



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101652382 B

(45) 授权公告日 2016. 04. 06

(21) 申请号 200780050882. 0

(22) 申请日 2007. 12. 04

(30) 优先权数据

60/872, 499 2006. 12. 04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2009. 08. 04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2007/001495 2007. 12. 04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02008/068752 EN 2008. 06. 12

(73) 专利权人 特拉维夫大学拉莫特有限公司

地址 以色列特拉维夫

(72) 发明人 E·加兹特 M·雷彻斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 林毅斌 李炳爱

(51) Int. Cl.

C07K 5/06(2006. 01)

B82B 1/00(2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2006027780 , 2006. 03. 16,

W0 2006027780 , 2006. 03. 16,

张元静. 纳米粒子组装技术的研究进展.《石家庄学院学报》. 2006,

审查员 唐慧

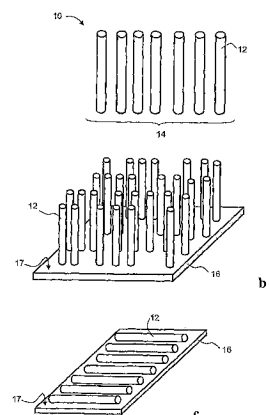
权利要求书2页 说明书20页 附图13页

(54) 发明名称

有机纳米结构阵列的形成

(57) 摘要

本发明公开一种纳米结构阵列。所述纳米结构阵列包括一般垂直于平面安排的许多伸长的有机纳米结构。



1. 一种纳米结构阵列,所述纳米结构阵列包括基体和在所述基体的表面上安排的至少 10 个伸长的肽纳米结构,表面密度为至少 1 个纳米结构 / 平方微米所述基体,其中所述纳米结构和所述基体的所述表面的法线之间的平均角度小于 20° ,每个所述肽纳米结构包括多个肽,且每个所述肽选自二苯丙氨酸或 $\text{NH}_2\text{-Phe-Phe-NH}_2$ 。

2. 一种制备纳米结构阵列的方法,所述方法包括在基体的表面上分配溶于挥发性有机溶剂的肽单体,并使所述溶剂蒸发,同时产生所述肽单体自装配的条件,从而形成至少 10 个伸长的肽纳米结构,其中所述肽单体带电荷以便在肽单体和基体之间建立排斥力,并促进在所述基体上建立该纳米结构,该纳米结构表面密度为至少 1 个纳米结构 / 平方微米所述基体,

其中所述纳米结构和所述基体的所述表面的法线之间的平均角度小于 20° ,

每个所述肽纳米结构包括多个肽,且

每个所述肽选自二苯丙氨酸或 $\text{NH}_2\text{-Phe-Phe-NH}_2$,

所述挥发性有机溶剂为氟化醇,

所述肽单体以 60mg/ml 至 160mg/ml 的浓度溶于所述氟化醇中。

3. 根据权利要求 2 所述的方法,还包括:

在所述伸长的肽纳米结构被纳米颗粒自涂覆的条件下,将所述肽单体和响应力场的纳米颗粒温育;和

将力场施加到所述伸长的肽纳米结构上,以使所述伸长的肽纳米结构一般相互平行对齐。

4. 权利要求 3 的方法,其中所述纳米颗粒为磁性纳米颗粒,并且所述力场为磁场。

5. 权利要求 3 的方法,其中所述纳米颗粒为带电荷的纳米颗粒,并且所述力场为电场。

6. 权利要求 1 的纳米结构阵列,其中所述肽纳米结构中至少一个由至少一层纳米颗粒涂覆。

7. 权利要求 6 的纳米结构阵列,其中所述纳米颗粒为磁性纳米颗粒。

8. 权利要求 6 的纳米结构阵列,其中所述纳米颗粒带电荷。

9. 权利要求 1 以及权利要求 6 至 8 中任一项的纳米结构阵列,其中至少一个肽纳米结构包括与其连接的官能团。

10. 权利要求 1 以及权利要求 6 至 9 中任一项的纳米结构阵列,其中所述肽纳米结构带电荷。

11. 一种场效应晶体管,所述场效应晶体管包括权利要求 1 以及权利要求 6 至 10 中任一项的纳米结构阵列。

12. 一种传感器,所述传感器包括权利要求 1 以及权利要求 6 至 10 中任一项的纳米结构阵列。

13. 一种医用导线,所述医用导线包括权利要求 1 以及权利要求 6 至 10 中任一项的纳米结构阵列。

14. 一种刺激电极,所述刺激电极包括权利要求 1 以及权利要求 6 至 10 中任一项的纳米结构阵列。

15. 一种转移热能的装置,所述装置包括权利要求 1 至 10 中任一项的纳米结构阵列。

16. 一种分析物收集装置,所述分析物收集装置包括权利要求 1 至 10 中任一项的纳米

结构阵列。

有机纳米结构阵列的形成

[0001] 发明领域和背景

[0002] 本发明在一些实施方案中涉及纳米结构,更具体但不限于涉及肽纳米结构。

[0003] 肽纳米结构及其各种应用描述于国际专利申请公布 W02004/052773、W02004/060791、W02005/000589、W02006/027780 和 W02006/013552,这些专利均转让给本申请的同一受让人,并且全文通过引用结合到本文中。

[0004] 肽纳米结构一般可具有碳纳米管的很多超微结构和物理相似性。已知的肽纳米结构通过芳族二肽(如二苯丙氨酸)的自装配制备。装配的二肽形成具有微米级持续长度的各种结构的有序装配体。

[0005] 对于工业应用,从成本、制备手段和可用性的观点,自装配的肽纳米结构比碳纳米管有利。另外,由于其生物相容性、化学柔韧性和通用性、生物识别能力和容易合成,可用肽纳米结构作为生物纳米技术的有机构建组件 [Reches, M. 和 Gazit, E., Casting metal nanowires within discrete self-assembled peptide nanotubes (在离散的自装配肽纳米管内流延金属纳米线), Science 300, 625-627 (2003)]。

[0006] 现已提出在多种技术应用中使用肽纳米结构,如微电子、磁性记录系统、化学传感器、显示系统、存储介质、电子发射光刻和热电系统。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明一些实施方案的一个方面涉及一种纳米结构阵列,所述纳米结构阵列包括以有序排列安排的许多伸长的有机纳米结构。在本发明的各种示例性实施方案中,伸长的有机纳米结构一般相互平行对齐。在一些实施方案中,纳米结构一般在基体上垂直安排。在其他实施方案中,纳米结构一般平行于基体安排。

[0009] 本发明一些实施方案的一个方面涉及适用于制备纳米结构阵列的方法。

[0010] 根据本发明的一些实施方案,在基体上分配溶于挥发性有机溶剂的有机单体。在本发明的一些实施方案中,将挥发性有机溶剂选择成允许在蒸发前有机单体在溶液中分散。在有机单体自装配的条件产生时,使溶剂蒸发,而有机单体以自装配形式保留在基体上。在本发明的一些实施方案中,一旦溶剂蒸发,就会在基体上形成伸长的有机纳米结构,一般垂直于基体。

[0011] 根据本发明的一些实施方案,在有机单体自装配成伸长的有机纳米结构和通过纳米颗粒自涂覆伸长的有机纳米结构的条件下,温育 (incubating) 有机单体和纳米颗粒。在本发明的各种示例性实施方案中,纳米颗粒响应力场。例如,纳米颗粒可以为磁性纳米颗粒,在此情况下,力场优选为磁场。纳米颗粒可带电荷,在此情况下,力场优选为电场。将力场施加到经涂覆的纳米结构上,例如以使纳米结构一般相互平行对齐。

[0012] 在本发明的一些实施方案中,使有机单体和 / 或纳米结构带电荷。优选选择单体和 / 或基体,以在纳米结构之间并且任选在纳米结构和基体之间建立排斥力。例如,可使纳米结构的外壁带正电荷。此构型可有利于形成一般垂直于平面的纳米结构阵列。

[0013] 在本发明的各种示例性实施方案中,有机纳米结构为肽纳米结构。在本发明的一些实施方案中,肽纳米结构各自包括包含 2 至 15 个氨基酸残基的肽。例如,一种或多种肽

可以为二肽,如但不限于苯丙氨酸-苯丙氨酸二肽。在一些实施方案中,肽包含一个或多个芳族氨基酸残基。例如,一种或多种肽可基本由芳族氨基酸残基组成。在一些实施方案中,一种或多种肽为封端修饰的肽。在一些实施方案中,一种或多种肽纳米结构包括与其连接的官能团。

[0014] 本发明实施方案的纳米结构阵列可以集成并用于很多应用,包括但不限于多阵列传感器、场发射装置、纳米机械系统、纳米电机系统和纳米流体系统。

[0015] 因此,例如本发明实施方案的纳米结构阵列可用于场效应晶体管(FET),其中纳米结构阵列可作为例如连接源极和漏极的通道。其中纳米结构垂直于FET的其他电极对齐的实施方案特别有利。

[0016] 本发明实施方案的纳米结构阵列也可在集成电路芯片中作为多个导体的导电层。导电层可以构造为例如其中一个或多个亚层包括定向纳米结构的多个亚层的堆叠层。不同的亚层可包括朝向不同方向的纳米结构。

[0017] 本发明实施方案的纳米结构阵列也可结合到传感和/或刺激装置中,例如医用导线。当纳米结构垂直对齐时,此实施方案特别有用。由于纳米结构阵列的高表面积,此医用导线可具有改善的电极性能。这种医用导线可用于心脏起搏和/或传感、脑刺激和/或传感等。

[0018] 本发明实施方案的纳米结构阵列也可用于将热能传输到物体或从物体传输热能。纳米结构阵列可在具有高热导率的基体表面上对齐,优选垂直对齐。可使纳米结构暴露于环境,以便从基体散热或将热散到基体。因此,本发明实施方案的纳米结构阵列可作为散热器。

[0019] 本发明实施方案的纳米结构阵列也可用于各种传感器,包括但不限于电化学传感器、机械传感器、电机传感器等。例如,结合有本发明实施方案的纳米结构阵列的传感器可用于监测传感器耦合的静态或动态结构经历的应变、压力或温度变化。结合有本发明实施方案的纳米结构阵列的传感器也可根据石英晶体微量天平(QCM)传感器的原理探测和检测低质量目标物,例如细菌等。

[0020] 由于其高表面积,本发明实施方案的纳米结构阵列也可用于从流体介质(气体或液体)收集分析物,并用于浓缩分析物,例如用于光谱(例如傅里叶转换光谱、傅里叶转换红外光谱等)。

