortitelbilds. Die Arbeit wurde von der Fachgruppe Chemische Wetenschappen der Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek gefördert (NWO-CW, Vici-Stipendium 700.58.443 für J.H.).

Eingegangen am 28. November 2013
Online veröffentlicht am 24. Juni 2014

Übersetzt von Dr. Roswitha Harrer, Otterberg

- [1] M. Weber, R. Hauschild, J. Schwarz, C. Moussion, I. de Vries, D. F. Legler, S. A. Luther, T. Bollenbach, M. Sixt, *Science* **2013**, 339, 328.
- [2] a) M. Ueda, Y. Sako, T. Tanaka, P. Devreotes, T. Yanagida, *Science* **2001**, 294, 864; b) P. J. M. Van Haastert, P. N. Devreotes, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2004**, 5, 626; c) G. Servant, O. D. Weiner, P. Herzmark, T. Balla, J. W. Sedat, H. R. Bourne, *Science* **2000**, 287, 1037.

- [3] B. G. Fuller, M. A. Lampson, E. A. Foley, S. Rosasco-Nitcher, K. V. Le, P. Tobelmann, D. L. Brautigan, P. T. Stukenberg, T. M. Kapoor, *Nature* **2008**, 453, 1132.
- [4] B. N. Kholodenko, J. F. Hancock, W. Kolch, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2010**, 11, 414.
- [5] a) N. I. Markevich, M. A. Tsyganov, J. B. Hoek, B. N. Kholodenko, *Mol. Syst. Biol.* **2006**, 2, 61; b) H. Meinhardt, A. Gierer, *Bioessays* **2000**, 22, 753; c) S. R. Neves, P. Tsokas, A. Sarkar, E. A. Grace, P. Rangamani, S. M. Taubenfeld, C. M. Alberini, J. C. Schaff, R. D. Blitzer, I. I. Moraru, R. Iyengar, *Cell* **2008**, 133, 666.
- [6] a) O. Brandman, T. Meyer, *Science* **2008**, 322, 390; b) Q. A. Justman, Z. Serber, J. E. Ferrell, H. El-Samad, K. M. Shokat, *Science* **2009**, 324, 509.
- [7] a) C. Wu, S. B. Asokan, M. E. Berginski, E. M. Haynes, N. E. Sharpless, J. D. Griffith, S. M. Gomez, J. E. Bear, *Cell* **2012**, 148, 973; b) N. L. Jeon, H. Baskaran, S. K. W. Dertinger, G. M. Whitesides, L. Van De Water, M. Toner, *Nat. Biotechnol.* **2002**, 20, 826; c) J. Wu, X. Wu, F. Lin, *Lab Chip* **2013**, 13, 2484.
- [8] Y. I. Wu, D. Frey, O. I. Lungu, A. Jaehrig, I. Schlichting, B. Kuhlman, K. M. Hahn, *Nature* **2009**, 461, 104.
- [9] a) A. Levskaya, O. D. Weiner, W. A. Lim, C. A. Voigt, *Nature* **2009**, 461, 997; b) C. Hoffmann, E. Mazari, S. Lallet, R. Le Borgne, V. Marchi, C. Gosse, Z. Gueroui, *Nat. Nanotechnol.* **2013**, 8, 199.
- [10] C. G. Simon, S. Lin-Gibson, *Adv. Mater.* **2011**, 23, 369.
- [11] a) T. P. Kunzler, T. Drobek, M. Schuler, N. D. Spencer, *Biomaterials* **2007**, 28, 2175; b) C. Zink, H. Hall, D. M. Brunette, N. D. Spencer, *Biomaterials* **2012**, 33, 8055.
- [12] W. F. Maier, K. Stöwe, S. Sieg, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 6122; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6016.
- [13] a) S. Jayaraman, A. C. Hillier, *J. Comb. Chem.* **2004**, 6, 27; b) S. Jayaraman, A. C. Hillier, *Meas. Sci. Technol.* **2005**, 16, 5.
