

Modelle für Biomolekülen auf Titandioxid-Oberflächen

- **Anwendungen** Titan und seine Oxide haben zahlreiche industrielle Anwendungen, z.B. um als Pigmentzusätze zu Farben und Kosmetika weiße Farbe zu erzielen. Auch Nanokristalle, und Photokatalysatoren zur Wasserreinigung sind auf der Basis dieses Oxids bekannt..
- Eine sehr wichtige Anwendung im medizinischen Bereich ist die Anfertigung von Implantaten, z.B. für Zähne oder Hüftgelenke. Das Metall Titan und einige seiner Legierungen haben ausgezeichnete mechanische Eigenschaften (hart, belastbar, vergleichsweise leicht).
- **Titanimplantate** werden im Gegensatz zu vielen anderen vom menschlichen Organismus ausgesprochen gut „angenommen“, d.h. ihre Körpverträglichkeit oder sogenannte Biokompatibilität ist ausgezeichnet. Sie enthalten z.B. weniger schädliche Schwermetalle wie Co als gebräuchlicher Edelstahl. Trotzdem sind Entzündungen und Abstoßungsreaktionen bekannt. Entzündungen sind mit der Anlagerung von Bakterien verbunden und treten wohl eher auf hydrophoben Oberflächen auf [Y. An, R.J.Friedmann, 1998].
- **Interface zu Biomolekülen:** Die Schnittstelle zwischen organischen Biomolekülen in biologischen Lösungen und anorganischen Feststoffen wie TiO_2 und die Bindung dazwischen ist ein komplexes physikalisches Interface-Problem. Ein Titanimplantat kommt mit Wasser und körpereigenen Biomolekülen in Berührung. Darauf heften sich dann Proteine fest, an die z.B. Zellen anwachsen können. Der Schlüssel zum Verständnis der Verträglichkeit liegt darin, die Wechselwirkung von der Oberfläche mit biologisch interessanten Molekülen zu kennen. Die Bindung von Proteinen zu Metalloxid-Oberflächen ist auch von Interesse für Biologie und Materialwissenschaft z.B. bei der Biomineralisierung. Kleine Peptide, die spezifisch an Metalloxid-Oberflächen anhaften, sind relevant für biomimetische Systeme, z.B. in der Nanotechnologie.
- Die Belegung des Titans im Anfangsschritt mit bestimmten **Proteinen der extrazellulären Matrix**, den Zelladhäsionsproteinen (Kollagen, Fibronectine), ist erwünscht, da darauf Zellen anwachsen können. Dies initiiert Gewebewachstum um das Implantat herum. Dabei darf das Protein auch nicht zu stark verformt werden, da es sonst als Fremdkörper wirkt. Auf Titan bilden sich nur schwer solche Proteinschichten aus, deswegen werden z.B. künstliche Kollagenbeschichtungen verwendet. Außerdem kann die Implantatoberfläche vorbehandelt werden, z.B. im reaktiven Plasma oder galvanisch. Um Implantate nachhaltig verbessern zu können, ist es von großer Bedeutung, die Oberflächeneigenschaften und Voraussetzungen des Zellwachstums auf atomarer Längenskala zu verstehen.
- Ziel dieses Projektes ist es, mit der Simulation unterschiedlicher Oberflächenreaktionen, sowie der Aufschlüsselung physikalischer und chemischer Eigenschaften ein konsistentes atomistisches Modell der Grenzschicht von Titandioxid-Implantatoberfläche und komplexer physiologischer biologische Lösung unter Einbeziehung der kompletten Chemie zu erstellen.
- **Oxidoberfläche:** Die Titanoberfläche bleibt an Luft nicht metallisch, sondern reagiert mit Sauerstoff und Wasserdampf, und bildet eine Oxidschicht aus, die es vor weiterem Angriff schützt. Diese Passivierung ist z.B. auch vom Aluminium bekannt. Elektronenstrukturrechnungen

mit dem Vasp-Programm [an der Grenzfläche von Titan und seinen verschiedenen Oxiden](#) zeigten auf, dass die Oxidschicht extrem stark gebunden ist, und dass eine Abspaltung vom Metall kaum möglich ist. Gleichzeitig ist die Oxidstruktur nach wenigen Lagen über dem Metall bereits wieder kristallin, was eine für unsere Modelle sehr wichtige Information war. Beide Effekte sind durch die energetisch sehr günstige Ti-O Wechselwirkung bestimmt.

