

## DNA-gestützte Synthesen

DOI: 10.1002/ange.200600524

**DNA-gestützte Synthese in drei Dimensionen:  
Einführung eines micellaren Templates für  
organische Reaktionen\*\****Fikri E. Alemdaroglu, Ke Ding, Rüdiger Berger und  
Andreas Herrmann\**

Eine Vielzahl von organischen Reaktionen lässt sich mittlerweile in einem Nucleinsäure-Templat-gestützten Format durchführen.<sup>[1–9]</sup> Darauf aufbauend konnten bereits Anwendungen realisiert werden, die die Detektion von Nucleinsäuren,<sup>[8,10,11]</sup> die sequenzspezifische Modifizierung von DNA,<sup>[12–15]</sup> das Screening von Bibliotheken synthetischer Moleküle<sup>[4,5,16]</sup> und die Entdeckung neuer Reaktionen umfassen.<sup>[17]</sup> Diese Beispiele basieren auf drei Nucleinsäurearchitekturen, dem A + B + A'B'-, dem A + BB'A'- und dem A + A'-Templat. A/B und A'/B' bezeichnen komplementäre Oligonucleotide (ODNs), „+“ zeigt unterschiedliche Moleküle an. Dieser Basissatz von Templates wurde durch die so genannten  $\Omega$ - und T-Architekturen ergänzt, die einen effizienten, DNA-gestützten Ablauf von distanzabhängigen Reaktionen sowie von Transformationen mit drei funktionellen Gruppen ermöglichen.<sup>[18]</sup> Außer diesen einzelsträngigen (ss-)Templates wurde auch die DNA-Doppelhelix selbst als Reaktionsgerüst genutzt, in dem die große oder kleine Furche als Motiv für die Ausrichtung der Reak-

tionen fungiert.<sup>[19,20]</sup> Sowohl die ss- als auch die doppelsträngigen (ds-)Template repräsentieren eindimensionale Objekte, wogegen die so genannten Y-förmigen Template, die die Kupplung von drei unterschiedlichen ODNs mit einem Tris-Linker-Molekül katalysieren, als zweidimensionales Gerüst betrachtet werden können.<sup>[21]</sup>

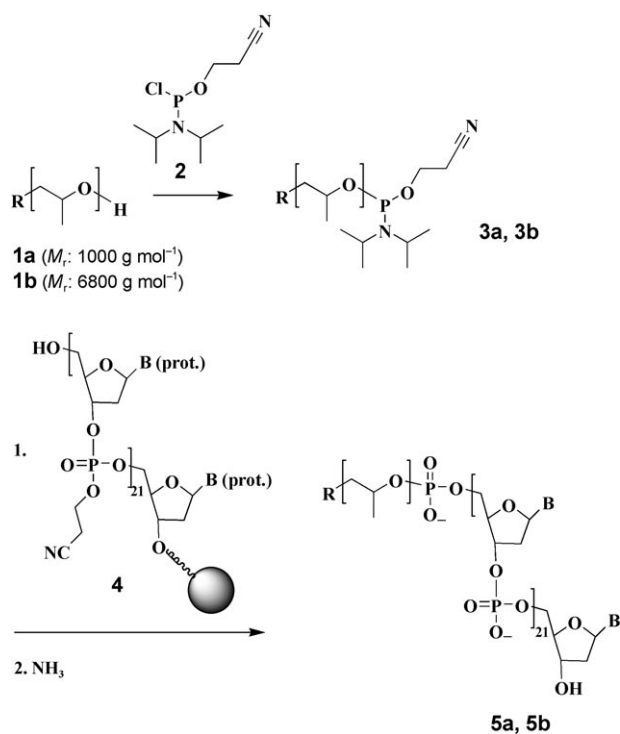
Hier wird eine neue Templatarchitektur präsentiert, die die Durchführung DNA-gestützter organischer Reaktionen in drei Dimensionen ermöglicht. Das Templat besteht dabei aus amphiphilen DNA-Blockcopolymermicellen mit einem hydrophoben Kern und einer ssDNA-Schale. Anstatt durch Watson-Crick-Basenpaarung wird die DNA der Korona durch die Aggregation der hydrophoben Polymerblöcke ausgerichtet, sodass die DNA als Templat für organische Reaktionen fungiert. Die ssDNA der Korona wird mit ODNs hybridisiert, die mit unterschiedlichen Reaktanten funktionalisiert sind. Abhängig von der Funktionalisierung, entweder des 5'- oder des 3'-Endes, laufen organische Reaktionen sequenzspezifisch auf der Oberfläche der Micellen (5') oder an der hydrophob/hydrophilen Grenzfläche (3') ab. Die dreidimensionale Templatarchitektur ist für die Weiterentwicklung Nucleinsäure-vermittelter Synthesen von großer Bedeutung, da so möglicherweise DNA-gestützte Reaktionen abgeschirmt von der wässrigen Umgebung durchgeführt werden können.