- [14] R. A. Potyrailo, V. M. Mirsky, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 770.
- [15] R. B. van Dover, L. F. Schneemeyer, R. M. Fleming, *Nature* **1998**, 392, 162.
- [16] a) M. K. Chaudhury, G. M. Whitesides, *Science* **1992**, 256, 1539; b) S. Daniel, M. K. Chaudhury, J. C. Chen, *Science* **2001**, 291, 633.
- [17] K. Ichimura, S.-K. Oh, M. Nakagawa, *Science* **2000**, 288, 1624.
- [18] T. Chang, D. I. Rozkiewicz, B. J. Ravoo, E. W. Meijer, D. N. Reinhoudt, *Nano Lett.* **2007**, 7, 978.
- [19] P. Burgos, Z. Zhang, R. Golestanian, G. J. Leggett, M. Geoghegan, *ACS Nano* **2009**, 3, 3235.
- [20] A. Perl, A. Gomez-Casado, D. Thompson, H. H. Dam, P. Jonkhøj, D. N. Reinhoudt, J. Huskens, *Nat. Chem.* **2011**, 3, 317.
- [21] S. Morgenthaler, C. Zink, N. D. Spencer, *Soft Matter* **2008**, 4, 419.
- [22] a) J. Genzer, R. R. Bhat, *Langmuir* **2008**, 24, 2294; b) M. S. Kim, G. Khang, H. B. Lee, *Prog. Polym. Sci.* **2008**, 33, 138; c) X. Lin, Q. He, J. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3584; d) J. Genzer, *Annu. Rev. Mater. Res.* **2012**, 42, 435.
- [23] N. L. Jeon, S. K. W. Dertinger, D. T. Chiu, I. S. Choi, A. D. Stroock, G. M. Whitesides, *Langmuir* **2000**, 16, 8311.
- [24] a) T. M. Keenan, A. Folch, *Lab Chip* **2008**, 8, 34; b) S. Kim, H. J. Kim, N. L. Jeon, *Integr. Biol.* **2010**, 2, 584.
- [25] B. Meier, A. Zielinski, C. Weber, D. Arcizet, S. Youssef, T. Franosch, J. O. Rädler, D. Heinrich, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, 108, 11417.
- [26] B. S. Gallardo, V. K. Gupta, F. D. Egerton, L. I. Jong, V. S. Craig, R. R. Shah, N. L. Abbott, *Science* **1999**, 283, 57.
- [27] a) S. Fiedler, R. Hagedorn, T. Schnelle, E. Richter, B. Wagner, G. Fuhr, *Anal. Chem.* **1995**, 67, 820; b) K. Macounová, C. R. Cabrera, M. R. Holl, P. Yager, *Anal. Chem.* **2000**, 72, 3745; c) S. M. Mitrovski, R. G. Nuzzo, *Lab Chip* **2005**, 5, 634; d) D. Kohlheyer, J. C. T. Eijkel, S. Schlautmann, A. van den Berg, R. B. M. Schasfoort, *Anal. Chem.* **2007**, 79, 8190; e) C. Nicosia,

- S. O. Krabbenborg, D. N. Reinhoudt, J. Huskens, *Supramol. Chem.* **2013**, 25, 756.
- [28] a) X. Cheng, U. A. Gurkan, C. J. Dehen, M. P. Tate, H. W. Hillhouse, G. J. Simpson, O. Akkus, *Biomaterials* **2008**, 29, 3278; b) N. G. Weiss, M. A. Hayes, A. A. Garcia, R. R. Ansari, *Langmuir* **2011**, 27, 494.
- [29] C. Nicosia, S. O. Krabbenborg, P. Chen, J. Huskens, *J. Mater. Chem. B* **2013**, 1, 5417.