[0021] 根据本发明一些实施方案的一个方面,提供一种纳米结构阵列。所述纳米结构阵列包括基体和一般垂直安排的许多伸长的有机纳米结构。

[0022] 根据本发明一些实施方案的一个方面,提供一种纳米结构阵列,所述纳米结构阵列包括一般相互平行对齐的许多伸长的有机纳米结构的平面排列。

[0023] 根据本发明一些实施方案的一个方面,提供一种场效应晶体管,所述场效应晶体管包括本文所述的纳米结构阵列。

[0024] 根据本发明一些实施方案的一个方面,提供一种导电层,所述导电层包括本文所述的纳米结构阵列。

[0025] 根据本发明一些实施方案的一个方面,提供一种传感器,所述传感器包括本文所述的任何纳米结构阵列。

[0026] 根据本发明一些实施方案的一个方面,提供一种医用导线,所述医用导线包括本

文所述的纳米结构阵列。

[0027] 根据本发明一些实施方案的一个方面,提供一种刺激电极,所述刺激电极包括本文所述的纳米结构阵列。

[0028] 根据本发明一些实施方案的一个方面,提供一种转移热能的装置,所述装置包括本文所述的纳米结构阵列。

[0029] 根据本发明一些实施方案的一个方面,提供一种分析物收集装置,所述装置包括本文所述的纳米结构阵列。

[0030] 根据本发明一些实施方案的一个方面,提供一种制备纳米结构阵列的方法,所述方法包括在基体上分配溶于挥发性有机溶剂的有机单体,并在有机单体自装配的条件产生的同时,使溶剂蒸发,例如以形成在基体上一般垂直安排的许多伸长的有机纳米结构。

[0031] 根据本发明的一些实施方案,挥发性有机溶剂选择成允许在蒸发前,有机单体在溶剂中分散。

[0032] 根据本发明的一些实施方案,有机单体为以至少 10mg/ml 的浓度溶于挥发性有机溶剂的肽单体。

[0033] 根据本发明的一些实施方案,使有机单体带电荷。

[0034] 根据本发明一些实施方案的一个方面,提供一种制备纳米结构阵列的方法,所述方法包括:在有机单体自装配成伸长的有机纳米结构和通过纳米颗粒自涂覆伸长的有机纳米结构的条件下,将有机单体和响应力场的纳米颗粒温育;并将力场施加到伸长的有机纳米结构,以例如使伸长的有机纳米结构一般相互平行对齐。

[0035] 根据本发明的一些实施方案,纳米颗粒为磁性纳米颗粒,力场为磁场。

[0036] 根据本发明的一些实施方案,纳米颗粒为带电荷的纳米颗粒,力场为电场。

[0037] 根据本发明的一些实施方案,有机单体包括肽单体。

[0038] 根据本发明的一些实施方案,有机纳米结构为多壁纳米结构。

[0039] 根据本发明的一些实施方案,有机纳米结构为肽纳米结构。

[0040] 根据本发明的一些实施方案,肽纳米结构包括许多肽。

[0041] 根据本发明的一些实施方案,各肽包含 2 至 15 个氨基酸残基。

[0042] 根据本发明的一些实施方案,各肽包含至少一个芳族氨基酸残基。

[0043] 根据本发明的一些实施方案,至少一个肽为封端修饰的肽。

[0044] 根据本发明的一些实施方案,至少一个肽基本由芳族氨基酸残基组成。

[0045] 根据本发明的一些实施方案,至少一个肽为二肽。

[0046] 根据本发明的一些实施方案,各肽为苯丙氨酸-苯丙氨酸二肽。

[0047] 根据本发明的一些实施方案,至少一种肽纳米结构由至少一层可为磁性纳米颗粒和/或它们可带电荷的纳米颗粒涂覆。

[0048] 根据本发明的一些实施方案,至少一种肽纳米结构包括与其连接的官能团。

[0049] 根据本发明的一些实施方案,使有机纳米结构带电荷。

[0050] 除非另外定义,本文所用的所有技术和/或科学术语均具有本发明所属领域的技术人员通常理解的相同含义。以下描述示例性方法和/或材料,尽管可在本发明实施方案的实施或试验中使用类似或相当于本文所述那些的方法和材料。如果发生冲突,应以专利说明书(包括定义)为准。此外,所述材料、方法和实施例仅为说明性,而不是必然的限制。

[0051] 附图简述

[0052] 以下参考附图描述本发明的一些实施方案,这些实施方案仅作为实例。[如果是图像,则改说法描述] 现在详细具体参考附图,应强调,所示细节仅作为实例,并用于说明性讨论本发明的实施方案。关于这一点,说明与附图使本领域的技术人员更明白地了解如何可以实施本发明的实施方案。

[0053] 在附图中:

[0054] 图 1a-c 为根据本发明的各种示例性实施方案的纳米结构阵列的示意图。

[0055] 图 2 为根据本发明的实施方案的晶体管的示意横截面图。

[0056] 图 3 为根据本发明的各种示例性实施方案的导电层的示意图。

[0057] 图 4a-b 为根据本发明的各种示例性实施方案的医用导线的示意图。

[0058] 图 5 示意说明根据本发明的各种示例性实施方案的将热能传输到物体或从物体传输热能的装置。

[0059] 图 6 为根据本发明的各种示例性实施方案的传感器系统的示意图。

[0060] 图 7a-f 显示垂直对齐的二苯丙氨酸基纳米管自装配成肽纳米林:(a) 形成对齐肽纳米管阵列的可能的模型:将溶于有机溶剂的二肽单体施加到硅化玻璃上,形成垂直对齐的肽纳米管阵列;(b) SEM 分析垂直对齐的肽纳米管;(c) 冷场发射枪高分辨扫描电子显微镜 (CFEG-HRSEM) 分析纳米管阵列,插图代表对齐纳米管的较高放大倍数;(d) 由 CFEG-HRSEM 得到的阵列的一个单独纳米管的高放大倍数显微照片 ($\times 120,000$);(e) 玻璃表面的肽阵列的 X 射线衍射图;(f) 单一肽纳米管的电子衍射分析,轴 a 垂直于晶体的长轴定向。

[0061] 图 8a-d 为显示冷场发射枪高分辨扫描电子显微镜 (CFEG-HRSEM) 分析的图像,其中各种倾斜角的二苯丙氨酸基肽纳米管阵列装配于硅化玻璃上。对样品中的相同区域拍摄显微照片,同时样品角度连续变化。观察以下倾斜角:(a) 倾斜角 10° , (b) 20° , (c) 30° , (d) 40° 。标条代表 $1\ \mu\text{m}$ 。

[0062] 图 9a-c 为图像,这些图像显示 (a) 在硅化玻璃上对齐的较窄装配体的 SEM 显微照片, (b) 较高 SEM 放大倍数的装配管状结构, (c) 自装配管状结构的 CFEG-HRSEM 分析;插图代表较高放大倍数。

[0063] 图 10a 为本发明各种示例性实施方案的在含磁铁矿纳米颗粒的铁磁流体溶液存在下,自装配的二肽单体的示意图。

[0064] 图 10b 为用磁性颗粒涂覆的自装配肽纳米结构的 TEM 图像。

[0065] 图 10c 为经涂覆的自装配肽纳米结构的低放大倍数 SEM 显微照片。

[0066] 图 10d 为显示图 10c 的经涂覆自装配肽纳米结构的水平排列的低放大倍数 SEM 显微照片。

[0067] 图 10e-g 为自装配纳米结构, (f) 数个随机定向纳米结构,和 (g) 在暴露于磁场时和之后水平对齐的纳米结构的示意图。

[0068] 图 11 显示形成本发明实施方案的纳米结构的模型。肽构建组件在 HFP 溶液中作为单体沉积。快速蒸发产生过饱和和结晶过程。在不同方向的差别生长速率导致形成伸长的片。二维伸长片倾向于形成闭合的管状结构。

[0069] 图 12a-f 为显示以各种肽浓度形成对齐纳米管阵列的 SEM 图像。提供以下肽浓度:

(a) 20mg/ml, (b) 40mg/ml, (c) 60mg/ml, (d) 80mg/ml, (e) 120mg/ml, (f) 180mg/ml。

[0070] 图 13a-e 为显示以与“野生型”二肽相同的方式自装配于硅化玻璃上的二苯丙氨酸肽类似物的 SEM 分析的图像。检验以下二肽：(a) Ac-Phe-Phe-NH₂, (b) 叔丁基氨基甲酸酯 -Phe-Phe-COOH (Boc-Phe-Phe-COOH), (c) 苄氧基羰基 -Phe-Phe-COOH (Cbz-Phe-Phe-COOH), (d) 苄基甲氧基羰基 -Phe-Phe-COOH (Fmoc-Phe-Phe-COOH), (e) Cyclo-Phe-Phe。

[0071] 图 14a-d 为显示在碱 (a) 0.5% DIAE, (b) 1% DIAE, (c) 2% DIAE, (d) 5% DIAE 存在下, 自装配于硅化玻璃上的二苯丙氨酸肽的 SEM 分析显微照片图像。

[0072] 本发明具体实施方案的描述

[0073] 本发明在一些实施方案中涉及纳米结构, 更具体但不限于涉及肽纳米结构。

[0074] 在详细说明本发明的至少一个实施方案之前, 应理解, 本发明在其应用中不一定限于在以下说明中所述和 / 或在附图和 / 或实施例中所示的结构细节和部件安排和 / 或方法。本发明能够以各种方式实行或进行其他实施方案。

[0075] 图 1a-c 为根据本发明的各种示例性实施方案的纳米结构阵列 10 的示意图。纳米结构阵列 10 包括以有序排列 14 安排的许多伸长的有机纳米结构 12。

[0076] 本文所用短语“伸长的纳米结构”是指具有小于 1 μ m 直径 (优选小于 500nm, 更优选小于约 50nm, 甚至更优选小于约 10nm) 和至少 1 μ m 长度 (更优选至少 10nm, 甚至更优选至少 100nm, 甚至更优选至少 500nm) 的结构。

[0077] 短语“有机纳米结构”是指至少部分由有机物质构成的纳米结构。本文所用短语“有机物质”描述任何包含碳和氢原子的具有或不具有另外元素的物质。

[0078] 有序排列 14 一般但不强制性为其中有机纳米结构 12 一般相互平行对齐的排列。纳米结构 12 可与单一平面啮合, 因此形成纳米结构“单层”), 或者它们可与多个平面或部分啮合, 因此形成纳米结构“林”)。例如, 在本发明的一些实施方案中, 阵列 10 中的纳米结构在基体 16 上一般垂直安排。

[0079] 术语“一般垂直”是指纳米结构 12 和平面 (例如基体 16 的表面 17) 之间的角关系。如果纳米结构和平面的法线之间的角度平均小于 20°, 更优选小于 10°, 更优选小于 5°, 更优选但不强制性小于 2°, 则称纳米结构一般垂直于平面。