In verdünnter wässriger Lösung bilden Polyelektrolyt-Blockcopolymere dreidimensionale sphärische Micellen, die aus einer geladenen Korona und einem hydrophoben Kern bestehen.<sup>[22]</sup> Solche Nanobehälter aus amphiphilen Blockcopolymeren, in deren hydrophobem Innenbereich lipophile Arzneistoffe eingelagert und später wieder freigesetzt werden können, haben als Vehikel für den Wirkstofftransport Bedeutung erlangt.<sup>[23]</sup> Kürzlich wurden micellare Systeme hergestellt, die aus einer ssDNA-Korona und Poly(D,L-milchsäureglycolester) (PLGA) oder Polystyrol (PS) als hydrophobem Kern bestehen.<sup>[24,25]</sup> Diese Micellen werden für den Transport von Antisense-ODNs<sup>[24]</sup> und für die selektive Hybridisierung mit DNA-beschichteten Gold-Nanopartikeln eingesetzt.<sup>[25]</sup> Beide organischen Polymerblöcke, PLGA und PS, weisen relativ hohe Glasübergangstemperaturen ( $T_G$ ) auf ( $T_G(\text{PS}) = 90^\circ\text{C}$ ,  $T_G(\text{PLGS}) = 30^\circ\text{C}$ ). Dies verhindert das spontane Lösen in wässriger Lösung<sup>[26]</sup> und schränkt die Untersuchung der micellaren Eigenschaften ein, da die „eingefrorenen“ Micellen das thermodynamische Gleichgewicht nur schwer erreichen.<sup>[22]</sup> In der hier vorgestellten Studie wurden DNA-*b*-Polypropylenoxid(PPO)-Polymere mit  $T_G(\text{PPO}) = -70^\circ\text{C}$  hergestellt (Schema 1), um die angesprochenen Hindernisse zu überwinden sowie um ein Polymer bereitzustellen, das eine nachgewiesene Bioverträglichkeit gegenüber verschiedenen Zelltypen aufweist, wenn es Bestandteil amphiphiler Blockcopolymermicellen ist.<sup>[27]</sup>

Angeregt durch die Synthesestrategie von Mirkin und Mitarbeitern<sup>[25]</sup> wurden Hydroxy-terminierte PPOs **1** mit Phosphoramiditchlorid **2** zur Reaktion gebracht, um die entsprechenden Phosphoramidit-funktionalisierten PPO-Derivate **3** zu erhalten. Diese aktivierten PPOs **3** wurden anschließend mithilfe eines DNA-Synthesizers an das 5'-Ende des ODN **4** (22 mer, Sequenz: 5'-CCTCGCTCTGCTA-

[\*] F. E. Alemdaroglu, K. Ding, Dr. R. Berger, Dr. A. Herrmann  
Max-Planck-Institut für Polymerforschung  
Ackermannweg 10, 55128 Mainz (Deutschland)  
Fax: (+49) 6131-379-100  
E-mail: andherrm@mpip-mainz.mpg.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde im Rahmen des EUROCORES-Programms BIONICS (Finanzierung durch die DFG und die EU durch das 6. Rahmenprogramm) und durch das Programm ERA-CHEMISTRY gefördert. Wir danken Dr. Roland Bauer für die Erstellung von Bildmaterial und Prof. Hans-Jürgen Butt für seine Unterstützung.  
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

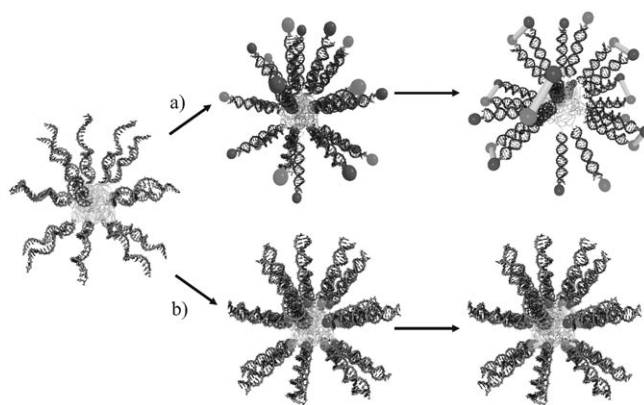


**Scheme 1.** Synthese der unterschiedlich hochmolekularen DNA-*b*-PPOs **5a** und **5b**. B(prot.) = geschützte Nucleobase, R = CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O.