- [30] B. Li, B. Yu, W. T. S. Huck, W. Liu, F. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 1708.
- [31] Q. Zhou, Q. Xie, Y. Fu, Z. Su, X. e. Jia, S. Yao, *J. Phys. Chem. B* **2007**, 111, 11276.
- [32] J. van Weerd, S. O. Krabbenborg, J. Eijkel, M. Karperien, J. Huskens, P. Jonkheijm, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 100.
- [33] S. O. Krabbenborg, C. Nicosia, P. Chen, J. Huskens, *Nat. Commun.* **2013**, 4, 1667.
- [34] K. Eriksson, P. Palmgren, L. Nyholm, S. Oscarsson, *Langmuir* **2012**, 28, 10318.
- [35] B. M. Lamb, N. P. Westcott, M. N. Yousaf, *ChemBioChem* **2008**, 9, 2628.
- [36] N. P. Westcott, B. M. Lamb, M. N. Yousaf, *Anal. Chem.* **2009**, 81, 3297.
- [37] R. H. Terrill, K. M. Balss, Y. Zhang, P. W. Bohn, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 988.
- [38] a) K. M. Balss, B. D. Coleman, C. H. Lansford, R. T. Haasch, P. W. Bohn, *J. Phys. Chem. B* **2001**, 105, 8970; b) K. M. Balss, T.-C. Kuo, P. W. Bohn, *J. Phys. Chem. B* **2003**, 107, 994.
- [39] a) B. D. Coleman, N. Finnegan, P. W. Bohn, *J. Electroanal. Chem.* **2004**, 571, 139; b) B. D. Coleman, N. Finnegan, P. W. Bohn, *Thin Solid Films* **2004**, 467, 121.
- [40] S. T. Plummer, P. W. Bohn, *Langmuir* **2002**, 18, 4142.
- [41] a) S. T. Plummer, Q. Wang, P. W. Bohn, R. Stockton, M. A. Schwartz, *Langmuir* **2003**, 19, 7528; b) L. Liu, B. D. Ratner, E. H. Sage, S. Jiang, *Langmuir* **2007**, 23, 11168.
- [42] a) Q. Wang, P. W. Bohn, *J. Phys. Chem. B* **2003**, 107, 12578; b) Q. Wang, J. A. Jakubowski, J. V. Sweedler, P. W. Bohn, *Anal. Chem.* **2004**, 76, 1.
- [43] Q. Wang, P. W. Bohn, *Thin Solid Films* **2006**, 513, 338.
- [44] a) X. Wang, P. W. Bohn, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6825; b) X. Wang, R. T. Haasch, P. W. Bohn, *Langmuir* **2005**, 21, 8452.
- [45] a) X. Wang, H. Tu, P. V. Braun, P. W. Bohn, *Langmuir* **2006**, 22, 817; b) X. J. Wang, P. W. Bohn, *Adv. Mater.* **2007**, 19, 515.
- [46] S. Jayaraman, A. C. Hillier, *Langmuir* **2001**, 17, 7857.
- [47] E. L. May, A. C. Hillier, *Anal. Chem.* **2005**, 77, 6487.
- [48] E. L. Ratcliff, A. C. Hillier, *Langmuir* **2007**, 23, 9905.
- [49] T. Sehayek, A. Vaskevich, I. Rubinstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4718.
- [50] T. Sehayek, T. Bendikov, A. Vaskevich, I. Rubinstein, *Adv. Funct. Mater.* **2006**, 16, 693.
- [51] T. Sehayek, D. Meisel, A. Vaskevich, I. Rubinstein, *Isr. J. Chem.* **2008**, 48, 359.
- [52] R. Yamada, H. Tada, *Langmuir* **2005**, 21, 4254.
- [53] S. E. Fosdick, J. A. Crooks, B.-Y. Chang, R. M. Crooks, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9226.