[0080] 在其他实施方案中, 纳米结构一般平行于基体 16 安排。

[0081] 术语“一般平行”也指纳米结构 12 和平面 (例如基体 16 的表面 17) 之间的角关系。如果纳米结构和平面的法线之间的角度平均为约 80° 至约 90°, 更优选约 85° 至约 90°, 更优选但不强制性为约 88° 至约 90°, 则称纳米结构一般平行于平面。

[0082] 纳米结构 12 一般成形为管状结构。纳米结构 12 的管状结构可以为中空的, 或者它可用填料物质填充, 如但不限于导电物质、半导体物质、热电物质、磁性物质 (顺磁性、铁磁性或抗磁性)、发光物质、生物矿物、聚合物和 / 或有机物质。填料物质可以为凝缩态或气态。纳米结构 12 也可由涂料物质涂覆, 涂料物质也可以为导电、半导体、热电、磁性、发光、生物矿物、聚合物和 / 或有机物质。

[0083] 在本发明的各种示例性实施方案中, 纳米结构 12 具有厚壁或多壁结构。这可作为纳米结构 12 的外径和内腔直径之间的相对高比率实现。在本发明的一些实施方案中, 纳米结构 12 的外径和内径之比为至少 1.5, 更优选至少 2。

[0084] 阵列中纳米结构的密度优选为高密度。例如, 在阵列一般垂直于平面时 (见图

1b), 密度优选为至少 1 个纳米结构 / 平方微米, 或至少 2 个纳米结构 / 平方微米, 或至少 3 个纳米结构 / 平方微米, 或至少 4 个纳米结构 / 平方微米, 或至少 5 个纳米结构 / 平方微米。也考虑更高密度, 如但不限于 10、11、12、13 或更多个纳米结构 / 平方微米。在由本发明的发明人进行的试验中, 得到 10-20 个纳米结构 / 100 平方微米的密度 (见以下实施例部分中的图 7b 和 7c)。在由本发明的发明人进行的其他试验中, 得到 10 个纳米结构 / 平方微米的密度 (见图 9a-c)。

[0085] 在本发明的各种示例性实施方案中, 阵列 10 中纳米结构的数目大。在阵列中一般但不强制性有大于 10 个, 更优选几十个纳米结构 (例如 20、30、40、50 或更多)。在一些实施方案中, 在阵列中有 100 个或更优选但不强制性几百个纳米结构 (例如 200、300、400、500 或更多)。

[0086] 在本发明的各种示例性实施方案中, 纳米结构 12 为肽纳米结构。

[0087] 本文所用术语“肽”包括天然肽 (降解产物, 合成法合成肽或重组肽) 和肽模拟物 (一般为合成法合成肽) 以及为肽类似物的拟肽和半拟肽 (可具有例如在身体中使肽更稳定的修饰)。此类修饰包括但不限于 N 端修饰、C 端修饰、肽键修饰 (包括但不限于 $\text{CH}_2\text{-NH}$ 、 $\text{CH}_2\text{-S}$ 、 $\text{CH}_2\text{-S}=\text{O}$ 、 $\text{O}=\text{C-NH}$ 、 $\text{CH}_2\text{-O}$ 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ 、 $\text{S}=\text{C-NH}$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 或 $\text{CF}=\text{CH}$)、主链修饰和残基修饰。制备肽模拟物化合物的方法在本领域熟知, 并例如说明于 Quantitative Drug Design (定量药物设计), C. A. Ramsden Gd., 第 17.2 章, F. Choplin Pergamon Press (1992), 所述文献全文通过引用结合到本文中。此方面的更多细节在下面提供。

[0088] 肽内的肽键 ($-\text{CO-NH}-$) 可例如由 N-甲基化键 ($-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CO}-$)、酯键 ($-\text{C}(\text{R})\text{H-C-O-O-C}(\text{R})\text{-N}-$)、酮亚甲基键 ($-\text{CO-CH}_2-$)、 α -氮杂键 ($-\text{NH-N}(\text{R})\text{-CO}-$) (其中 R 为任何烷基, 例如甲基)、卡巴 (carba) 键 ($-\text{CH}_2\text{-NH}-$)、羟基亚乙基键 ($-\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2-$)、硫代酰胺键 ($-\text{CS-NH}-$)、烯双键 ($-\text{CH}=\text{CH}-$)、反酰胺键 ($-\text{NH-CO}-$)、肽衍生物 ($-\text{N}(\text{R})\text{-CH}_2\text{-CO}-$) (其中 R 为天然存在于碳原子上的“一般”侧链) 取代。

[0089] 这些修饰可沿着肽链出现在任何键上, 甚至可同时出现在数个位置 (2-3)。

[0090] 形成本发明实施方案的纳米结构的肽一般包含 2 至 15 个氨基酸残基。更优选肽为小于 10 个氨基酸残基, 更优选小于 8 个氨基酸残基的短肽, 更优选为 2-6 个氨基酸残基的肽, 因此, 各肽优选具有 2、3、4、5 或 6 个氨基酸残基。

[0091] 应理解, 本文所用短语“氨基酸”包括 20 种天然存在的氨基酸, 那些氨基酸经常在体内翻译后修饰, 包括例如羟基脯氨酸、磷酸丝氨酸和磷酸苏氨酸; 和其他不常见的氨基酸, 包括但不限于 2-氨基己二酸、羟基赖氨酸、异锁链赖氨酸、正缬氨酸、正亮氨酸和鸟氨酸。另外, 术语“氨基酸”包括 D-氨基酸和 L-氨基酸两者。

[0092] 可将天然的芳族氨基酸 Trp、Tyr 和 Phe 替换成合成的非天然酸, 如苯基甘氨酸、TIC、萘基丙氨酸 (NaI)、苯基异丝氨酸、苏氨酸醇 (threoninol)、Phe 的环甲基化衍生物、Phe 的卤化衍生物或 O-甲基-Tyr 和 β -氨基酸。

[0093] 本发明实施方案的肽可包括一种或多种修饰的氨基酸或一种或多种非氨基酸单体 (例如脂肪酸、复杂的碳水化合物等)。

[0094] 形成本发明实施方案的纳米结构所用的肽一般为线性肽。然而, 环状肽并不从本发明的范围排除。

[0095] 在本发明的一些实施方案中, 构成本发明实施方案的肽纳米结构的肽包含一个或

多个芳族氨基酸残基。具有此肽的优点是,置于肽的芳族官能团允许各种肽构建组件通过芳族吸引作用相互作用,从而形成纳米结构。

[0096] 本文所用短语“芳族氨基酸残基”描述在其侧链具有本文定义的芳族部分的氨基酸残基。

[0097] 因此,根据本发明的一些实施方案,组成肽纳米结构的各肽包括氨基酸序列 X-Y 或 Y-X,其中 X 为芳族氨基酸残基,Y 为任何其他氨基酸残基。

[0098] 本发明的肽可以为至少 2 个氨基酸长度。

[0099] 在本发明的一些实施方案中,形成纳米结构的一个或数个肽为含两个或多个芳族氨基酸残基的聚芳族肽。

[0100] 本文所用短语“聚芳族肽”是指包含至少 80%,更优选至少 85%,更优选至少 90%,更优选至少 95%或更多芳族氨基酸残基的肽。在一些实施方案中,至少一个肽基本由芳族氨基酸残基组成。在一些实施方案中,各肽基本由芳族氨基酸残基组成。

[0101] 因此,例如形成纳米结构所用的肽可包括由一个或两个芳族氨基酸残基组成的二肽、包含一种、两种或三种芳族氨基酸残基的三肽和包含两种、三种或四种芳族氨基酸残基的四肽等的任何组合。

[0102] 在本发明的一些实施方案中,芳族氨基酸可以为任何天然存在或合成的芳族残基,包括但不限于苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、苯基甘氨酸或其修饰物、前体或官能芳族部分。

[0103] 在一些实施方案中,形成纳米结构所用许多肽中一种或多种肽包含两个氨基酸残基,因此为二肽。

[0104] 在一些实施方案中,形成纳米结构所用的各肽包含两个氨基酸残基,因此所述纳米结构由许多二肽形成。

[0105] 这些二肽各自可包含一个或两个芳族氨基酸残基。每个这些二肽优选但不强制性包含两个芳族氨基酸残基。组成这种二肽的芳族残基可以相同,使得二肽为均二肽,或者可以不同。优选纳米结构由均二肽形成。

[0106] 因此,在本发明的各种示例性实施方案中,形成纳米结构所用许多肽中的各肽为其侧链残基相同的两个芳族氨基酸残基组成的均二肽。

[0107] 形成纳米结构所用芳族氨基酸残基可包含芳族部分,其中,短语“芳族部分”描述具有完全共轭 π 电子系统的单环或多环部分。芳族部分可以为全碳部分,或者可包含一个或多个杂原子,例如氮、硫或氧。芳族部分可被取代或未被取代,其中在取代时,取代基可以为例如下基团中的一个或多个:烷基、三卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环族基团、卤素、硝基、偶氮基、羟基、烷氧基、巯基、硫代烷氧基、氰基和胺。

[0108] 示例性芳族部分包括例如苯基、联苯基、萘基、菲基、蒽基、[1,10] 菲咯啉基、吲哚、噻吩、噻唑和 [2,2'] 联吡啶基,各基团任选被取代。因此,可在本文所述芳族氨基酸残基内作为侧链的芳族部分的代表性实例包括但不限于取代或未取代的萘基、取代或未取代的菲基、取代或未取代的蒽基、取代或未取代的 [1,10] 菲咯啉基、取代或未取代的 [2,2'] 联吡啶基、取代或未取代的联苯基和取代或未取代的苯基。

[0109] 或者,芳族部分可以为被取代或未被取代的杂芳基,例如吲哚、噻吩、咪唑、噻唑、噻唑、吡唑、吡啶、嘧啶、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉和嘌呤。取代时,苯基、萘基或任何其

他芳族部分包括一个或多个取代基,如但不限于烷基、三卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环族基团、卤素、硝基、偶氮基、羟基、烷氧基、巯基、硫代烷氧基、氰基和胺。

[0110] 可用于形成本发明实施方案的纳米结构的均二肽的代表性实例包括但不限于萘基丙氨酸-萘基丙氨酸二肽、菲基丙氨酸-菲基丙氨酸二肽、蒽基丙氨酸-蒽基丙氨酸二肽、[1,10] 菲咯啉基丙氨酸-[1,10] 菲咯啉基丙氨酸二肽、[2,2'] 联吡啶基丙氨酸-[2,2'] 联吡啶基丙氨酸二肽、(五卤代-苯丙氨酸)-(五卤代-苯丙氨酸)二肽、苯丙氨酸-苯丙氨酸二肽、(氨基-苯丙氨酸)-(氨基-苯丙氨酸)二肽、(二烷基氨基-苯丙氨酸)-(二烷基氨基-苯丙氨酸)二肽、(卤代苯丙氨酸)-(卤代苯丙氨酸)二肽、(烷氧基-苯丙氨酸)-(烷氧基-苯丙氨酸)二肽、(三卤代甲基-苯丙氨酸)-(三卤代甲基-苯丙氨酸)二肽、(4-苯基-苯丙氨酸)-(4-苯基-苯丙氨酸)二肽和(硝基-苯丙氨酸)-(硝基-苯丙氨酸)二肽。