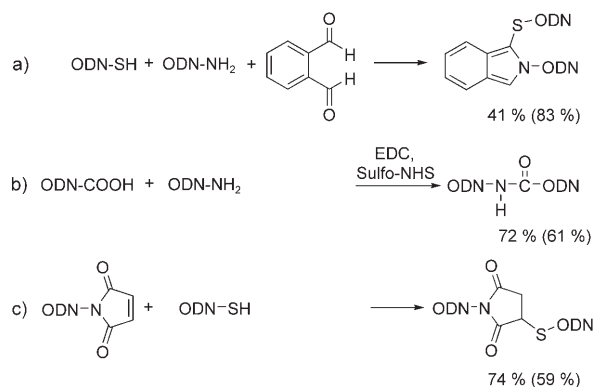
ATCCTGTTA-3') auf der festen Phase geknüpft. Nach Abspaltung vom Trägermaterial, Entfernen der Schutzgruppen und Reinigung durch Polyacrylamid-Gelelektrophorese (PAGE) wurden die DNA-*b*-PPOs **5** erhalten. Die Kupplungseffizienz der großen Polymerblöcke war bemerkenswert hoch: Die Ausbeuten lagen bei 41 und 32 % für PPO-Polymere mit Molekulargewichten von 1000 bzw. 6800 g mol<sup>-1</sup>. Die Verwendung eines DNA-Synthesizers ist einer Pfropfung (grafting onto) in Lösung<sup>[24]</sup> oder einer manuellen Kupplung<sup>[25]</sup> überlegen, da die Automatisierung eine hohe Reproduzierbarkeit und eine effiziente Exposition des Phosphoramidit-Polymers an der festen Phase garantiert.

Für Polyelektrolyt-Blockcopolymere ist bekannt, dass die Polyelektrolytketten in der Korona der Micelle hoch geordnet und nahezu komplett gestreckt vorliegen,<sup>[28]</sup> weshalb angenommen wurde, dass diese bio-organischen Nanopartikel als supramolekulares Gerüst für DNA-gestützte Reaktionen fungieren könnten. Zunächst wurden Reaktionen auf der Oberfläche der Micellen untersucht (Schema 2a). DNA-*b*-PPO **5b** wurde in einer Pufferlösung gelöst und mit äquimolaren Mengen des ODN (22 mer, Sequenz: 5'-TAA-CAGGATTAGCAGAGCGAGG-3') hybridisiert, das mit verschiedenen Reaktanten am 5'-Ende ausgestattet war. Als funktionelle Gruppen wurden dabei Sulfanyl-, Amino-, Carbonsäure- und Maleinimidgruppen gewählt. Mit diesen Reaktanten wurden drei unterschiedliche Reaktionen durchgeführt (Schema 3).

Zuerst wurde eine trimolekulare Reaktion zwischen einem ss-Thiol, einem ss-Amin und freiem Phthalaldehyd durchgeführt, um ein fluoreszendes Isoindol<sup>[29,30]</sup> auf der Micelloberfläche zu generieren. Das gewünschte Produkt

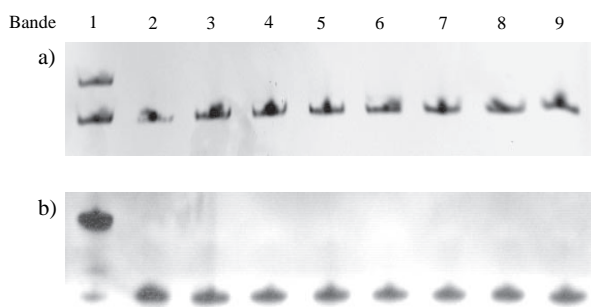


**Scheme 2.** DNA-gestützte Synthese unter Verwendung von DNA-Blockcopolymeren. Die Micellen, die sich aus dieser Polymerarchitektur bilden, bestehen aus einem hydrophoben Kern und einer Schale aus DNA. Einzelsträngige Micellen können mit Oligonucleotiden hybridisiert werden, die mit Reaktanten (hellgraue und dunkelgraue Kugeln) am 5'- und 3'-Ende ausgestattet sind. Die anschließende chemische Reaktion (Balken: gebildete Bindung) findet auf der Oberfläche der Micelle (a) bzw. an der hydrophob/hydrophilen Grenzfläche (b) statt.



