

Über den chemischen Informationsaustausch zwischen gesteuerten Nanopartikeln**

Cristina Giménez, Estela Climent, Elena Aznar, Ramón Martínez-Máñez,* Félix Sancenón, M. Dolores Marcos, Pedro Amorós und Knut Rurack*

Abstract: Das Design von vergleichsweise einfachen und modular konfigurierbaren künstlichen Systemen, die über den Austausch von chemischen Botenstoffen miteinander kommunizieren können, ist unseres Wissens ein bislang unerforschtes Gebiet. In einer grundlegenden Arbeit präsentieren wir hier eine Serie von Nanopartikeln, die in hierarchischer Art und Weise miteinander kommunizieren können. Das Konzept beruht auf gedeckelten mesoporösen Silikat-Trägern, bei denen der aus einem ersten Typ von gesteuerten Nanopartikeln freigesetzte chemische Botenstoff einen zweiten Typ von gedeckelten Nanopartikeln öffnet, welche wiederum einen anderen Botenstoff freisetzen, die eine dritte Gruppe von gesteuerten Nanoobjekten öffnen. Dieses Konzept, das nanoskopische Objekte so aufgebaut werden können, dass sie miteinander Informationen austauschen, kann unserer Meinung nach zu einer Reihe neuartiger Anwendungen führen und wird Fortschritte im Bereich kooperativer Systeme mit komplexen Eigenschaften, die auf der Kommunikation einfacher individueller abiotischer Komponenten basieren, befördern.

Der Mensch kommuniziert primär tonal und visuell. Die Stimme, Blicke und Körpersprache sind die wesentlichen Mittel der aktiven und direkten Kommunikation. Obwohl im heutigen, sich immer stärker beschleunigenden Zeitalter der Informationstechnologie digitale Ausführungen dieser primären Werkzeuge des Informationsaustausches immer beliebter werden, gibt es eine wesentlich elementarere Welt der Kommunikation, die sich diesem Fortschritt weitgehend entzieht, die chemische Kommunikation. Für die überwiegende Mehrheit der Lebewesen auf der Erde ist dieser Weg des Informationsaustauschs sogar der wichtigste.^[1] Es ist vermutlich die älteste und am weitesten verbreitete Form der Kommunikation.^[2] Bakterien,^[3] Plankton,^[4] Insekten,^[5] Wir-

beltiere^[6] und Pflanzen nutzen sie,^[7] aber sie findet auch zwischen verschiedenen Lebensformen wie Bakterien und ihren Wirten im Allgemeinen^[8] sowie zwischen bestimmten Pflanzen und Mikroorganismen im Besonderen statt.^[9]

Chemische Kommunikation – im Sinne des Lateinischen *communicare*, d.h., der Weitergabe oder dem Austausch von Informationen – in künstlichen Systemen ist andererseits quasi nicht existent. Es gibt bislang keine relevanten, vom Menschen entwickelten Anwendungen, bei denen chemische Analoga von Pheromonen, Kairomonen oder anderen Allochemikalien eine bedeutende Rolle spielen und zwei aktive Zustände eines Systems miteinander verknüpfen. Der klassische Fall von künstlichen Systemen, die auf chemische Stimuli ansprechen, bezieht sich in diesem Kontext auf die Erkennung. Diese Erkennung an sich kann dabei mit einer Veränderung der physikochemischen Eigenschaften einhergehen, was z.B. in der Generierung eines Signals, welches anschließend von einem Gerät wie einem Sensor übermittelt wird, resultieren kann^[10] oder in der Abgabe von chemischen Verbindungen wie in Wirkstoff-Freisetzungssystemen.^[11] In all diesen Fällen reagiert der Empfänger auf den Stimulus, aber es findet kein Informationsaustausch mit anderen Empfängern in einer Informationskette statt. Während einige Veröffentlichungen über chemische Reaktionsnetzwerke oder miteinander wechselwirkende synthetische Moleküle berichten,^[12] ist die Kommunikation zwischen verschiedenen Systemen wie beispielsweise nanoskopischen chemischen Objekten über den Austausch von Botenstoffen bislang noch nicht realisiert worden. Die Vorteile eines solchen Systems liegen dabei aber auf der Hand; sie würden die Grundlage eines dynamischen, miteinander interagierenden Netzwerks bilden, was zwangsläufig eine gewisse Autonomie des Systems zur Folge hätte. Stellen wir uns ein Ensemble aus verschie-

[*] C. Giménez, Dr. E. Aznar, Prof. R. Martínez-Máñez, Dr. F. Sancenón, Dr. M. D. Marcos
Centro de Reconocimiento Molecular y Tecnológico (IDM)
Unidad Mixta Universidad Politécnica de Valencia-Universidad de Valencia (Spanien)
und
Departamento de Química, Universidad Politécnica de Valencia
Camino de Vera s/n, 46022 Valencia (Spanien)
und
CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (Spanien)
E-Mail: rmaez@qim.upv.es
Homepage: <http://idm.webs.upv.es/>
Prof. P. Amorós
Instituto de Ciencia de los Materiales (ICMUV)
Universidad de Valencia
P.O. Box 22085, 46071 Valencia (Spanien)