[0111] 根据本发明的各种示例性实施方案,肽纳米结构由许多二苯丙氨酸(Phe-Phe)均二肽组成。

[0112] 在本发明的一些实施方案中,形成纳米结构所用许多肽中的一种或多种肽为封端修饰的肽。

[0113] 本文所用短语“封端修饰的肽”是指在其N-(胺)端和/或C-(羧基)端修饰的肽。封端修饰是指化学部分连接到末端,以便形成帽(cap)。此化学部分本文中称为封端部分,一般在本文和本领域也可互换地被称为肽保护部分或基团。

[0114] 本文所用短语“封端部分”是指在连接到肽的末端时将封端修饰的部分。封端修饰一般导致屏蔽肽末端的电荷和/或改变其化学特征,如疏水性、亲水性、反应性、溶解性等。适合肽封端修饰的部分的实例可发现于例如Green等,“Protective Groups in Organic Chemistry”(有机化学中的保护基), (Wiley, 第二版, 1991) 和Harrison等,“Compendium of Synthetic Organic Methods”(有机合成方法概要), Vol. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996)。

[0115] 使用封端修饰允许控制纳米结构的化学特性和电荷,并因此控制本发明实施方案的肽纳米结构装配和/或对齐的方式。

[0116] 改变一种或多种肽的一端或两端的电荷可改变所得纳米结构的形态学,和/或所得纳米结构响应例如电场和/或磁场的方式。

[0117] 可用肽的封端改变其疏水/亲水性质。改变肽的疏水/亲水性质可例如改变所得纳米结构的形态学和/或其水溶解性。通过选择封端修饰肽的百分比和封端修饰的性质,可精细控制纳米结构的疏水性/亲水性以及纳米结构的溶解性。例如,可选择封端修饰,以控制纳米颗粒对纳米结构壁的粘着。

[0118] 虽然已使本发明转入实施,但发明人揭示,肽的封端修饰不消除其自装配成纳米结构的能力,与未修饰肽形成的纳米结构类似。封端修饰肽持续形成纳米结构支持本发明发明人的假设,根据这种假设,形成肽纳米结构所需的主要特性是其侧链的芳香性,和由此诱导的 π 堆叠作用,如前面例如WO 2004/052773和WO 2004/060791所述,其内容通过引用结合到本文中。

[0119] 本发明发明人进一步发现,肽的至少一个封端的芳族性质影响所得纳米结构的形态学。例如,已发现未修饰肽或用非芳族封端部分修饰的肽可自装配成管状纳米结构。

[0120] 适用于本发明实施方案的 N- 端封端部分的代表性实例包括但不限于甲酰基、乙酰基（本文也表示为“Ac”）、三氟乙酰基、苄基、苄氧基羰基（本文也表示为“Cbz”）、叔丁氧基羰基（本文也表示为“Boc”）、三甲基甲硅烷基（也表示为“TMS”）、2- 三甲基甲硅烷基 - 乙磺酰基（也表示为“SES”）、三苯甲基和取代的三苯甲基、烯丙基氧基羰基、9- 苄基甲氧基羰基（本文也表示为“Fmoc”）和硝基 - 苄基氧基羰基（“NVOC”）。

[0121] 适用于本发明实施方案的 C- 端封端部分的代表性实例一般为导致在 C- 端的羧基酰化的部分，包括但不限于苄基和三苯甲基醚及烷基醚、四氢吡喃基醚、三烷基甲硅烷基醚、烯丙基醚、单甲氧基三苯甲基和二甲氧基三苯甲基。或者，C- 端封端的 -COOH 基团可修饰成酰胺基。

[0122] 肽的其他封端修饰包括用不同的部分代替胺和 / 或羧基，如羟基、硫醇、卤化物、烷基、芳基、烷氧基、芳氧基等，这些术语如本文所定义。

[0123] 在本发明的一些实施方案中，形成纳米结构的所有肽经封端修饰。

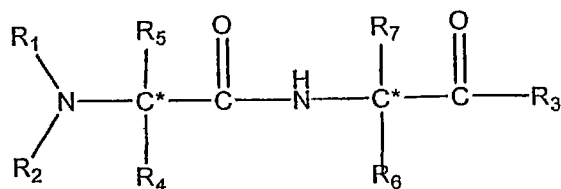
[0124] 封端部分可进一步按照其芳香性分类。因此，封端部分可以为芳族或非芳族。

[0125] 适用于 N- 端修饰的非芳族封端部分的代表性实例包括但不限于甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧基羰基、三甲基甲硅烷基和 2- 三甲基甲硅烷基 - 乙磺酰基。适用于 C- 端修饰的非芳族封端部分的代表性实例包括但不限于酰胺、烯丙基氧基羰基、三烷基甲硅烷基醚和烯丙基醚。

[0126] 适用于 N- 端修饰的芳族封端部分的代表性实例包括但不限于苄基甲氧基羰基（Fmoc）。适用于 C- 端修饰的芳族封端部分的代表性实例包括但不限于苄基、苄氧基羰基（Cbz）、三苯甲基和取代的三苯甲基。

[0127] 当本发明实施方案的纳米结构包含一个或多个二肽时，二肽可共同由以下通式 I 表示：

[0128]



[0129] 式 I

[0130] 其中

[0131] C* 为具有 D 构型或 L 构型的手性碳；R₁ 和 R₂ 各自独立选自氢、烷基、环烷基、芳基、羧基、硫代羧基、C- 羧酸酯和 C- 硫代羧酸酯；R₃ 选自羟基、烷氧基、芳氧基、巯基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、卤素和胺；R₄-R₇ 各自独立选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环族基团、羟基、巯基（硫醇）、烷氧基、芳氧基、硫代烷氧基、硫代芳氧基、C- 羧酸酯、C- 硫代羧酸酯、N- 氨基甲酸酯、N- 硫代氨基甲酸酯、胍、脒基和胍，这些术语如本文所定义，条件为 R₄-R₇ 的至少一个基团包含芳族部分，如以上所定义。

[0132] 本发明还考虑其中 R₄-R₇ 的一个或多个基团为其他取代基的实施方案，条件为至少一个包含芳族部分。

[0133] 本发明还考虑其中 R₁-R₃ 的一个或多个基团为以上所述封端部分的实施方案。

[0134] 本发明实施方案的肽纳米结构还可包含官能团，优选多个官能团。

[0135] 官能团可以为例如但不限于硫醇、羟基、卤素、羧酸酯、胺、酰胺、硝基、氰基、肼等的基团、如但不限于中-高烷基、环烷基和芳基的疏水部分和/或金属配位体。

[0136] 本发明实施方案的纳米结构阵列具有化学和机械稳定性。用官能团修饰本发明实施方案纳米结构的能力使得它们能够进入到很多应用中。

[0137] 如所述,当本发明实施方案的纳米结构具有管状结构时,管状结构可用填料物质填充。

[0138] 例如,纳米结构可包围导电或半导体物质,包括但不限于无机结构,如第 IV 族元素、第 III 族/第 V 族元素、第 II 族/第 VI 族元素、过渡族元素等。

[0139] 在本文中使用时,术语“族”具有本领域普通技术人员理解的其一般定义。例如,第 II 族元素包括 Zn、Cd 和 Hg;第 III 族元素包括 B、Al、Ga、In 和 Tl;第 IV 族元素包括 C、Si、Ge、Sn 和 Pb;第 V 族元素包括 N、P、As、Sb 和 Bi;第 VI 族元素包括 O、S、Se、Te 和 Po。

[0140] 因此,对于导电物质,纳米结构可包围例如银、金、铜、铂、镍或钯。对于半导体物质,纳米结构可包围例如硅、磷化镓、氮化镓等。

[0141] 纳米结构也可包封例如可极化或具有多电荷态的任何有机或无机分子。例如,纳米结构可包含主族和金属原子基线状硅、含过渡金属的线、砷化镓、氮化镓、磷化镓、锗或硒化镓结构。

[0142] 另外,本发明的纳米结构可包围包括半导体和掺杂剂的物质的各种组合。代表性实例包括但不限于硅、锗、锡、硒、碲、硼、金刚石或磷。掺杂剂也可以为各种单质半导体的固溶体,例如硼和碳的混合物、硼和 P 的混合物、硼和硅的混合物、硅和碳的混合物、硅和锗的混合物、硅和锡的混合物或锗和锡的混合物。在一些实施方案中,掺杂剂或半导体可包括不同族的混合物,如但不限于第 III 族和第 V 族元素的混合物、第 III 族和第 V 族元素的混合物、第 II 族和第 VI 族半导体的混合物。另外,不同族半导体的合金也是可能的,例如第 II 族-第 VI 族和第 III 族-第 V 族半导体及第 I 族和第 VII 族半导体的组合。

[0143] 可由本发明的纳米结构包封的半导体物质的具体和代表性实例包括但不限于 CdS、CdSe、ZnS 和 SiO₂。

[0144] 本发明的纳米结构也可包围显示预定热电力热电物质。优选选择此物质,以使所得纳米结构组合物表现足够的品质因数特征。这些组合物(以下进一步描述)可作为传热介质用于热电系统和装置或热电电源。根据本发明的优选实施方案,可在本发明纳米结构中包封的热电物质可以为铋基物质,如但不限于单质铋、铋合金或铋金属间化合物。热电物质也可以为任何以上物质或已知具有热电性质的其他物质的混合物。另外,热电物质也可包含掺杂剂。代表性实例包括但不限于碲化铋、硒化铋、碲化锑铋、碲化硒铋等。其他物质公开于例如美国专利申请 20020170590。

[0145] 本发明的纳米结构也可包围磁性物质。通常,所有材料本质上具有某种磁性,这种磁性由在磁场中存在时作用于具体物质的力表现。源于物质亚原子结构的这些磁性在基体之间是不同的。不同物质的磁力的方向和大小也是不同的。

[0146] 力的方向只取决于物质的内部结构,而大小则取决于物质的内部结构和大小(质量)两者。本质上与物质磁性相关的物质的内部结构根据以下三个主要种类之一分类:抗磁性物质、顺磁性物质和铁磁性物质,其中最强的磁力作用于铁磁性物质。