**Scheme 3.** DNA-gestützte Reaktionen, die entweder auf der Oberfläche oder im Inneren von DNA-Blockcopolymermicellen ablaufen: a) Isoindolbildung, b) Amidbindungsknüpfung und c) Michael-Addition. Die Zahlen in Klammern zeigen die Ausbeuten an, die bei Reaktion innerhalb der Micellen erreicht wurden. EDC = 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimid, Sulfo-NHS = *N*-Hydroxysulfosuccinimid.

wurde durch PAGE (Abbildung 1 a, Bande 1) und Fluoreszenzmessungen (charakteristische Emissionsmaxima bei 440 und 460 nm) nachgewiesen. Diese neue, fluorogene DNA-gestützte Reaktion erwies sich als höchst probates Mittel zur Optimierung von Reaktionsbedingungen und zur Verfolgung der Kontrollreaktionen, die zum Nachweis der Eignung und Effizienz der Methode erforderlich waren. In den Kontrollexperimenten wurde ähnlich verfahren wie oben beschrieben, allerdings mit den in der Legende von Abbildung 1 aufgeführten Änderungen. Für all diese Kontrollreaktionen konnte kein Fluoreszenzsignal und keine dem Reaktionsprodukt im Gel entsprechende Bande detektiert werden. Diese Ergebnisse demonstrieren eindrucksvoll die Leistungsfähigkeit des micellaren Templat. Durch die Hybridisierung der Reaktanten in den DNA-Blockcopolymermicellen werden die Molaritäten der Reaktionspartner erhöht,



**Abbildung 1.** Analyse der DNA-gestützten Isoindolbildung unter Verwendung des micellaren Templats durch PAGE: a) an der Oberfläche der Micellen und b) an der Grenzfläche zwischen biologischem und organischem Polymersegment. Bande 1 tritt bei vollständig passenden Reaktionsbedingungen auf, aus denen Produktbildung resultiert. Die Produktbande hat eine geringere elektrophoretische Beweglichkeit. Bänder 2–9 resultieren aus Kontrollexperimenten mit modifizierten Reaktionsbedingungen. Bänder 2/3: Verwendung komplementärer Sequenzen in Bezug auf das Templat, aber ohne terminale Amino- bzw. Sulfanylgruppen; Bänder 4/5: Verwendung nicht komplementärer ODNs in Bezug auf das Templat mit Amino- und Sulfanylgruppen; Bande 6: Reaktion ohne Phthalaldehyd; Bande 7: Reaktion ohne Micellen; Bande 8: Umwandlung mit der Templatsequenz, aber ohne PPO-Verknüpfung; Bande 9: Verwendung des DNA-Blockcopolymers **5b** als Templat unterhalb der kritischen Micellbildungskonzentration.

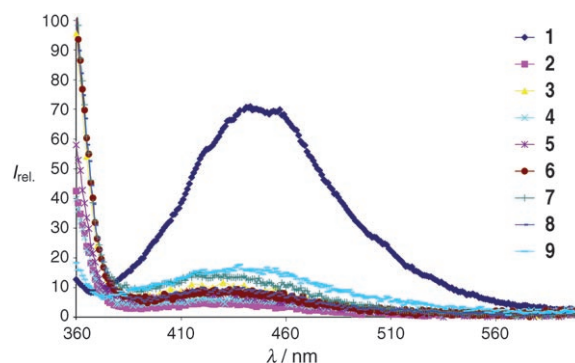
wodurch die chemische Umwandlung beschleunigt wird. Interessanterweise war die Ausbeute für die Bildung des Fluorophors auf dem micellaren Gerüst mit 41 % höher, als wenn das  $A + B + A'B'$ , das  $A + BB'A'$  und das  $A + A'$ -Templat für die gleiche Reaktion verwendet wurden (siehe Hintergrundinformationen).