- [54] a) S. E. Fosdick, K. N. Knust, K. Scida, R. M. Crooks, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 10632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10438; b) G. Loget, D. Zigah, L. Bouffier, N. Sojic, A. Kuhn, *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46, 2513.
- [55] C. Ulrich, O. Andersson, L. Nyholm, F. Björefors, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3076; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3034.
- [56] C. Ulrich, O. Andersson, L. Nyholm, F. Björefors, *Anal. Chem.* **2009**, 81, 453.
- [57] J. Isaksson, N. D. Robinson, M. Berggren, *Thin Solid Films* **2006**, 515, 2003.
- [58] S. Inagi, Y. Ishiguro, M. Atobe, T. Fuchigami, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 10334; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 10136.
- [59] Y. Ishiguro, S. Inagi, T. Fuchigami, *Langmuir* **2011**, 27, 7158.
- [60] N. Shida, Y. Ishiguro, M. Atobe, T. Fuchigami, S. Inagi, *ACS Macro Lett.* **2012**, 1, 656.
- [61] S. Inagi, H. Nagai, I. Tomita, T. Fuchigami, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 6748; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6616.
- [62] a) S. Ramakrishnan, C. Shannon, *Langmuir* **2010**, 26, 4602; b) R. Ramaswamy, C. Shannon, *Langmuir* **2011**, 27, 878.
- [63] a) T. R. Kline, W. F. Paxton, Y. Wang, D. Velegol, T. E. Mallouk, A. Sen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17150; b) G. Loget, J. Roche, E. Gianessi, L. Bouffier, A. Kuhn, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 20033.
- [64] B. E. Collins, K. P. S. Dancil, G. Abbi, M. J. Sailor, *Adv. Funct. Mater.* **2002**, 12, 187.
- [65] L. M. Karlsson, P. Tengvall, I. Lundström, H. Arwin, *J. Electrochem. Soc.* **2002**, 149, C648.
- [66] K. Kant, S. P. Low, A. Marshal, J. G. Shapter, D. Losic, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2010**, 2, 3447.
- [67] C. M. Thompson, M. Nieuwoudt, A. M. Ruminski, M. J. Sailor, G. M. Miskelly, *Langmuir* **2010**, 26, 7598.
- [68] L. R. Clements, P.-Y. Wang, W.-B. Tsai, H. Thissen, N. H. Voelcker, *Lab Chip* **2012**, 12, 1480.
- [69] T. M. Day, P. R. Unwin, N. R. Wilson, J. V. Macpherson, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10639.
- [70] T. S. Hansen, J. U. Lind, A. E. Dagaard, S. Hvilsted, T. L. Andresen, N. B. Larsen, *Langmuir* **2010**, 26, 16171.
- [71] W. S. Dillmore, M. N. Yousaf, M. Mrksich, *Langmuir* **2004**, 20, 7223.
- [72] E. W. L. Chan, M. N. Yousaf, *Mol. Biosyst.* **2008**, 4, 746.
- [73] J. Suzurikawa, M. Nakao, R. Kanzaki, H. Takahashi, *Sens. Actuators B* **2010**, 149, 205.
- [74] C. E. Carreón-González, J. De La Torre Medina, L. Piroux, A. Encinas, *Nano Lett.* **2011**, 11, 2023.
- [75] P. Kim, A. K. Epstein, M. Khan, L. D. Zarzar, D. J. Lipomi, G. M. Whitesides, J. Aizenberg, *Nano Lett.* **2012**, 12, 527.
- [76] P. Kim, W. E. Adorno-Martinez, M. Khan, J. Aizenberg, *Nat. Protoc.* **2012**, 7, 311.
- [77] R. Venkatasubramanian, K. Jin, N. S. Pesika, *Langmuir* **2011**, 27, 3261.
- [78] a) T. Z. Fahidy, *J. Appl. Electrochem.* **1983**, 13, 553; b) R. A. Tacke, L. J. J. Janssen, *J. Appl. Electrochem.* **1995**, 25, 1; c) J. M. D. Coey, G. Hinds, *J. Alloys Compd.* **2001**, 326, 238.