[0147] 就方向而言,作用于抗磁性物质的磁力与作用于顺磁性或铁磁性物质的磁力在方

向上相反。在放入外部磁场时,具体物质获取每单位体积非零磁矩,也被称为磁化强度,它与磁场矢量成比例。对于足够强的外部磁场,铁磁性物质由于物质中自旋的内在非局域定序可保持其磁化强度,因此成为永久磁铁。与铁磁性物质相反,一旦外部磁场切断,抗磁性物质和顺磁性物质就会失去磁化强度。

[0148] 可由本发明的纳米结构包围的顺磁性物质的代表性实例包括但不限于钴、铜、镍和铂。铁磁性物质的代表性实例包括但不限于磁铁矿和 NdFeB。

[0149] 可由本发明的纳米结构包封的其他物质包括但不限于发光物质(例如镓、铟、铋、钽、铊、铈、铟或其任何有机络合物)、生物矿物(例如碳酸钙)和聚合物(例如聚乙烯、聚苯乙烯、聚氯乙烯、多核苷酸和多肽)。

[0150] 以下为结合本发明实施方案的纳米结构阵列的各种应用的描述。

[0151] 阵列中纳米结构的类型优选根据指定阵列的应用选择。例如,在其中纳米结构阵列用于传导电流(例如,在纳米结构阵列为电极时)的应用中,纳米结构阵列的纳米结构由上述导电物质填充或涂覆;在其中纳米结构阵列用于导热的应用中,纳米结构阵列的纳米结构由导热物质填充或涂覆,如金属;在其中纳米结构阵列用作半导体通道的应用中,纳米结构阵列的纳米结构由上述半导体物质填充或涂覆;而在其中纳米结构阵列作为磁性物体的应用中,纳米结构阵列的纳米结构由上述磁性物质填充或涂覆。

[0152] 当纳米结构阵列包括基体时,基体的类型、形状和材料根据指定阵列的应用选择。因此,基体可由介电材料、导电材料、导热材料、半导体材料等制成或涂覆。

[0153] 通常,本发明的纳米结构阵列可用于包括使用纳米显微(nanosopic)元素的各种应用。这些应用公开于美国专利 5,581,091、6,383,923、6,428,811、6,504,292、6,559,468、6,579,742、6,586,095、6,628,053、7,163,659 和美国专利申请 20020053257、20020054461、20020175618、20020187504、20030089899、20030121764、20030141189、20030165074 和 20030197120,其内容通过引用结合到本文中。

[0154] 在本发明的一些实施方案中,本发明实施方案的纳米结构阵列可用于场效应晶体管(FET),其中纳米结构阵列可作为例如连接源极和漏极的通道。其中多个纳米结构垂直于 FET 的其他电极对齐的实施方案特别有利。

[0155] 图 2 为根据本发明的一个实施方案的晶体管 20 的示意横截面图。晶体管 20 包括作为在基体 24 上形成的漏极的第一电极 22、作为通道的纳米结构的阵列 26 和作为在阵列 26 上形成的源极的第二电极 28。阵列 26 相对于第一电极 22 垂直对齐。阵列 26 可以为任何上述阵列。

[0156] 阵列 26 的一部分由栅极 32 包围,而其余部分由作为衬垫的埋层 30 屏蔽,衬垫由绝缘材料制成,以保护和支持阵列 26。由于其中栅极 32 完全包围通道(阵列 26)的结构,通道周围的电场效应达到最大程度,并由栅极 32 产生的电场得到完全耗尽的耗尽层,从而使通断比最大化。

[0157] 本发明实施方案的纳米结构阵列也可在集成电路芯片中作为多个导体的导电层。

[0158] 图 3 为根据本发明的各种示例性实施方案的导电层 36 的横截面示意图。导电层 36 可以构造为例如其中一个或多个亚层包括定向纳米结构(如纳米结构 12)的多个亚层 38(在图 3 中显示五个这样的亚层)的堆叠层。不同的亚层可包括朝向不同方向的纳米结构。例如,一个亚层中的所有纳米结构可基本上以第一方向相互平行对齐,而另一个亚层

(例如相邻的亚层)中的所有纳米结构可基本上以第二方向(例如,垂直于第一方向)相互平行对齐。由于本发明实施方案的纳米结构可具有极高的电导率和载流容量,它们可在导电层的导体内运载大量电流。由于纳米结构是伸长的,因此它们的电导率为各向异性,并且主要沿着纳米结构的纵向。通过以不同方向安排本发明实施方案的纳米结构的多个亚层,可在导电层的平面以任何方向得到高电导率。

[0159] 本发明实施方案的纳米结构阵列也可加入传感和/或刺激装置,例如医用导线。当纳米结构垂直对齐时,此实施方案特别有用。由于纳米结构阵列的高表面积,此医用导线可具有改善的电极性能。这种医用导线可用于心脏起搏和/或传感、脑刺激和/或传感等。

[0160] 图 4a-b 为根据本发明的各种示例性实施方案的医用导线的示意图。

[0161] 图 4a 显示了一般可用于心脏起搏和/或传感的医用导线 40。导线 40 提供有伸长的导线体 42、位于导线远端的尖端电极 44 和与尖端电极 44 间隔最近的环电极 46。在导线 40 近端的连接器组件 48 用于将导线连接到医用装置,如起搏器。延伸导线体 42 长度的导体使尖端电极 44 和环电极 46 电偶合到由连接器组件 48 携带的相应连接器。电极 44 和 46 的至少一个电极可包括如上进一步描述的纳米结构阵列。优选电极 44 和 46 的一个或多个电极包括上述“林”纳米结构。

[0162] 图 4b 图示说明可用于起搏、传感、心律转变和/或去纤颤类型的医用导线 50 的远端。导线 50 提供有尖端电极 52 和环电极 54,一般用于起搏和/或传感,还提供有两个去纤颤线圈电极 56 和 58,用于为心律转变或去纤颤输送高能休克脉冲。电极 52 和 54 的至少一个电极可包括如上详述的纳米结构阵列。优选电极 52 和 54 的一个或多个电极包括上述“林”纳米结构。

[0163] 所示示例性导线 40 和 50 显示可包含本发明实施方案的纳米结构阵列的各种类型的电极,包括环电极、线圈电极、尖端电极。也可存在能够得益于使用纳米结构组件的各种几何形状的其他电极。本发明的实施方案也可与神经刺激或传感、平滑肌或骨骼肌传感或刺激所用电极或可得益于增加活性表面积和/或增加电流密度容量的任何其他类型医用电极结合使用。

[0164] 本发明实施方案的纳米结构阵列也可用于将热能传输到物体或从物体传输热能。

[0165] 图 5 图示说明根据本发明的各种示例性实施方案的将热能传输到物体 66 或从物体 66 传输热能的装置 60。纳米结构(如但不限于纳米结构 12)的阵列生长于或另外提供于具有任选催化剂层 62 的基体 64 的选择表面上。可提供具有允许各纳米结构上部暴露的深度的填料物质 68 层,用于纳米结构机械增强和初始只沿着纳米结构传播的热扩散改善。纳米结构可压在要由其除热(或将热传到其上)的物体 66 的表面上,使得很多或更优选所有纳米结构与一般粗糙的物体表面接触。因此,受压的纳米结构可弯曲或变形,由此进一步改善物体 66 和纳米结构 12 之间的热量传输。可使纳米结构 12 和任选基体 64 暴露于环境,以便将热量散到环境。因此,本发明实施方案的纳米结构阵列可作为散热器。

[0166] 本发明实施方案的纳米结构阵列也可用于各种传感器,包括但不限于电化学传感器、机械传感器、机电传感器等。

[0167] 图 6 为根据本发明的各种示例性实施方案的传感器系统 70 的示意图。传感器系统 70 可包括基体 72,隔开的电极 74 和 76 位于基体 72 上,使得其部分利用其间限定的间隙 78 相对。电极 74 和 76 可以但不需要相互平行,这是所示实施例中的情况。许多纳米结构

(如但不限于上述纳米结构 12) 可操作地置于基体 72 上。各纳米结构跨越电极 74 和 76 的相对部分之间的间隙 78。各纳米结构的相反端与相应的电极 74 和 76 之一电接触。

[0168] 可用传感器系统 70 监测传感器系统所耦合结构经历的应变、压力或温度变化。所述结构可以为动态性质(例如,空气、空间、水或登陆艇)或静态性质(例如,建筑、桥等)。一般基体 72 耦合到要用能够在结构的那个部分监测变化的传感器系统监测的结构的部分上。基体 72 可以为结构自身的部分,条件为可在其上面沉积纳米结构。

[0169] 可优化本发明实施方案的传感器系统,以监测变化的具体类型。例如,如果结构的应变经历变化重要,则基体 72 可由柔韧性材料制成,如聚合物或弹性体。如果传感器系统要优化用于监测压力和/或温度变化,基体 72 可由刚性材料制成。如果传感器系统只为温度优化,则基体 72 可由刚性材料制成,并且系统的纳米结构部分可用刚性、不透气的膜涂覆,以消除压力敏感性。

[0170] 结合有本发明实施方案的纳米结构阵列的传感器也可根据石英晶体微量天平(QCM)传感器的原理操作,以检测和测量低质量目标物,例如细菌等。因此,可使纳米结构对齐,以使得至少一个管暴露于目标物,至少一个管不暴露于目标物。暴露和隔离的纳米结构阵列之间的共振频率差异指示所关注目标物的质量。

[0171] 由于其高表面积,本发明实施方案的纳米结构阵列也可用于从流体介质(气体或液体)收集分析物,并用于浓缩分析物,例如用于光谱(例如傅里叶转换光谱、傅里叶转换红外光谱等)。

[0172] 在本发明的一些实施方案中,纳米结构阵列结合到生物传感器装置中。这种装置可包括响应电化学信号的基体和优选一般垂直于基体的纳米结构阵列。装置也可包含连接到区域中一个或多个纳米结构的捕获抗体或酶。

[0173] 适用于本发明实施方案的响应电化学信号的基体包括将电流传入和传出导电介质的电导体。电导体可以由许多单独可寻址电导体组成的阵列的形式存在。电导体可由金、铜、碳、锡、银、铂、钯、氧化锡铟或包含一种或多种前述材料的组合制成。在一个实施方案中,电导体为层的形式。

[0174] 本发明实施方案的纳米结构极大增加传统 2-D 生物传感器的表面积,同时提供用于与生物活性分子(如酶和捕获抗体)生物结合的表面官能团。可利用各种生物结合技术,包括吸附和共价结合。

[0175] 用于本发明实施方案的生物传感器的合适的生物活性分子包括参与电化学还原途径的酶,如涉及过氧化物的那些酶。用于本发明实施方案的生物传感器的合适的捕获抗体为可用于免疫检测目标抗原的那些捕获抗体。