Als zweite DNA-*b*-PPO-Micellen-vermittelte Umwandlung wurde die Bildung einer Amidbindung auf der Oberfläche der Micellen untersucht. Dazu wurde das dreidimensionale Templat mit carboxy- und aminofunktionalisierten ODNs hybridisiert, und es wurden sowohl EDC als auch Sulfo-NHS als Aktivierungsreagentien zugegeben. Die Ausbeute in Bezug auf die gebildete Peptidbindung betrug 72 %. Dies ist vergleichbar mit Befunden zur Amidbildung unter Verwendung eines  $A + A'$ -Templats, die von Liu et al. erhalten wurden.<sup>[3]</sup>

Zuletzt wurde eine Michael-Addition mit einem thiol- und einem maleinimidmodifizierten ODN durchgeführt, um so die allgemeine Anwendbarkeit des DNA-Blockcopolymer-Templats für sequenzspezifische Reaktionen an der Oberfläche zu belegen. Die hohe Ausbeute für diese Reaktion (74 %) war wiederum vergleichbar mit Befunden, die zuvor mit  $A + BB'A'$  und  $A + A'$ -Templats erhalten worden waren.<sup>[4]</sup> Für die Amidbindung und die Michael-Addition wurden die gleichen Kontrollexperimente durchgeführt wie für die fluorogene Reaktion, und auch hier wurde keine Produktbildung festgestellt, was durch PAGE bestätigt wurde (siehe Hintergrundinformationen).

In einer weiteren Reihe von Experimenten wurden Reaktionen an der Nahtstelle des hydrophoben Kerns und der hydrophilen Korona untersucht, wobei die gleichen Reaktionen wie oben Verwendung fanden. Für diese Experimente war eine einfache Modifizierung hin zu 3'-modifi-

zierten ODNs erforderlich (Schema 2b). Nach Hybridisierung der Micellen mit den entsprechend funktionalisierten ODNs wurden auch hier die Isoindolbildung (Abbildungen 1b und 2), die Knüpfung der Amidbindung und die

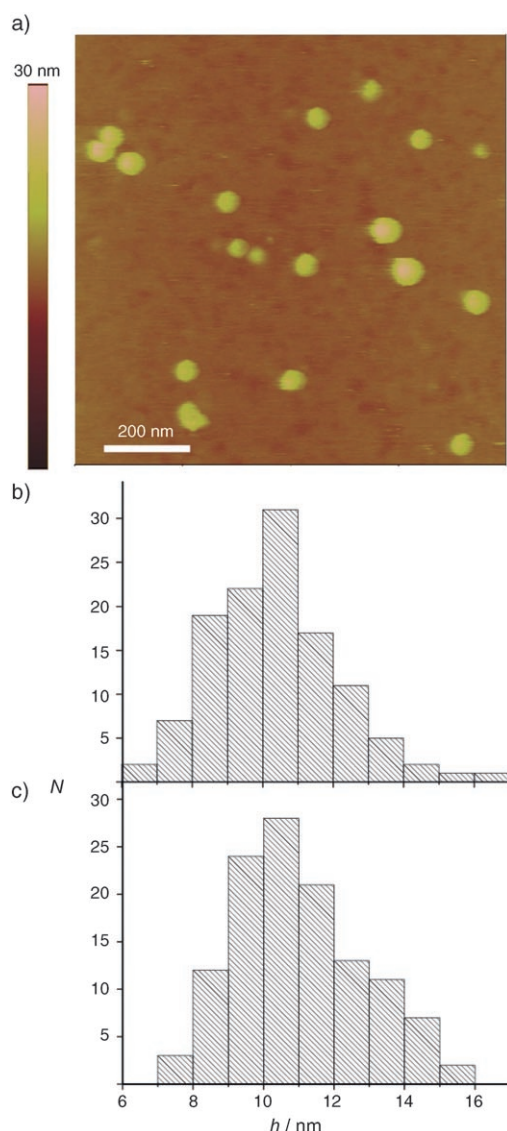


**Abbildung 2.** Fluoreszenzspektroskopische Analyse der Isoindolbildung an der hydrophob/hydrophilen Grenzfläche der Micellen. Ein Fluoreszenzsignal wurde nur unter vollständig passenden Reaktionsbedingungen erhalten (1), die Kontrollexperimente 2–9 (Bedingungen siehe Legende zu Abbildung 1) ergaben dagegen niedrige Emissionsintensitäten. Die Anregungswellenlänge betrug 350 nm.