Dr. E. Climent, Dr. K. Rurack
Fachbereich 1.9 Sensormaterialien
BAM Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung
Richard-Willstätter-Straße 11, 12489 Berlin (Deutschland)
E-Mail: knut.rurack@bam.de

[**] Diese Arbeit wurde durch die spanische Regierung (Projekt MAT2012-38429-C04-01) und die Generalitat Valencia (project PROMETEO/2009/016) gefördert. E.A. dankt der Universität Politècnica de València (Projekt SP20120795) für finanzielle Unterstützung. C.G. dankt dem Spanischen Ministerium für Wissenschaft und Innovation, E.C. dem Adolf-Martens-Fonds für Stipendien. Wir bedanken uns bei M. Dinter (LTB Lasertechnik Berlin GmbH) für graphische Unterstützung.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201405580> zu finden.

denen Arten von Partikeln vor, die jeweils mit einer bestimmten Substanz beladen sind und die jeweils eine spezifische Erkennungseinheit als Kontrollinstanz zur Freisetzung der Fracht tragen. Stellen wir uns weiterhin vor, dass die in eine spezifische Partikelart geladene Verbindung als „Schlüssel“ zur Freisetzung der Fracht einer dritten Art von Partikeln dienen kann. Theoretisch ergibt sich daraus eine fast grenzenlose Zahl unterschiedlicher Partikeltypen, die miteinander über die Freisetzung ihrer jeweiligen Fracht oder ihres jeweiligen Botenstoffs in einer gesteuerten Art und Weise miteinander kommunizieren können. Je nachdem, wie diese unterschiedlichen Partikel angeordnet oder in ein Gerät integriert sind, kann man sich so den Aufbau eines gerichteten Informationsaustausches über größere Distanzen, die hierarchische Kommunikation in einer größeren Population solcher Systeme oder noch komplexere Ursache-Wirkungs-Ketten vorstellen.

Um das Konzept der „kommunizierenden Nanopartikel“ besser zu illustrieren, können wir uns die Partikel als Zellmimetika vorstellen, denn Zellen stellen die einfachsten lebenden Organismen dar, die miteinander kommunizieren. Zellen sind in der Lage, durch einen Austausch chemischer Information ihre Umgebung und andere Zellen wahrzunehmen und mit ihr bzw. ihnen zu interagieren, wobei dies primär durch die Rezeptoren auf der Zelloberfläche, oft in enger Nachbarschaft oder direkter Rückkopplung mit Transportstrukturen in der Zellmembran, geschieht.^[3,13,14] Zellen können auch in mehrzelligen Organismen miteinander kommunizieren, z.B. in Neuronen. Neuronen verteilen oder verarbeiten Informationen und verwenden zur Überbrückung der synaptischen Region und zur Informationsweitergabe Neurotransmitter wie Glutamat oder γ -Aminobuttersäure (GABA).^[15] In Bezug auf unser Design fasst Abbildung 1 a die Idee der hierarchischen Informationsweitergabe zwischen unterschiedlichen Spezies, die unterschiedliche Arten von spezifisch funktionalisierten Nanopartikeln darstellen, zusammen: Der chemische Botenstoff, der von einem ersten Partikeltyp als Reaktion auf einen externen Stimulus freigesetzt wird, öffnet einen zweiten Partikeltyp, welcher einen anderen Botenstoff freisetzt, der eine dritte Gruppe an gesteuerten Systemen öffnet, usw.

Für die Realisierung unseres Konzepts setzten wir gesteuerte mesoporöse Hybridnanopartikel ein. Die Architektur lehnt sich dabei an partikuläre Freisetzungssysteme an, bei denen ein Träger- oder Container-Partikel mit einer großen Menge an (Wirkstoff)Molekülen beladen wird. Die Hohlräume der Container werden dann mit (chemischen) Deckeln verschlossen, die an die äußere Partikeloberfläche über eine adäquate Steuerungsschemie angebracht worden sind und die nur von einem spezifischen Stimulus geöffnet werden können (Abbildung 1b,c).^[16,17] Aufgrund ihrer Objekt- und Porengröße, ihrer Morphologie, der einfachen Funktionalisierung und Handhabung sowie ihrer Robustheit sind mesoporöse Silikat-Nanopartikel (MSN) ideale Trägermaterialien und haben im Bereich der Wirkstoff-Freisetzung große Aufmerksamkeit erlangt, wobei die Mehrzahl der Systeme chemisch oder biochemisch gesteuert sind.^[18–30] Im Unterschied zu den meisten Freisetzungssystemen, die ihre Fracht mit einer gewissen Dosis über einen längeren Zeit-