- [79] K. Tschulik, J. A. Koza, M. Uhlemann, A. Gebert, L. Schultz, *Electrochem. Commun.* **2009**, 11, 2241.
- [80] a) J. König, K. Tschulik, L. Büttner, M. Uhlemann, J. Czarnecki, *Anal. Chem.* **2013**, 85, 3087; b) K. Tschulik, C. Cierpka, A. Gebert, L. Schultz, C. J. Kähler, M. Uhlemann, *Anal. Chem.* **2011**, 83, 3275.
- [81] a) P. Dunne, L. Mazza, J. M. D. Coey, *Phys. Rev. Lett.* **2011**, 107, 024501; b) K. Tschulik, R. Sueptitz, M. Uhlemann, L. Schultz, A. Gebert, *Electrochim. Acta* **2011**, 56, 5174.
- [82] K. Tschulik, X. Yang, G. Mutschke, M. Uhlemann, K. Eckert, R. Sueptitz, L. Schultz, A. Gebert, *Electrochem. Commun.* **2011**, 13, 946.
- [83] K. Tschulik, C. Cierpka, G. Mutschke, A. Gebert, L. Schultz, M. Uhlemann, *Anal. Chem.* **2012**, 84, 2328.
- [84] M. Mrksich, *Acta Biomater.* **2009**, 5, 832.
- [85] Y. L. Khung, G. Barritt, N. H. Voelcker, *Exp. Cell Res.* **2008**, 314, 789.
- [86] A. M. D. Wan, R. M. Schur, C. K. Ober, C. Fischbach, D. Gourdon, G. G. Malliaras, *Adv. Mater.* **2012**, 24, 2501.
- [87] a) L.-Q. Wu, A. P. Gadre, H. Yi, M. J. Kastantin, G. W. Rubloff, W. E. Bentley, G. F. Payne, R. Ghodssi, *Langmuir* **2002**, 18, 8620; b) J. Redepenning, G. Venkataraman, J. Chen, N. Stafford, *J. Biomed. Mater. Res. Part A* **2003**, 66A, 411; c) X.-L. Luo, J.-J. Xu, Y. Du, H.-Y. Chen, *Anal. Biochem.* **2004**, 334, 284; d) Y. Cheng, X. Luo, J. Betz, S. Buckhout-White, O. Bekdash, G. F. Payne, W. E. Bentley, G. W. Rubloff, *Soft Matter* **2010**, 6, 3177.

- [88] a) X.-W. Shi, C.-Y. Tsao, X. Yang, Y. Liu, P. Dykstra, G. W. Rubloff, R. Ghodssi, W. E. Bentley, G. F. Payne, *Adv. Funct. Mater.* **2009**, *19*, 2074; b) X. Yang, E. Kim, Y. Liu, X.-W. Shi, G. W. Rubloff, R. Ghodssi, W. E. Bentley, Z. Pancer, G. F. Payne, *Adv. Funct. Mater.* **2010**, *20*, 1645.
- [89] a) H. Yi, L.-Q. Wu, W. E. Bentley, R. Ghodssi, G. W. Rubloff, J. N. Culver, G. F. Payne, *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 2881; b) G. F. Payne, E. Kim, Y. Cheng, H.-C. Wu, R. Ghodssi, G. W. Rubloff, S. R. Raghavan, J. N. Culver, W. E. Bentley, *Soft Matter* **2013**, *9*, 6019; c) W. Suginta, P. Khunkaewla, A. Schulte, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5458.