Michael-Addition mithilfe von Fluoreszenz und/oder PAGE detektiert. Die Reaktionen liefen mit Ausbeuten von 83, 61 bzw. 59 % sequenzselektiv ab, was durch Vergleiche mit entsprechenden Kontrollexperimenten demonstriert wurde. Es ist bemerkenswert, dass sich das Isoindol an der hydrophob/hydrophilen Grenzfläche effizienter bildet als auf der Micelloberfläche. Eine Erklärung dafür ist, dass sich der Phthalaldehyd innerhalb des hydrophoben Kerns anreichert.

Die effiziente Katalyse DNA-vermittelter organischer Reaktionen durch das DNA-Blockcopolymer **5b** veranlasste uns, die Struktureigenschaften dieser Micellen näher zu beleuchten. Micellen von **5b** mit einer ssDNA-Korona hatten einen Durchmesser von  $(11.3 \pm 2)$  nm, wie durch dynamische Lichtstreuung (DLS) detektiert wurde. Um zu untersuchen, ob die Hybridisierung und die Bildung der chemischen Bindungen die Struktureigenschaften der Micellen beeinflussen, wurden diese mittels Rasterkraftmikroskopie (AFM) vor und nach der Amidbindungsknüpfung visualisiert. Die AFM-Aufnahme vor der DNA-gestützten Reaktion zeigt sphärische Micellen, die im Soft-Tapping-Modus im Reaktionspuffer auf einer Glimmroberfläche sichtbar gemacht wurden (Abbildung 3a). Die Untersuchung der Micellen mittels AFM nach Zugabe der Aktivierungsreagentien resultierte in sehr ähnlichen Abbildungen (Daten nicht gezeigt). Ebenso wurden Histogramme der Höhenverteilung vor und nach der Reaktion ausgewertet (Abbildung 3b und c). Die Höhe der Micellen variierte von 6 bis 18 nm, mit einer Durchschnittshöhe von  $(10.4 \pm 1.8)$  nm vor der Reaktion und  $(11.0 \pm 2.0)$  nm nach der Bildung der Amidbindung. Es wurden also keine signifikanten Änderungen in der Höhenverteilung wegen der chemischen Reaktion detektiert. Dies bedeutet, dass die Bildung von chemischen Bindungen die Struktureigenschaften der Micellen nur sehr wenig beeinflusst. Eine detaillierte Studie darüber, wie die Struktureigenschaften von





**Abbildung 3.** Untersuchung der Struktureigenschaften der DNA-Blockcopolymermicellen durch Rasterkraftmikroskopie: a) AFM-topographisches Bild von doppelsträngigen Micellen aus **5b**, hybridisiert mit amino- und carboxymodifizierten ODNs, vor der Bildung der Amidbindung. Die Höhe wird durch eine Farbskala auf der linken Seite angezeigt. Die z-Skala in diesem Bild beträgt 30 nm. Die Höhe  $h$  der Micellen wurde in Histogrammen vor (b) und nach (c) der chemischen Reaktion bestimmt.

DNA-Blockcopolymermicellen durch molekulare Parameter (z.B. Polymerisationsgrad der einzelnen Segmente, Blocklängenverhältnisse) und durch Hybridisierung mit unterschiedlichen Sequenzen beeinflusst werden, wird Thema zukünftiger Studien sein.

Vernetzungsreaktionen innerhalb von Micellen, entweder in der Korona<sup>[31–34]</sup> oder im Kern,<sup>[35–37]</sup> sind bekannt und werden hauptsächlich genutzt, um die sphärische Micellstruktur zu stabilisieren. Nachteilig bei konventionellen Vernetzungsstellen ist, dass sie während der Synthese von Blockcopolymeren eingebaut werden müssen und die anschließende Umwandlung normalerweise nicht sehr definiert abläuft. Der hier beschriebene Ansatz bietet eine

Alternative zu diesen Verfahren und ist ein signifikanter Fortschritt hinsichtlich der chemischen Reaktionen, die sich in Micellen durchführen lassen. Aggregate von amphiphilen DNA-Blockcopolymeren sind eine neue, hoch modulare Plattform aus programmierbaren Objekten, die die nachträgliche Funktionalisierung von Micellen mit nahezu allen funktionellen Gruppen über eine DNA-Hybridisierung sowie die Durchführung chemischer Reaktionen innerhalb vorbestimmter submicellarer Kompartimente ermöglicht.