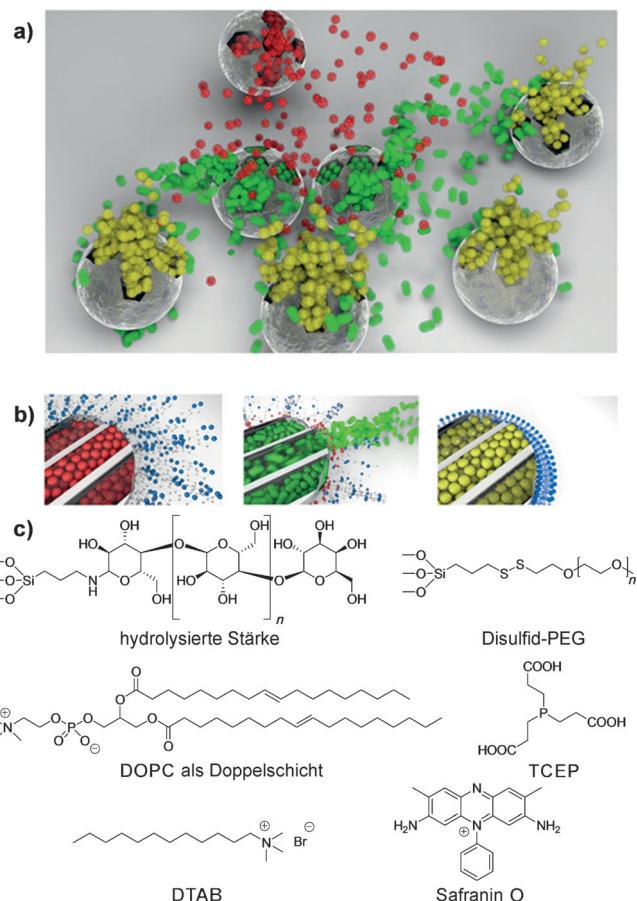


Abbildung 1. a) Illustration des Systemdesigns: Die rote Fracht, die vom ersten Partikeltyp freigesetzt wird, öffnet die Poren des zweiten Partikeltyps, welcher die grüne Fracht freisetzt, die wiederum die Poren des dritten Partikeltyps öffnet; zur besseren Übersicht ist nur eine kleine Zahl an Partikeln gezeigt, und die Verschlusschemie ist weggelassen worden. b) Nahaufnahmen zur Illustration des Designs der einzelnen Systeme. Links: **S1** in verschlossenem Zustand mit TCEP-Fracht (rot) und einer Verschluss-Schicht aus Stärke; Mitte: **S2** im Zustand der Freisetzung der DTAB-Fracht (grün) aus einer geöffneten Pore und PEG-Verschluss-Schicht; rechts: **S3** in verschlossenem Zustand mit Safranin-O-Fracht und einer Verschlussdoppelschicht aus DOCP. c) Strukturformeln der an der gesteuerten Verschlusschemie beteiligten Verbindungen.

raum freisetzen sollen, benötigen wir für unseren Ansatz schneller agierende Systeme.^[31] Kritisch für die Verwirklichung von „chemischer Kommunikation“ ist daher die Auswahl der gesteuerten Hybride und der Botenstoffe. Das erste gesteuerte Material (**S1**) in der Informationskette ist ein Enzym-kontrolliertes MSN, welches mit dem ersten Botenstoff **M1** beladen ist, dem Reduktionsmittel Tris(2-carboxyethyl)phosphan (TCEP, rote Kugeln in Abbildung 1). Die Poren von **S1** sind mit einem Saccharid-Derivat (Glucidex) verschlossen. Das zweite MSN (**S2**) ist mit Polyethylen glykol(PEG)-Ketten verschlossen, die über Disulfidbrücken an die Silikat-Oberfläche gebunden sind, und enthält den zweiten Botenstoff Dodecyltrimethylammoniumbromid (DTAB, **M2**; grüne Zylinder in Abbildung 1) als Fracht. Das dritte System (**S3**) ist schließlich mit einer Lipiddoppelschicht (aus

1,2-Dioleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholin, DOPC) verschlossen und mit einem Farbstoff (Safranin O, gelbe Kugeln in Abbildung 1) beladen.

Die Informationskette stellt sich wie folgt dar (Abbildung 1a): In Anwesenheit eines spezifischen Enzyms (Pancreatin) in einer wässrigen Suspension aus **S1**, **S2** und **S3** erfolgt die Hydrolyse der angebundenen Polysaccharide von **S1**, was zur Freisetzung von **M1** führt. Im zweiten Schritt bewirkt die Freisetzung von **M1** die Abgabe von **M2** aus **S2** nach Spaltung der redoxlabilen Disulfidbrücken. Schließlich führen die freigesetzten **M2**-Moleküle zu einer Zerstörung der Lipiddoppelschicht von **S3**, was die Diffusion des eingeschlossenen Farbstoffs Safranin O aus den Poren in die Lösung zur Folge hat.