- [90] a) Y. Liu, E. Kim, R. V. Ulijn, W. E. Bentley, G. F. Payne, *Adv. Funct. Mater.* **2011**, *21*, 1575; b) Y. Liu, J. L. Terrell, C.-Y. Tsao, H.-C. Wu, V. Javvaji, E. Kim, Y. Cheng, Y. Wang, R. V. Ulijn, S. R. Raghavan, G. W. Rubloff, W. E. Bentley, G. F. Payne, *Adv. Funct. Mater.* **2012**, *22*, 3004.
- [91] E. K. Johnson, D. J. Adams, P. J. Cameron, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5130.
- [92] D. Wu, *Cell Res.* **2005**, *15*, 52.
- [93] a) M. Mrksich, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 267; b) M. Mrksich, *MRS Bull.* **2005**, *30*, 180.
- [94] a) J. Robertus, W. R. Browne, B. L. Feringa, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 354; b) I. Choi, W.-S. Yeo, *ChemPhysChem* **2013**, *14*, 55.
- [95] M. N. Yousaf, M. Mrksich, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4286.
- [96] M. N. Yousaf, B. T. Houseman, M. Mrksich, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1093.
- [97] W.-S. Yeo, M. N. Yousaf, M. Mrksich, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14994.
- [98] M. N. Yousaf, B. T. Houseman, M. Mrksich, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 5992.
- [99] a) E. W. L. Chan, M. N. Yousaf, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15542; b) E. W. L. Chan, M. N. Yousaf, *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 1469.
- [100] E. W. L. Chan, S. Park, M. N. Yousaf, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6363; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6267.
- [101] W. Luo, M. N. Yousaf, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10780.
- [102] S. Jayaraman, E. L. May, A. C. Hillier, *Langmuir* **2006**, *22*, 10322.
- [103] W. Zhan, J. Alvarez, R. M. Crooks, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13265.
- [104] K.-F. Chow, B.-Y. Chang, B. A. Zacco, F. Mavre, R. M. Crooks, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9228.
- [105] S. E. Fosdick, R. M. Crooks, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 863.
- [106] S. E. Fosdick, S. P. Berglund, C. B. Mullins, R. M. Crooks, *Anal. Chem.* **2013**, *85*, 2493.
- [107] Y.-C. Chen, R. J. Young, J. V. Macpherson, N. R. Wilson, *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 16167.
- [108] H. A. Burgoyne, P. Kim, M. Kolle, A. K. Epstein, J. Aizenberg, *Small* **2012**, *8*, 3502.
- [109] A. K. Epstein, A. I. Hochbaum, K. Philseok, J. Aizenberg, *Nanotechnology* **2011**, *22*, 494007.
- [110] K. Eriksson, L. Johansson, E. Gothelid, L. Nyholm, S. Oscarsson, *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 7681.
- [111] G. Loget, J. Roche, A. Kuhn, *Adv. Mater.* **2012**, *24*, 5111.
- [112] Y. Y. Li, P. Kim, M. J. Sailor, *Phys. Status Solidi A* **2005**, *202*, 1616.
- [113] L. Bonnemay, S. Hostachy, C. Hoffmann, J. Gautier, Z. Gue-roui, *Nano Lett.* **2013**, *13*, 5147.
- [114] L. Yang, A. Gomez-Casado, J. F. Young, H. D. Nguyen, J. Cabanas-Danés, J. Huskens, L. Brunsveld, P. Jonkhøj, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19199.
- [115] a) P. Neirynck, J. Brinkmann, Q. An, D. W. J. van der Schaft, L.-G. Milroy, P. Jonkhøj, L. Brunsveld, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3679; b) Q. An, J. Brinkmann, J. Huskens, S. Krabbenborg, J. de Boer, P. Jonkhøj, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12399; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12233.
- [116] C. C. A. Ng, A. Magenau, S. H. Ngalim, S. Ciampi, M. Chockalingham, J. B. Harper, K. Gaus, J. J. Gooding, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7826; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7706.
- [117] R. Walder, A. Honciuc, D. K. Schwartz, *Langmuir* **2010**, *26*, 1501.