Hier wurde ein bisher unbekannter Typ von DNA-Blockcopolymeren vorgestellt, der über eine neue Synthesevariante synthetisiert wurde. Das amphiphile, bio-organische Hybridmaterial wurde voll automatisiert in einem einzigen Prozess mithilfe eines DNA-Synthesizers in hohen Ausbeuten hergestellt. In wässriger Lösung bilden die DNA-*b*-PPO-Polymere sphärische Micellen mit einem hydrophoben Kern und einer ssDNA-Polyelektrolytschale, wie durch Lichtstreuung und AFM gefunden wurde. Es wurde zum ersten Mal gezeigt, dass chemische Reaktionen in einer perfekt kontrollierbaren und programmierbaren Weise innerhalb des Micellvolumens durchgeführt werden können.

Die DNA-Stränge innerhalb der Korona wurden durch hydrophobe Wechselwirkungen der organischen Polymersegmente so organisiert, dass verschiedene DNA-vermittelte organische Reaktionen sequenzspezifisch entweder an der Micelloberfläche oder an der Grenzfläche zwischen biologischem und organischem Polymerblock ablaufen. Die Reaktionsausbeuten waren mit den micellaren Templaten mindestens ebenso hoch wie mit herkömmlichen Templatarchitekturen. Ferner können hydrophobe Reaktanten auch im Micellkern akkumulieren, was höhere Ausbeuten als mit konventionellen Templaten ermöglicht. Schließlich wurde mithilfe einer neuartigen, fluorogenen, DNA-gestützten Reaktion die Produktbildung durch Fluoreszenzspektroskopie detektiert, was die leichte Optimierung von Reaktionsbedingungen für neue Templatarchitekturen ermöglicht.

In Zukunft soll die Anwendung der fluorogenen Reaktionen für die DNA-Detektion überprüft werden, insbesondere im Hinblick auf die Identifizierung von Einzelnucleotidpolymorphismen. Das micellare Templat wird weiterhin auf seine Eignung untersucht, innerhalb der hydrophoben Umgebung des Kerns DNA-gestützte Reaktionen ablaufen zu lassen, die in wässrigem Medium nicht möglich sind. Auch bieten sich DNA-Blockcopolymermicellen für die Durchführung von Synthesen in lebenden Zellen an, da die Reaktionen dann abgeschirmt von der zellulären Umgebung stattfinden könnten.

## Experimentelles

Details zur Synthese von Phosphoramidit-funktionalisierten Polymeren, DNA-PPO-Diblockcopolymeren und den entsprechenden Micellen finden sich in den Hintergrundinformationen.

**DNA-gestützte Synthesen:** Die DNA-PPO-Diblockcopolymermicellen aus **5b** wurden mit äquimolaren Mengen der Reaktanten-funktionalisierten ODNs gemischt. Die funktionellen Gruppen wurden auf ein Verhältnis von 1:1 eingestellt. Im Falle der Isoindolbildung wurde der Phthalaldehyd in doppeltem Überschuss eingesetzt. Konzentrationen des micellaren Templats betrugen 250–

550 nm in einem Reaktionspuffer, der 80 mM 3-(*N*-Morpholino)-propansulfonsäure (MOPS; pH 7.5) und 100–500 mM NaCl enthielt. Die folgenden Sequenzen wurden verwendet und sind in 5'-3'-Richtung angegeben: **5b**: CCTCGCTCTGCTAATCCTGTGA, komplementäre Reaktanten: TAACAGGATTAGCAGAGCGAGG, nicht komplementäre Reaktanten: GCAGATTCTTGGAACATATGCTT und AAAACACAGTGACGGCCTAGCC.

Die Reaktionen wurden durch PAGE unter denaturierenden Bedingungen und anschließendes Anfärben mit Ethidiumbromid oder SYBR-Safe (Molecular Probes) analysiert. Die Ausbeuten wurden durch eine CCD-basierte (CCD = ladungsgekoppeltes Bauteil) densitometrische Bestimmung der Produkt- und Templatbande quantifiziert. Für die Isoindolbildung wurden als zusätzlicher Strukturbeweis Fluoreszenzspektren des Produktes auf einem Fluoreszenz-Plate-Reader (SpectraMax M2, Molecular Devices) aufgenommen.