Als geeignete Nanocontainer wurden mesoporöse Silikat-Nanopartikel des Typs MCM-41 (ca. 100 nm) als anorganischer Träger ausgewählt. Für die Herstellung der verschlossenen Nanopartikel werden kalzinierte MSN zuerst mit der spezifischen Fracht beladen und dann mit der entsprechenden Verschlusschemie gedeckelt. Alle hergestellten Materialien wurden vollständig mit Standardtechniken charakterisiert. Röntgendiffraktogramme von **S1**, **S2** und **S3** (Abbildung 2)

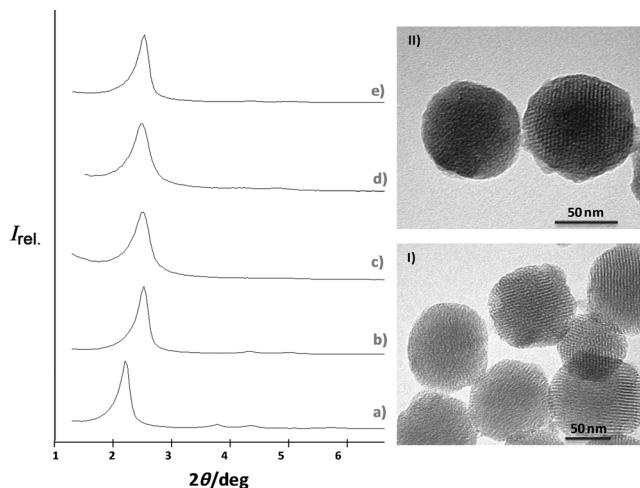


Abbildung 2. Links: Röntgenpulverdiffraktogramme der Materialien a) MCM-41 nach Herstellung, b) kalzinerter MCM-41, c) **S1**, d) **S2** und e) **S3**. Rechts: TEM-Aufnahmen von kalziniertem MCM-41 (I) und **S2** (II), die beide die typische Porosität der mesoporösen MCM-41-Matrix aufweisen.

zeigen beispielsweise das typische (100)-Beugungsmuster von mesoporösen Systemen, was darauf hinweist, dass die Beladungs- und Verschlussprozesse die Struktur des mesoporösen Gerüsts nicht entscheidend verändern. Die mesoporöse Struktur des kalzinierten MCM-41 und der fertig funktionalisierten Materialien wurde ebenfalls durch transmissions-elektronenmikroskopische (TEM) Aufnahmen abgesichert. Die typische hexagonale Porosität der Kanäle der MCM-41-Matrix wurde in allen Fällen als alternierende schwarze und weiße Streifen in den Aufnahmen beobachtet (Abbildung 2).

Die eindeutige Unterscheidung zwischen individuellem und kollektivem Verhalten von **S1**, **S2** und **S3** ist nur unter

Einsatz geeigneter Referenzsysteme möglich. Zu diesem Zweck wurden daher auch die gesteuerten Hybride **S1_{dye}**, **S2_{dye}**, **S1_{blank}** und **S2_{blank}** hergestellt und untersucht. **S1_{dye}** und **S2_{dye}** sind mit dem gleichen Verschluss-System wie **S1** und **S2** ausgestattet, enthalten aber einen Farbstoff („dye“) als Fracht, was das Beobachten des Verschluss-/Öffnungsverhaltens mittels fluorometrischer Techniken bedeutend erleichtert. Dabei enthält **S1_{dye}** Rhodamin B und **S2_{dye}** Safranin O. Um die entscheidende Rolle der Botenstoffe in der chemischen Kommunikation zu demonstrieren, wurden des Weiteren die gesteuerten Systeme **S1_{blank}** und **S2_{blank}** synthetisiert, die beide ebenfalls die gleiche Verschlusschemie wie **S1** und **S2** auf der äußeren Oberfläche aufweisen, bei denen die Poren jedoch nicht beladen sind („blank“).

Die N₂-Sorptionsisothermen des Ausgangsmaterials (kalzinierte MSN) zeigen eine Adsorptionsstufe mit einem intermedialen P/P_0 -Wert (0.1–0.3). Aus dem Adsorptionszweig dieser Kurve lässt sich nach dem BJH-Modell ein Porenvolumen von $0.81 \text{ m}^3 \text{ g}^{-1}$ berechnen. Anwendung des BET-Modells ergibt dann insgesamt eine spezifische Oberfläche von $1034 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$. Aus den XRD-, Porosimetrie- und TEM-Daten lässt sich zudem ein Porendurchmesser von 2.59 nm ableiten. Die N₂-Sorptionsisothermen der verschlossenen Materialien stimmen generell mit einem mesoporösen System überein, das beladene Mesoporen aufweist, d.h., ein deutlich geringeres Volumen an adsorbiertem N₂ und eine deutlich verringerte Oberfläche werden gemessen. Die charakteristischen strukturellen Merkmale der hergestellten Materialien sind in den Hintergrundinformationen zusammengefasst. Die zudem mittels Elementar- und thermogravimetrischer Analyse ermittelten Gehalte für Fracht- und Verschlusschemie der einzelnen Systeme sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Menge der eingelagerten Moleküle und angebrachten Verschlusseinheiten der hergestellten Materialien in mg g⁻¹ SiO₂.