[0176] 在使用时,生物传感器在适用于分析物结合到捕获抗体的条件下,与试样接触。接触直接或间接产生信号,然后就可检测这种信号。优选通过电化学方法进行检测。

[0177] 预期在从本申请成熟的专利期,会开发出很多相关的传感器系统,术语“传感器”的范围也将包括所有这些先验的新技术。

[0178] 以下为适用于根据本发明的各种示例性实施方案制备纳米结构阵列的方法的描述。

[0179] 在本发明实施方案的一些实施方案中,在基体上放或分配溶于挥发性有机溶剂的有机单体。有机单体可以为如上详述的肽单体。选择溶剂优选允许在溶剂蒸发前有机单体

在溶液中分散。溶剂中有机单体的浓度取决于有机单体和基体的类型。在本发明的各种示例性实施方案中,选择浓度允许有机单体一般垂直于基体自装配。在一些实施方案中,有机单体浓度为至少 10mg/ml,更优选至少 20mg/ml,更优选至少 30mg/ml,更优选至少 40mg/ml,更优选至少 50mg/ml。在有机单体为肽单体时,这些实施方案特别但不排他地合适。

[0180] 基体可以为任何类型或材料。在本发明的各种示例性实施方案中,基体是平的。基体可由介电材料、导电材料或半导体材料制成。基体材料的代表性实例包括但不限于玻璃、硅、二氧化硅、硅化玻璃、金和氧化锡铟。其他材料不从本发明的范围排除。

[0181] 在所述有机单体自装配的条件产生时,使溶剂蒸发,例如以形成许多伸长的有机纳米结构,该纳米结构在基体上一般垂直安排。

[0182] 在本发明实施方案的一些实施方案中,使有机单体带电荷。优选选择单体的电荷在单体之间建立排斥力,并促进纳米结构的定向。优选选择单体和 / 或基体在单体和基体之间建立排斥力,并因此促进在基体上一般垂直地建立纳米结构。一旦在基体上形成纳米结构,就可将它们从基体收获,形成纳米结构阵列,该纳米结构阵列一般垂直于平面,并且不含与其连接的任何基体。

[0183] 在本发明的一些实施方案中,温育有机单体和响应力场的纳米颗粒。纳米颗粒一般为无机颗粒,并且可以为磁性纳米颗粒,在此情况下,力场优选为磁场,或者为带电荷的纳米颗粒,在此情况下,力场优选为电场。温育条件选择成允许有机单体自装配成伸长的有机纳米结构,并通过纳米颗粒自涂覆伸长的有机纳米结构。因此,形成由一个或多个纳米颗粒层涂覆的伸长的纳米结构。在温育期间或之后,将力场施加到经涂覆的纳米结构,例如以使纳米结构一般相互平行对齐。任选,使力场方向一般平行于表面,以使纳米结构组件平行于表面对齐。一旦纳米结构对齐,就可使它们抬离基体,形成没有与其连接的任何基体的纳米结构平面阵列。

[0184] 当本发明实施方案的纳米结构用填料物质填充或用涂料物质涂覆时,一旦形成纳米结构,就可进行填充和 / 或涂覆。

[0185] 可用本领域已知的任何技术将填料物质引入纳米结构的内腔,以使物质包封在纳米结构中,这些技术如但不限于无电沉积和 / 或国际专利申请公布 W02004/060791 和美国专利 5,916,642 和 6,361,861 公开和 / 或引用的任何技术,其内容通过引用结合到本文中。

[0186] 可用本领域已知的任何技术由涂料物质涂覆纳米结构,这些技术如但不限于无电沉积和 / 或国际专利申请公布 W0200106257、W0200228552 和 W02004052773 公开和 / 或引用的任何技术,其内容通过引用结合到本文中。

[0187] 术语“包括”、“包含”、“具有”及其结合表示“包括但不限于”。

[0188] 术语“由... 组成”表示“包括且限于”。

[0189] 术语“基本由... 组成”是指所述组合物、方法或结构可包括另外的成分、步骤和 / 或部分,但只有在另外的成分、步骤和 / 或部分不实质改变所要求保护的组合物、方法或结构的基本和新特征的时候。

[0190] 除非上下文另外清楚地指明,本文所用单数形式“一”和“所述”包括复数引用对象。例如,术语“一种化合物”或“至少一种化合物”可包括许多种化合物,包括其混合物。

[0191] 在整个本申请中,本发明的各种实施方案可以范围形式提供。应理解,范围形式的描述只是为了方便和简洁,不应解释为对本发明范围的硬性限制。因此,应认为范围的描述

已具体公开了所有可能的子范围及那个范围内的各数值。例如,应将范围(如 1 至 6)的描述认为是已具体公开了子范围(如 1 至 3, 1 至 4, 1 至 5, 2 至 4, 2 至 6, 3 至 6 等)和那个范围内的各个数(例如 1、2、3、4、5 和 6)。这与范围的宽度无关。

[0192] 每当本文指示数的范围时,此范围将包括所示范围内的任何引用数(分数或整数)。在本文中,短语在第一指示数和第二指示数之间的“范围”和从第一指示数到第二指示数的“范围”可互换使用,并且将包括第一指示数和第二指示数及其间的所有分数和整数。

[0193] 应理解,本发明的某些特征为了清楚在本文单独的实施方案环境下描述,这些特征也可在单一实施方案中组合提供。相反,为了简洁在单一实施方案环境下描述的本发明的不同特征也可以单独或以任何合适的亚组合方式提供,或者适用于本发明的任何其他所述实施方案。在不同实施方案环境下描述的某些特征不应认为是那些实施方案的必要特征,除非所述实施方案没有那些要素不能实行。

[0194] 以上描绘和以下权利要求部分要求保护的本发明的各种实施方案和方面在以下实施例中得到试验支持。

实施例

[0195] 现在参考以下实施例,这些实施例与以上描述一起以非限制方式说明本发明的一些实施方案。

[0196] 实施例 1

[0197] 垂直对齐的芳族二肽纳米结构

[0198] 以下举例说明垂直对齐的芳族二肽纳米结构阵列的形成。

[0199] 原料

[0200] 二苯丙氨酸和二苯丙氨酸肽类似物购自 Bachem(Bubendorf, Switzerland)。通过将肽的冻干形式溶于 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(HFP, Sigma)制备二苯丙氨酸肽和类似物的新鲜溶液。为了避免任何预聚集,为各试验制备新鲜储备溶液。

[0201] 检验以下二苯丙氨酸肽类似物:(a) Ac-Phe-Phe-NH₂, (b) 叔丁基氨基甲酸酯-Phe-Phe-COOH(Boc-Phe-Phe-COOH), (c) 苄氧基羰基-Phe-Phe-COOH(Cbz-Phe-Phe-COOH), (d) 芴基甲氧基羰基-Phe-Phe-COOH(Fmoc-Phe-Phe-COOH), (e) Cyclo-Phe-Phe。

[0202] 方法

[0203] 在结果部分提供以下肽浓度(见图 12):20mg/ml、40mg/ml、60mg/ml、80mg/ml、120mg/ml 和 180mg/ml。

[0204] 在 HFP 中溶解肽达到 100mg/ml 最终浓度后,将 30 μ l 溶液放在 22mm 直径硅化玻璃上(Hampton research, CA, USA),如图 7a 所示。高挥发性氟化醇为允许肽实体作为单分散构建组件存在的出色溶剂。在 HFP 快速蒸发后,在基体上形成垂直对齐的肽纳米结构薄层。

[0205] 层用扫描电子显微镜(SEM)分析。样品用金涂覆,并用以 5kV 操作的 JSM JEOL 6300 扫描电子显微镜(SEM)分析。对于由冷场发射枪(CFEG)高分辨扫描电子显微镜法(HR-SEM)分析,样品用 Cr 涂覆,并用装配有以 1kV 操作的冷场发射枪的 JSM-6700 场发射扫描电子显微镜观察。

[0206] 为了确定形成的阵列的结构,进行 X-射线衍射分析(图 7e)。X-射线衍射检测用

具有铜阳极、平行束光学器件和 12kW 发生器功率的 Ttrax $\theta - \theta$ 衍射仪 (Rigaku, Japan) 进行。

[0207] 另外进行电子衍射试验。电子衍射试验用场发射枪以 200kV 在 FEI Tecnai F20 显微镜上进行。使用低剂量方法；搜索在极低剂量和低放大倍数进行，然后将电子衍射图直接记录到照相机；TVIPS F415 照相机， $4k \times 4k$ 像素，500ms 曝光时间。各管的电子衍射分析与 $a \sim 21.0 \text{ \AA}$ ， $b = 5.4 \text{ \AA}$ 晶胞一致，其中 a 垂直于晶体的长轴定向。在三种不同管的研究中， b 总是为 $5.4 \text{ \AA}$ ，其中 a 为 $20.5 \text{ \AA} - 21.9 \text{ \AA}$ 。这与对二苯丙氨酸单晶测定的 [$a = 24.1 \text{ \AA}$ ， $b = 24.1 \text{ \AA}$ ， $c = 5.5 \text{ \AA}$] 的晶胞一致。

[0208] 为了进一步探讨此过程中电荷的作用，通过将 N, N-二异丙基乙胺 (DIAE) 加到溶解的肽单体研究其去质子态二苯丙氨酸肽在表面上的装配。图像为对以下 DIAE 浓度得到的图像：0.5% DIAE、1% DIAE、2% DIAE 和 5% DIAE。

[0209] 结果

[0210] 在基体上形成的薄层的 SEM 分析显示形成垂直对齐的肽纳米结构阵列 (图 7b)。本试验中的肽纳米结构具有管状形状，并且在该实施例中被称为肽纳米管。

[0211] 高分辨 SEM 分析为管的有序阵列提供识别，并显示其结构开口端的构造 (图 7c)。另外，由于其外径比其内腔宽得多 (图 7d)，可清楚地观察管的多壁结构。

[0212] 虽然不受任何理论约束，但可以假定结构的有序组织由几何限制芳族部分以生长轴方向堆叠 (由 HFP 溶剂快速蒸发期间存在的蒸气-液体-固体系统取得) 来促进。参照图 11，肽构建组件在 HFP 溶液中作为单体沉积。快速蒸发产生过饱和和结晶过程。在不同方向的差别生长速率导致形成伸长的片。二维伸长片倾向于形成闭合的管状结构。