Eingegangen am 8. Februar 2006

Online veröffentlicht am 17. Mai 2006

**Stichwörter:** Biologisch-organische Hybridmaterialien · Blockcopolymer · DNA · Nanostrukturen · Selbstorganisation

- [1] X. Y. Li, D. R. Liu, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4956; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4848.
- [2] D. Summerer, A. Marx, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 93; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 89.
- [3] Z. J. Gartner, M. W. Kanan, D. R. Liu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1847; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1796.
- [4] Z. J. Gartner, D. R. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6961.
- [5] Z. J. Gartner, M. W. Kanan, D. R. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10304.
- [6] J. L. Czapinski, T. L. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8618.
- [7] R. L. Letsinger, T. F. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 811.
- [8] Z. C. Ma, J. S. Taylor, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 11159.
- [9] J. Brunner, A. Mokhir, R. Kraemer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12410.
- [10] Y. Z. Xu, N. B. Karalkar, E. T. Kool, *Nat. Biotechnol.* **2001**, *19*, 148.
- [11] A. Mattes, O. Seitz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3277; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3178.
- [12] A. Demesmaeker, R. Haner, P. Martin, H. E. Moser, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 366.
- [13] J. F. R. Ortigao, A. Ruck, K. C. Gupta, R. Rosch, R. Steiner, H. Seliger, *Biochimie* **1993**, *75*, 29.
- [14] D. Magda, R. A. Miller, J. L. Sessler, B. L. Iverson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7439.
- [15] Q. B. Zhou, S. E. Rokita, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 15452.
- [16] Z. J. Gartner, B. N. Tse, R. Grubina, J. B. Doyon, T. M. Snyder, D. R. Liu, *Science* **2004**, *305*, 1601.
- [17] M. W. Kanan, M. M. Rozenman, K. Sakurai, T. M. Snyder, D. R. Liu, *Nature* **2004**, *431*, 545.
- [18] Z. J. Gartner, R. Grubina, C. T. Calderone, D. R. Liu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1408; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1370.
- [19] K. J. Luebke, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8733.
- [20] A. T. Poulin-Kerstien, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15811.
- [21] L. H. Eckardt, K. Naumann, W. M. Pankau, M. Rein, M. Schweitzer, N. Windhab, G. von Kiedrowski, *Nature* **2002**, *420*, 286.
- [22] S. Förster, V. Abetz, A. H. E. Müller, *Adv. Polym. Sci.* **2004**, *166*, 173.
- [23] C. Allen, D. Maysinger, A. Eisenberg, *Colloids Surf. B* **1999**, *16*, 3.
- [24] J. H. Jeong, T. G. Park, *Bioconjugate Chem.* **2001**, *12*, 917.
- [25] Z. Li, P. Fullhart, C. A. Mirkin, *Nano Lett.* **2004**, *4*, 1055.
- [26] J. Selb, Y. Gallot, *Makromol. Chem.* **1980**, *181*, 809.
- [27] D. W. Miller, E. V. Batrakova, T. O. Waltner, V. Y. Alakhov, A. V. Kabanov, *Bioconjugate Chem.* **1997**, *8*, 649.
- [28] G. Zhang, R. J. Barlow, A. Eisenberg, *Macromolecules* **1995**, *28*, 6055.
- [29] M. Roth, *Anal. Chem.* **1971**, *43*, 880.
- [30] P. de Montigny, J. F. Stobaugh, R. S. Givens, R. G. Carlson, K. Srinivasachar, L. A. Sternson, T. Higuchi, *Anal. Chem.* **1987**, *59*, 1096.
- [31] K. B. Thurmond, T. Kowalewski, K. L. Wooley, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7239.
- [32] H. Y. Huang, E. E. Remsen, T. Kowalewski, K. L. Wooley, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3805.
- [33] V. Butun, N. C. Billingham, S. P. Armes, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12135.
- [34] J. F. Ding, G. J. Liu, *Macromolecules* **1998**, *31*, 6554.
- [35] M. Iijima, Y. Nagasaki, T. Okada, M. Kato, K. Kataoka, *Macromolecules* **1999**, *32*, 1140.
- [36] Y. Y. Won, H. T. Davis, F. S. Bates, *Science* **1999**, *283*, 960.
- [37] Y. Kakizawa, A. Harada, K. Kataoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11247.