	Glucidex	TCEP	RhB	PEG	DTAB	Safranin	DOPC
S1	58.8	56.7	–	–	–	–	–
S1_{dye}	59.3	–	44.1	–	–	–	–
S1_{blank}	57.9	–	–	–	–	–	–
S2	–	–	–	137.4	58.1	–	–
S2_{dye}	–	–	–	257.5	–	53.3	–
S2_{blank}	–	–	–	315.5	–	–	–
S3	–	–	–	–	–	27.1	170.8

Bevor die chemischen Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Partikelarten untersucht wurden, galt es, das implementierte Verschluss-/Öffnungsverhalten der einzelnen Ensembles anhand der Farbstoff-beladenen Nanopartikel **S1_{dye}**, **S2_{dye}** und **S3** fluoreszenzspektroskopisch zu verifizieren. In allen Fällen zeigten die Systeme keine („Null“) Freisetzung in neutraler wässriger Lösung. Nur die Anwesenheit der entsprechenden Stimuli führte zu einer Freisetzung der jeweiligen Fracht, d.h., die fluoreszierende Fracht von **S1_{dye}** wurde nur nach Zugabe des Enzyms Pancreatin und enzym-induzierter Hydrolyse der glycosidischen Bindungen, die die Stärkefragmente an der äußeren Partikeloberfläche veran-

kert haben, abgegeben. Freisetzungsexperimente mit **S2_{dye}** zeigten ein entsprechendes Verhaltensmuster in Ab- bzw. Anwesenheit des Stimulus TCEP, der zu einer Reduktion der Disulfidgruppen und einer Abspaltung der PEG-Deckel führt. **S3** schließlich blieb in reinem Wasser ebenfalls verschlossen, d.h., kein Farbstoff wurde freigesetzt. Nur nach Zugabe des Tensids DTAB konnte eine Öffnung der Poren durch Zerstörung der DOCP-Lipiddoppelschicht mit anschließender Freisetzung von Safranin O beobachtet werden. Die Details der Einzelpartikeluntersuchungen mit den entsprechenden Freisetzungskinetiken sind in den Hintergrundinformationen zu finden. In einem nächsten Schritt wurden zusätzliche Kontrollmessungen vorgenommen, um sicherzustellen, dass keine Abgabe der Fracht aus den Partikeln in Gegenwart des „falschen“ Stimulus passiert. Tatsächlich blieben **S1_{dye}** in Gegenwart von TCEP und DTAB, **S2_{dye}** in Gegenwart von Pancreatin und DTAB sowie **S3** in Anwesenheit von Pancreatin bzw. TCEP verschlossen.

Nachdem das Frachtabgabe-/Frachtretenionsverhalten der individuellen Nanopartikel in Bezug auf die unterschiedlichen Stimuli und ihre Selektivität etabliert wurde, schlossen sich die Untersuchungen zur eigentlichen chemischen Kommunikation zwischen den Partikeln an. In diesem komplexen Szenario wird die letztendliche Freisetzung des Farbstoffs aus **S3** nur für den Fall erwartet, dass die Informationskette zwischen den drei unterschiedlichen Nanopartikeln (**S1**, **S2** und **S3**) intakt ist, d.h., dass die entsprechenden Partikeltypen vorher über zwei chemische Botenstoffe (**M1** und **M2**) kommuniziert haben. In einem typischen Experiment wurden jeweils 1.0 mg von **S1**, **S2** und **S3** in 6 mL Wasser bei pH 7 suspendiert. Nach Aufteilung der Suspension in zwei Aliquote wurde Pancreatin zu einem Aliquot gegeben; das andere Aliquot fungierte als Kontrolle. Nach unterschiedlichen Zeitintervallen wurden beiden Suspensionen definierte Anteile (0.3 mL) entnommen, zentrifugiert und die Farbstoff-Freisetzung durch Messung der Fluoreszenzintensität von Safranin O bei 585 nm ($\lambda_{\text{exc}} = 520 \text{ nm}$) bestimmt. Typische Freisetzungsprofile von Safranin O aus **S3** in An- und Abwesenheit von Pancreatin sind in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3 zeigt, dass in Abwesenheit des Enzyms nur eine vernachlässigbare Freisetzung von Safranin O aus **S3** beobachtet wird und eine bemerkenswerte Farbstoffabgabe (80% der Fracht innerhalb 1 h) lediglich in Gegenwart von