[0213] 为了确定形成的阵列的结构，进行 X-射线衍射分析 (图 7e)。观察的六重对称非常类似于用在溶液中形成纳米管条件下，二苯丙氨酸的单晶或粉末衍射发现的对称 [26-27]。在对晶体或大量纳米管进行这些试验时，测定单独纳米管的电子衍射图 (图 7f)。结果表明对集管得到的结论对单管级也有效。纳米管的有序化水平由倾斜试验观察，其中在高分辨扫描电子显微镜 (HR-SEM) 室改变样品的角度 (图 8)。

[0214] 虽然不受任何理论约束，但有人提出，HFP 溶剂快速蒸发产生过饱和状态，这种状态有利于在表面上形成大量成核部位。随后，在更多二苯丙氨酸单体在成核部位堆叠并且在表面上向着液体-空气界面沉淀时，单向生长纳米管。装配的过程用光学显微镜法观察。虽然在沉积后数秒肽溶液完全澄清，但一允许蒸发，就会同时并且协调地形成有序结构。各成核事件导致形成跨 $100 \mu\text{m}^2$ 面积的垂直纳米管阵列，并且整个表面用这些有序结构覆盖 (图 7b)。也考虑装配的其他机制。例如，在溶液引发装配后，将预成形管组织成垂直纳米管阵列。

[0215] 在 160mg/ml 至 60mg/ml 肽浓度范围观察到肽构建组件对齐。图 12a-f 为以下肽浓度的 SEM 图像：(a) 20mg/ml，(b) 40mg/ml，(c) 60mg/ml，(d) 80mg/ml，(e) 120mg/ml，(f) 180mg/ml。

[0216] 在低浓度检测到形成纳米管，但没有具体定向 (图 12a, b)。可以假定，较低浓度限制反映在本发明试验中使用的肽单体不能在本发明试验所用表面以过饱和驱动的生长成核。也可以假定，较高浓度限制是由于本发明试验中所用单体沿着多个轴无控制生长 (图 12f)。然而，利用其他有机单体和其他基体则可使用其他浓度。

[0217] 在允许蒸发时肽单体装配成有序纳米结构（由衍射试验反映）可能是优选结晶过程的结果。在蒸发时构建组件的浓度致使溶液转变成不稳定相。在聚集成非晶簇的情况下，未观察到相转变和相分离。这些发现进一步支持形成的成核驱动机制。

[0218] 为了分辨垂直自组织的分子基础，监测各种二苯丙氨酸类似物的自装配。

[0219] 图 9a-c 显示带正电荷的二苯丙氨酸肽类似物能够以与二苯丙氨酸肽相同的方式自装配到硅化玻璃上。这些类似物能够通过在水溶液中自缔合形成纳米装配体，然而它们与其静电电荷态的原始二苯丙氨酸不同。应注意，天然肽在中性条件下为两性离子，有带正电荷的胺基和带负电荷的羧基。

[0220] 以下表 1 显示本发明实施例中所用二苯丙氨酸肽类似物的化学结构。在中性 pH，这些化合物以一定范围的电荷状态存在。母体二苯丙氨酸 ($\text{NH}_2\text{-Phe-Phe-COOH}$) 为两性离子，它携带带正电荷的胺基和带负电荷的羧酸酯基。N-乙酰化 (Ac5 乙酰基) 化合物 (Ac-Phe-Phe-NH_2) 为中性，并且不带电荷。二苯丙氨酸的酰胺衍生物 ($\text{NH}_2\text{-Phe-Phe-NH}_2$) 携带单一正电荷，而最后三种实体各自携带单一负电荷，但连接到二肽的 N-端的基团的性质不同，即叔丁氧基羰基 (Boc)、苄基甲氧基羰基 (Fmoc) 或苄氧基羰基 (Cbz)。

[0221] SEM 分析这些类似物显示，电荷影响自装配过程；虽然不带电荷的类似物 Ac-Phe-Phe-NH_2 在表面上形成非定向管状结构（图 13），但带正电荷的肽 $\text{NH}_2\text{-Phe-Phe-NH}_2$ 在此沉积过程形成对齐的结构（图 9）。

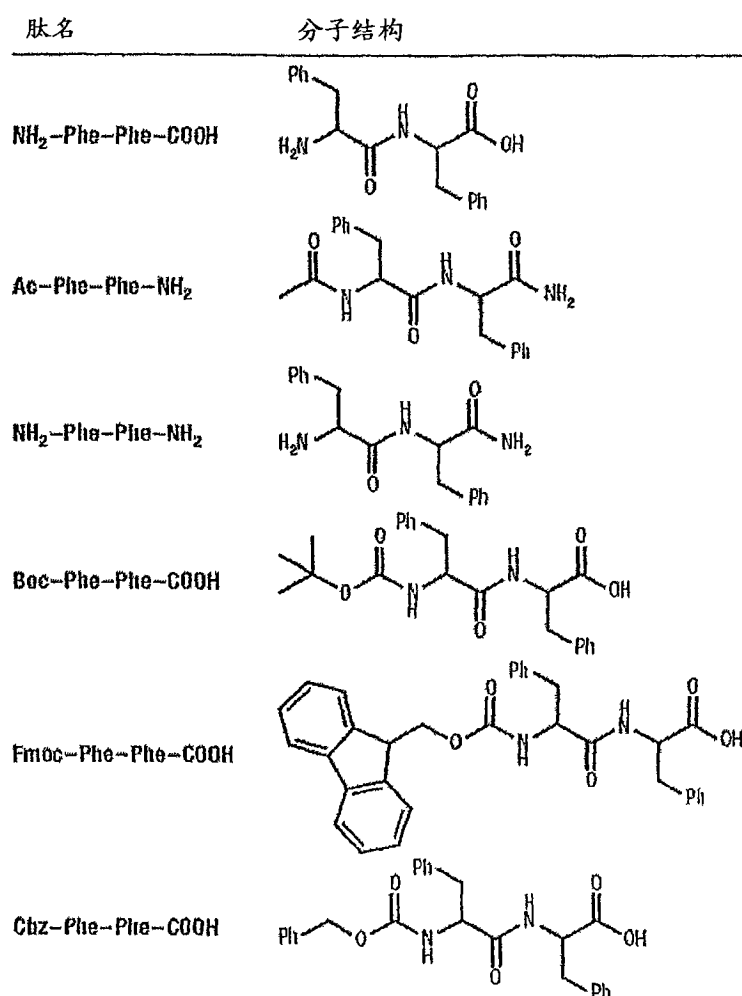
[0222] 用叔丁基氨基甲酸酯 -Phe-Phe-COOH (Boc-Phe-Phe-COOH) 肽探讨负电荷在此过程中的作用。这种肽不作为带正电荷类似物形成对齐管状结构。这也是用较大部分修饰的其他带负电荷的肽类似物的情况。没有净电荷的环状类似物装配成充分定向的管状结构，并且在表面上随机定向（图 13）。有人提出，在表面上的这种随机装配是由于缺乏排斥力促进管定向的结果。在带负电荷肽的情况下，由于其与表面的相互作用，不能以与在溶液中相同的方式检测管状结构。

[0223] 为了进一步探讨此过程中电荷的作用，通过将 N, N-二异丙基乙胺 (DIAE) 加到溶解的肽单体研究去质子态二苯丙氨酸肽在表面上的装配。

[0224] 图 14a-d 为对以下浓度得到的图像：(a) 0.5% DIAE、(b) 1% DIAE、(c) 2% DIAE 和 (d) 5% DIAE。在 0.5% DIAE 存在下形成对齐的管状结构，然而，在 DIAE 浓度增加时，管的次序和定向性受到影响，并观察到随机定向（图 14）。可以假定，由于高浓度碱，二肽失电荷影响装配过程的定向性。在施加到带正电荷的表面上时，二苯丙氨酸肽不自装配成对齐的阵列。这些试验结果进一步表明，极有序但离散的肽阵列通过自装配纳米结构之间的排斥静电作用稳定化。

[0225] 表 1

[0226]



[0227] 实施例 2

[0228] 水平对齐的芳族二肽纳米结构

[0229] 本发明人已成功地用本发明实施方案的方法形成水平对齐的芳族二肽纳米结构阵列。为了形成这种阵列,要施加磁场。虽然用磁场使碳纳米管 and 无机纳米颗粒对齐已得到广泛研究 [30],但有机纳米结构利用磁场提出了重大挑战。

[0230] 原料

[0231] 二苯丙氨酸和二苯丙氨酸肽类似物购自 Bachem (Bubendorf, Switzerland)。通过将肽的冻干形式溶于 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇 (HFP, Sigma) 制备二苯丙氨酸肽和类似物的新鲜溶液。为了避免任何预聚集,为各试验制备新鲜储备溶液。

[0232] 方法

[0233] 将二苯丙氨酸肽的新鲜储备溶液溶于 HFP,达到 100mg/ml 浓度。然后将储备溶液在水中稀释的 20% 铁磁流体 (EMG 508, Ferrotec Corporation) 中稀释到 2mg/ml 最终浓度。这种购得的水基铁磁流体在稳定化阴离子表面活性剂存在下携带 1.07% 磁铁矿 (Fe_3O_4) 颗粒,颗粒的特征直径为 10nm。

[0234] 在水中稀释后,磁铁矿纳米颗粒的最终浓度为 0.214%。如果纳米结构建立,在过夜温育后自装配。在盖玻片上放 10 μl 滴溶液。

[0235] 下一步骤,将玻片放在从 Hall 测量系统 (Bridge Technology, USA) 取得的 0.5T 永久磁铁中。使样品暴露于外磁力,直到溶液干燥,在此之后 SEM 分析上述样品。

[0236] 对于 TEM 分析,将 10 μ l 肽溶液等分试样放在碳稳定 Formvar 膜覆盖的 200 目铜载网上。1 分钟后,除去过量流体,用以 80kV 操作的 JEOL 1200EX 透射电子显微镜 (TEM) 观察载网和样品。

[0237] 结果

[0238] 图 10a-g 显示在铁磁流体存在下二苯丙氨酸基肽纳米管的自装配,并且其暴露于外部磁场产生对其水平对齐的控制。

[0239] 图 10a 为在含磁铁矿纳米颗粒的铁磁流体溶液存在下自装配的二肽单体的示意图。如图所示,二苯丙氨酸单体在磁铁矿纳米颗粒存在下装配。

[0240] 图 10b 为用磁性颗粒涂覆的自装配肽纳米结构的 TEM 图像。虽然芳族二肽纳米结构装配成管状结构,但磁性纳米颗粒形成磁性纳米颗粒的非共价涂层。涂层围绕在不带电荷的纳米结构壁周围。相信磁铁矿颗粒通过疏水作用附着到壁上。磁性颗粒的存在不影响管形成的高产率。在所有管状结构用磁性颗粒涂覆时,由 TEM 分析观察到方法的高效率。

[0241] 图 10c 为自装配磁性纳米结构的低放大倍数 SEM 显微照片。在施加到表面上时,涂覆的芳族二肽纳米结构随机铺展。

[0242] 图 10d 为显示暴露于磁场后自装配磁性纳米结构的水平排列的低放大倍数 SEM。如图所示,在暴露于外部磁场时,所有的纳米结构响应磁场,导致纳米结构空间组织到表面上,并根据磁场方向对齐。

[0243] 图 10e-g 为自装配经涂覆纳米结构 (图 10e)、在暴露于磁场前随机定向的数个经涂覆纳米结构 (图 10f)、和在暴露于磁场时和之后水平对齐的经涂覆纳米结构的示意图。

[0244] 另外的参考文献

[0245] Zhong, Z. H., Wang, D. L., Cui, Y., Bockrath, M. W. & Lieber, C. M. Nanowire crossbar arrays as address decoders for integrated nanosystems (作为集成纳米系统所用地址解码器的纳米线交叉阵列), Science 302, 1377-1379 (2003).