- Zur Frage der Kontamination der Oxidoberfläche durch Kohlenstoffverbindungen z.B. in der Luft s. den Abschnitt [<Oberflächenanalyse>](#).
- An die Oxidoberflächen lagert sich Wasser an. [Hydroxylierung durch Dissoziation von Wasser](#) und [andere Oberflächenreaktionen](#) wurden mit dem Car-Parrinello-Verfahren modelliert, das die Elektronenstruktur in einer Moleküldynamiksimulation berechnet. Die physikalischen und chemischen Primärprozesse auf einer solchen Oberfläche wie z.B. Bindungsbruch und Protonentransfer lassen sich mit Hilfe dieser ab-initio Moleküldynamik direkt auf einer Zeitskala von ps verfolgen.
- Die untersten Wasserlagen auf einer festen Oberfläche sind „starr“, d.h. haben einen stark [reduzierten Diffusionskoeffizient](#) und erhöhte Dipol-Relaxationszeiten [W. Friedrichs et al., in Vorbereitung] im Vergleich zu der ausgedehnten Flüssigkeit. Die Struktur von diesen Lagen hängt empfindlich von der Oberflächenladung und -polarität ab. -Auf glatten Oberflächen ist die Mobilität des Wassers nur in 2-3 Lagen eingeschränkt, aber Rauigkeit trägt zu einer Vergrößerung der starren Wasserschicht bei. Derartige Schichten in der Nähe der Oberfläche, die mit elektrochemischen Vorstellungen verglichen werden können, werden nur im Molekülmodell reproduziert. Die Darstellung des Wassers als diskrete Moleküle auch in unseren Kraftfeldmodellen von größeren Systemen (z.B. 10^6 Atome) hat also entscheidende Vorteile gegenüber der an anderer Stelle verwendeten Kontinuumsnäherung.
- [Adhäsionsvorgänge](#) Mechanismus und Energie: Die gemeinsame Anlagerung von einzelnen [Molekülen verschiedener Aminosäuren](#) und H_2O auf perfekten, teilweise hydroxylierten TiO_2 -Oberflächen und in Fehlstellen wurde mit dem Car-Parrinello-Verfahren simuliert. Dabei zeigt sich, dass insbesondere geladene Seitenketten Kontakte zu verschiedenen Stellen der Oberfläche ausbilden. Mit einem von uns entwickelten Protokoll für ab initio Moleküldynamik werden Aminosäuren von der Oberfläche in wässriger Umgebung abgezogen und [dabei Adhäsionsenergien bestimmt](#). Ein Teil dieser Berechnungen wurden in dem norddeutschen Großrechnerverbund HLRN ausgeführt.
- In Kraftfeldrechnungen tritt eine elektrostatische Wechselwirkung zwischen Punktladungen an die Stelle der elektronischen Wechselwirkung im DFT-Ansatz. Trotzdem werden ähnliche Kontaktpunkte gefunden, die die Adhäsion zwischen Protein und Oberfläche vermitteln. In diesem Modell haben polare Seitenketten ähnliche Ladungsverteilungen wie Wasser und können während der Adsorption diese Lagen durchdringen. Dieser Prozess wird gehindert durch die verminderte Mobilität des Wassers nahe der Oberfläche, aber gefördert dadurch, dass in der weniger polarisierbaren Wasserschicht nahe der Oberfläche die Permittivität und Coulomb Wechselwirkungen weniger abgeschirmt werden als im ausgedehnten Wasser.
- Mit einem Verfahren, das dem Abziehen von Molekülen von Oberflächen aus der atomaren Kraftmikroskopie (AFM) nachempfunden ist, werden [Kraft-Weg-Kurven simuliert](#) (steered

molecular dynamics), in denen sich Kontaktpunkte durch einen Peak beim Abziehen bemerkbar machen. Dessen Fläche ist ein Maß für die Adsorptionsenergie, die in einem ähnlichen Bereich liegt wie bei den erwähnten DFT-Rechnungen.

- Diese einzelnen Kontaktpunkte können genau untersucht werden bei der Adsorption von kleinen Peptiden mit 6-12 Aminosäuren auf verschiedenen Titandioxid-Oberflächen. [Sequenzspezifität](#) bedeutet dabei nicht, dass Biomolekül und Oberfläche wie zwei Teile eines Reißverschlusses zusammenpassen, analog dem Schlüssel-Schloss-Modell für Enzyme. Stattdessen spielen die durch die Sequenz bestimmte Flexibilität und Verteilung von geladenen Seitenketten eine Rolle. Diese müssen auf der Oberfläche entgegengesetzte Ladungen z.B. von Hydroxylgruppen finden. Dabei zeigt sich, dass besonders hohe Wechselwirkungsenergien mit unseren polaren TiO₂-Oberflächen genau dann auftreten, wenn zwei entgegengesetzt geladenen Seitenketten nebeneinander auf dem Peptid liegen und zur Oberfläche zeigen können.
- Von besonderem Interesse für die Biochemie ist die Modellierung größerer Biopolymere, wie z.B. dem in der extrazellulären Matrix stark vertretenen Collagen (I). Da das ganze Molekül zur Zeit mit einigen 1000 Å Länge zu groß ist für eine Simulation in Lösung mit diskreten Wassermolekülen, werden Bruchstücken mit verschiedenen Sequenzen und Längen auf den TiO₂-Flächen adsorbiert, und dabei insbesondere auch [Strukturen für die Telopeptide](#) gefunden, die die Collagen-Polymere (Tripelhelices) an den Enden stabilisieren. Das Kraftfeldmodell ist ursprünglich nur entwickelt worden, um lokale Geometrien und in zweiter Linie erst Energien und Federkonstanten wieder zu geben. Interessanterweise verhalten sich die damit gerechneten Collagene ähnlich elastisch wie im Experiment. Anders als dort können aber [detaillierte Mechanismen der Streckung](#) in der Simulation identifiziert werden.
- Ein wesentlicher Punkt in weiteren Rechnungen ist die Assoziation von Collagen-Tripelhelices untereinander (wie in sogenannten Fibrillen) und mit anderen Biomolekülen wie z.B. Sacchariden, sowie deren Oberflächenadsorption. Hier werden die Möglichkeiten durch den Zuwachs an Rechenleistung zunehmend verbessert. Die zur Zeit in verschiedenen Varianten für einige Nanosekunden berechenbaren Systeme mit etwa 10⁶ Atomen umfassen z.B. fünf Tripelhelices mit etwa 300 Å Länge in wässriger Lösung.