Pancreatin erfolgt. Unter Berücksichtigung der oben besprochenen Kontrollexperimente, bei denen keine Farbstoff-Freisetzung aus **S3** bei alleiniger Anwesenheit von Pancreatin beobachtet wurde, kann die starke gemessene Fluoreszenz im Überstand der Lösung nur durch den vorherigen Informationsaustausch der drei Partikelarten unter Einsatz der Botenstoffe gemäß der Darstellung in Abbildung 1 resultieren, d.h., durch enzyminduzierte Öffnung von **S1**, Abgabe von **M1**, **M1**-induzierte Öffnung von **S2**, Freisetzung von **M2** und **M2**-induzierter Öffnung von **S3**. Die Öffnung der Poren von **S3** erfolgt also ferngesteuert über die Informationskette durch den selektiven ersten Stimulus, der die Poren von **S1** öffnet.

In einem hierarchischen, kaskadenähnlichen System wie dem hier dargestellten, ist die direkte und sequenzielle Kommunikation zwischen unterschiedlichen Partikeln entscheidend, und jedwedes unbeabsichtigte Übersprechen (von Botenstoffen oder Signalen) sowie „Stille-Post“-Effekte müssen vermieden werden. Dies bedeutet, dass das selektive Zusammenspiel der Verschlusschemie und der Botenstoffe essenziell ist. Um ein tieferes Verständnis des interagierenden Ensembles zu erhalten, wurden weitere Kontrollstudien mit **S1_{blank}** und **S2_{blank}** – den gesteuerten Hybriden, die keine Fracht enthalten – in Substitution von **S1** bzw. **S2** durchgeführt. Wenn die Gemeinschaft **S1/S2/S3** wie oben gezeigt wirklich miteinander „spricht“, dürfen die Gemeinschaften **S1_{blank}/S2/S3**, **S1/S2_{blank}/S3** und **S1_{blank}/S2_{blank}/S3** dies nicht können; ihre Kommunikation sollte entweder unterbrochen werden oder komplett zusammenbrechen, was sich in der nicht erfolgenden Farbstoffabgabe aus **S3** widerspiegeln sollte. Die entsprechenden Experimente wurden wieder in Wasser bei pH 7 durchgeführt, und Pancreatin wurde als einziger Stimulus zugegeben. Wie aus den Freisetzungsprofilen in Abbildung 4 abgelesen werden kann, wurde die finale Botschaft (Safranin-O-Abgabe aus **S3**) in den drei „frustrierten“ Gemeinschaften nicht überbracht, was eindrucksvoll die essenzielle Rolle der Botenstoffe in der Kommunikation der Partikel untereinander herausstellt. Übersetzt in eine einfache Boole'sche Logik fasst Tabelle 2 zusammen, wie die beobachtbare Ausgabe (die Abgabe von Safranin O aus **S3**) von den Nanopartikeln und dem Vorhandensein der entsprechenden Botenstoffe (**S1** und **S2** oder **S1_{blank}** und **S2_{blank}**) in Gegenwart des primären Stimulus Pancreatin abhängt. Die letzte Reihe in Tabelle 2 zeigt, dass die hochselektive, finale Antwort nur für eine intakte Gemeinschaft gesteuerter MSN erreicht wird.

Zusammenfassend haben wir in dieser grundlegenden Arbeit gezeigt, wie eine hierarchisch organisierte Gemeinschaft von unterschiedlichen Nanopartikeln durch den Austausch von chemischen Botenstoffen kommunizieren kann. Die ferngesteuerte Freisetzung der Fracht eines spezifischen Partikeltyps (**S3**) kann nur erfolgen, wenn der richtige Stimulus auf einen anderen spezifischen Partikeltyp (**S1**) am Anfang einer intakten Informationskette einwirkt. In diesem speziellen Fall haben wir sequenziell ein Enzym (Pancreatin) als primären Stimulus, eine redoxaktive Verbindung (TCEP) und ein Tensid (DTAB) als den ersten und zweiten Botenstoff, sowie einen Farbstoff als den finalen Reporter eingesetzt. Für diesen ersten Ensemble-Prototyp haben wir drei

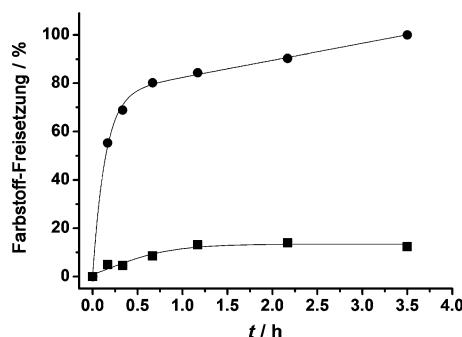


Abbildung 3. Freisetzung von Safranin O aus **S3** in einer wässrigen Suspension von **S1**, **S2** und **S3** in Abwesenheit (■) bzw. Anwesenheit (●) des Enzyms Pancreatin.

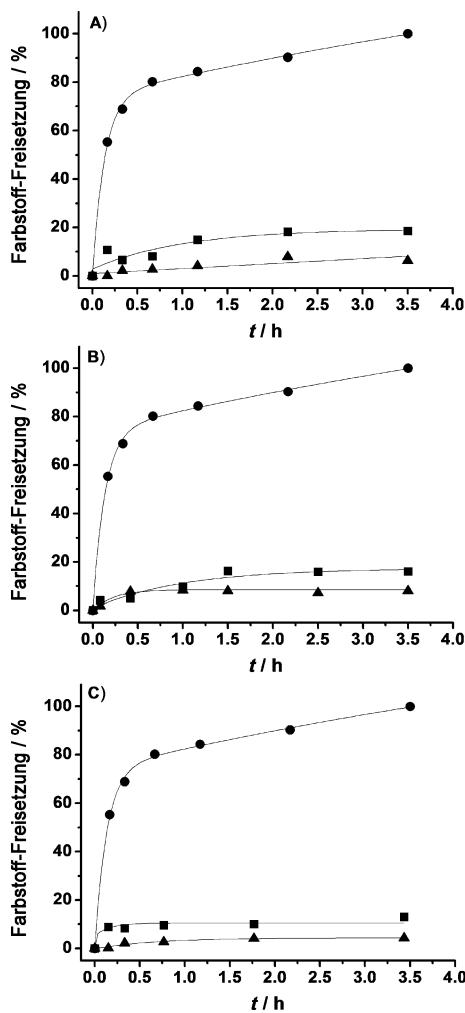


Abbildung 4: Freisetzung von Safranin O aus (A) $S1_{\text{blank}} + S2_{\text{blank}} + S3$ in Ab- (Δ) bzw. Anwesenheit (\blacksquare) von Pancreatin. (B) $S1_{\text{blank}} + S2 + S3$ in Ab- (Δ) bzw. Anwesenheit (\blacksquare) von Pancreatin. (C) $S1 + S2_{\text{blank}} + S3$ in Ab- (Δ) bzw. Anwesenheit (\blacksquare) von Pancreatin. Zum besseren Vergleich ist in allen drei Grafiken auch das Freisetzungsverhalten von $S1 + S2 + S3$ in Gegenwart von Pancreatin (\bullet) eingezeichnet.

Tabelle 2: Freisetzung von Safranin O aus $S3$ in der chemischen Kommunikationskaskade in Abhängigkeit vom Einsatz der mit den Botenstoffen $M1$ ($S1$) und $M2$ ($S2$) beladenen Nanopartikel oder nicht beladenen Nanopartikeln ($S1_{\text{blank}}$ und $S2_{\text{blank}}$), in An- oder Abwesenheit von Pancreatin.

Externer Stimulus ^[a] (Enzym)	Anwesenheit von Botenstoff $M1$ ^[a] (TCEP)	Anwesenheit von Botenstoff $M2$ ^[a] (DTAB)	Antwort ^[b] (Safranin O)
0	0	0	0
0	1	0	0
0	0	1	0
1	0	0	0
1	1	0	0
1	0	1	0
1	1	1	1

[a] Die An- oder Abwesenheit der Stimuli und Botenstoffe in den MSN ist durch eine „1“ oder „0“ gekennzeichnet. [b] Erfolgte oder nicht erfolgte Freisetzung des Farbstoffs aus $S3$ ist durch „0“ (keine Freisetzung) oder „1“ (Freisetzung) gekennzeichnet. „1“ bedeutet dabei insbesondere eine maximale Freisetzung (100%), wohingegen „0“ keiner oder einer nur verminderten Freisetzung (typischerweise weniger als 15%) entspricht.

unterschiedliche Arten von funktionalisierten Nanopartikeln verwendet, die Merkmale des Designs legen aber nahe, dass dieses Konzept allgemeingültiger ist und potenziell auf eine große Zahl an miteinander verknüpften nanoskopischen Systemen angewendet werden kann. Obwohl das hier entwickelte System nur von begrenztem praktischen Nutzen ist, sind wir der Überzeugung, dass die konzeptionelle Idee, dass Nano-Funktionseinheiten so gestaltet werden können, dass sie miteinander Informationen austauschen, ein enormes Potenzial für die Entwicklung und Anwendung von kooperativen Systemen hat, bei denen ein komplexes Verhalten aus dem Zusammenspiel einfacher, individueller abiotischer Komponenten resultieren kann. Neben Gebieten wie der Wirkstoff-Freisetzung,^[16,17] der Sensorik^[32] und der Katalyse^[33] kann unser Ansatz auch Entwicklungen im Bereich der funktionellen biomimetischen Chemie anstoßen.^[34]

Eingegangen am 23. Mai 2014

Online veröffentlicht am 4. September 2014

Stichwörter: Chemische Kommunikation ·

Gesteuerte Nanopartikel · Mesoporöse Materialien · Nanopartikelensemble

- [1] W. C. Agosta, *Chemical Communication*, Scientific American Library, New York, **1992**.
- [2] S. Steiger, T. Schmitt, H. M. Schaefer, *Proc. R. Soc. London Ser. B* **2011**, 278, 970–979.
- [3] C. M. Waters, B. L. Bassler, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **2005**, 21, 319–346.
- [4] E. Van Donk, *Ecol. Inform.* **2007**, 2, 112–120.
- [5] G. E. Robinson, Z. Y. Huang, *Apidologie* **1998**, 29, 159–170.
- [6] A. Sbarbati, F. Osculati, *Cells Tissues Organs* **2006**, 183, 206–219.
- [7] R. Wayne, *Bot. Rev.* **1994**, 60, 265–367.
- [8] A. R. Pacheco, V. Sperandio, *Curr. Opin. Microbiol.* **2009**, 12, 192–198.
- [9] D. V. Badri, T. L. Weir, D. van der Lelie, J. M. Vivanco, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2009**, 20, 642–650.
- [10] J. Janata, *Principles of Chemical Sensors*, Springer, New York, **2009**.
- [11] a) S. Rieth, K. Hermann, B.-Y. Wang, J. D. Badjić, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1609–1622; b) O. Kreft, M. Prevot, H. Möhwald, G. B. Sukhorukov, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5605–5608; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5702–5705; c) C. Coll, A. Bernardos, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46, 339–349; d) P. Yang, S. Gai, J. Lin, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3679–3698; e) Z. Li, J. C. Barnes, A. Bosoy, J. F. Stoddart, J. I. Zink, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 41, 2590–2605.
- [12] a) R. F. Ludlow, S. Otto, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 101–108; b) A. F. Taylor, M. R. Tinsley, F. Wang, Z. Huang, K. Showalter, *Science* **2009**, 323, 614–617.
- [13] J. S. Dickschat, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 343–369.
- [14] A. Kerényi, D. Bihary, V. Venturi, S. Pongor, *PLoS One* **2013**, 8, e57947.
- [15] K. M. Betke, C. A. Wells, H. E. Hamm, *Prog. Neurobiol.* **2012**, 96, 304–321.
- [16] E. Aznar, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, *Expert Opin. Drug Delivery* **2009**, 6, 643–655.
- [17] K. K. Cotí, M. E. Belowich, M. L. Lio, M. W. Ambrogio, Y. A. Lau, H. A. Khatib, J. I. Zink, N. M. Khashab, J. F. Stoddart, *Nanoscale* **2009**, 1, 16–39.

[18] C. Wang, Z. Li, D. Cao, Y.-L. Zhao, J. W. Gaines, O. A. Bozdemir, M. W. Ambrogio, M. Frasconi, Y. Y. Botros, J. I. Zink, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5460–5465; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5556–5561.

[19] R. Liu, X. Zhao, T. Wu, P. Feng, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14418–14419.

[20] C.-H. Zhu, C.-H. Lu, X.-Y. Song, H.-H. Yang, X.-R. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1278–1281.

[21] A. Schlossbauer, C. Dohmen, D. Schaffert, E. Wagner, T. Bein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6828–6830; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6960–6962.

[22] S. Wu, X. Huang, X. Du, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5580–5584; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5690–5694.

[23] Z. Zhang, B. Balogh, F. Wang, I. Willner, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1934–1940.

[24] X. Yang, F. Pu, C. Chen, J. Ren, X. Qu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11133–11135.

[25] A. Schlossbauer, J. Kecht, T. Bein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3092–3095; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3138–3141.

[26] C. Park, H. Kim, S. Kim, C. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16614–16615.

[27] P. D. Thornton, A. Heise, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2024–2028.

[28] C. Coll, L. Mondragón, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, M. D. Marcos, J. Soto, P. Amorós, E. Pérez-Payá, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2138–2140; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2186–2188.

[29] E. Climent, D. Gröninger, M. Hecht, M. A. Walter, R. Martínez-Máñez, M. G. Weller, F. Sancenón, P. Amorós, K. Rurack, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4117–4122.

[30] M. Oroval, E. Climent, C. Coll, R. Eritja, A. Aviñó, M. D. Marcos, F. Sancenón, R. Martínez-Máñez, P. Amorós, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5480–5482.

[31] M. Hecht, E. Climent, M. Biyical, F. Sancenón, R. Martínez-Máñez, K. Rurack, *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 2589–2606.

[32] a) P. Scrimin, L. J. Prins, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4488–4505; b) R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, M. Biyical, M. Hecht, K. Rurack, *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 12588–12604.

[33] M. Y. Dahrensbourg, R. D. Bethel, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 11–13.

[34] R. Breslow, *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 1337–1342.