[0246] Kol, N. 等, Self-assembled peptide nanotubes are uniquely rigid bioinspired supramolecular structures (自装配肽纳米管是独特刚性的生物启发性超分子结构), Nano Lett. 5, 1343-1346 (2005)。

[0247] Yemini, M., Reches, M., Rishpon, J. & Gazit, E. Novel electrochemical biosensing platform using self-assembled peptide nanotubes (使用自装配肽纳米管的新电化学生物传感平台), Nano Lett. 5, 183-186 (2005)。

[0248] Terrones, M. 等, Controlled production of aligned-nanotube bundles (控制制备对齐的纳米管束), Nature 388, 52-55 (1997)。

[0249] Melosh, N. A. 等, Ultrahigh-density nanowire lattices and circuits (超高密度纳米线点阵和电路), Science 300, 112-115 (2003)。

[0250] Huang, Y., Duan, X. F., Wei, Q. Q. & Lieber C. M. Directed assembly of one-dimensional nanostructures into functional networks (一维纳米结构定向装配成功能网络), Science 291, 630-633 (2001)。

[0251] Thurn-Albrecht, T. 等, Ultrahigh-density nanowire arrays grown in self-assembled diblock copolymer templates (在自装配二嵌段共聚物模板上生长超高密度纳米线阵列), Science 290, 2126-2129 (2000)。

[0252] Song, Y. J. 等., Synthesis of peptide-nanotube platinum-nanoparticle composites (肽纳米管铂纳米颗粒复合物的合成), Chem. Commun., 1044-1045 (2004)。

[0253] Gorbitz, C. H. Nanotube formation by hydrophobic dipeptides (由疏水二肽形成纳米管), Chem. Eur. J. 7, 5153-5159 (2001)。

[0254] Gorbitz, C. H. The structure of nanotubes formed by diphenylalanine, the core recognition motif of Alzheimer's beta-amyloid polypeptide (由二苯丙氨酸形成的纳米管结构, 阿尔茨海默氏 β -淀粉状多肽的共同识别模体), Chem. Commun., 2332-2334 (2006)。

[0255] 虽然, 已结合其具体实施方案描述了本发明, 但很显然对本领域的技术人员来讲, 许多替代、改进和变化将是显而易见的。因此, 将包括落在权利要求的精神和宽范围内的所有此类替代、改进和变化。

[0256] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请均通过说明书引用整体结合至本文中, 其程度与各单独出版物、专利或专利申请明确和单独指定通过引用结合到本文中相同。另外, 本申请中任何参考文献的引用或鉴别不应解释为承认该参考文献可作为本发明现有技术获得。它们不应视为必然限于使用的各部分标题的范围内。

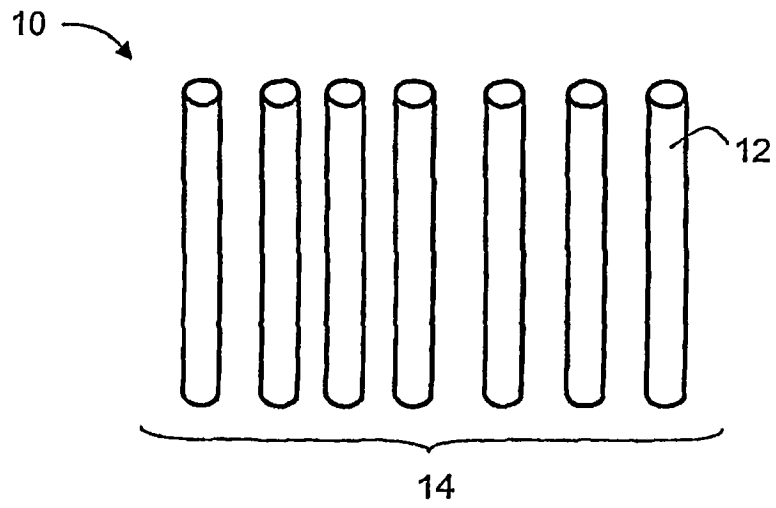


图 1a

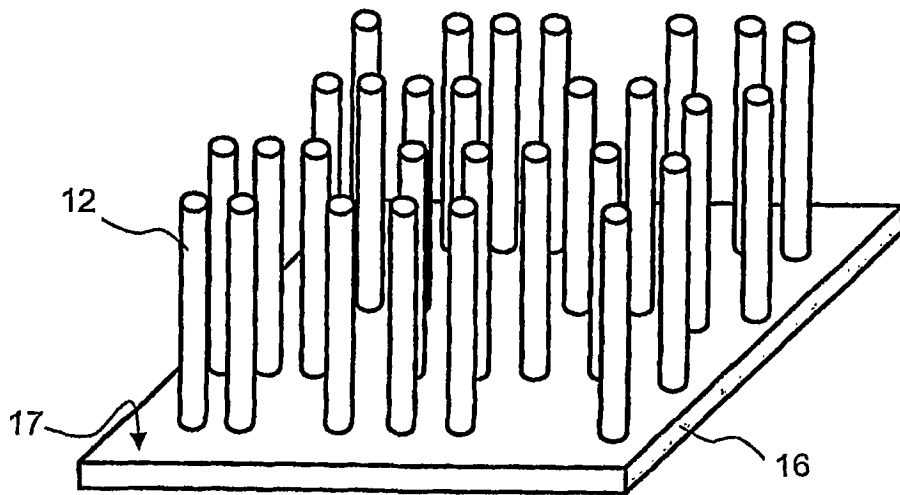


图 1b

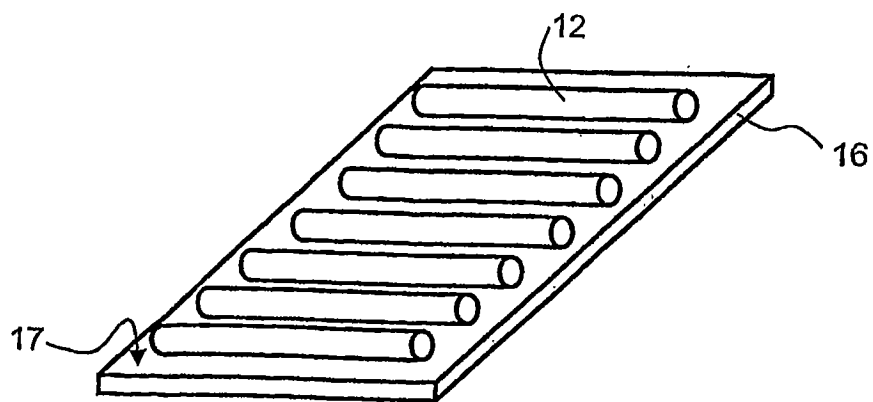


图 1c

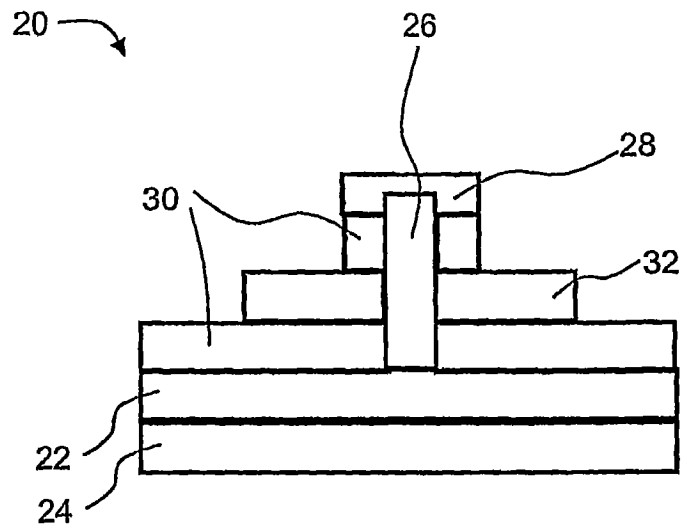


图 2

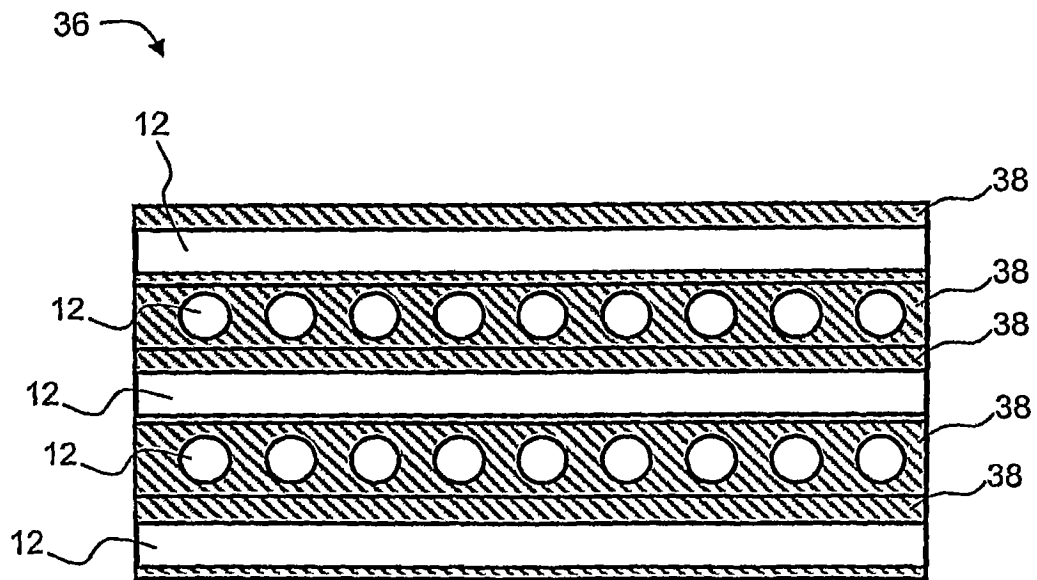


图 3

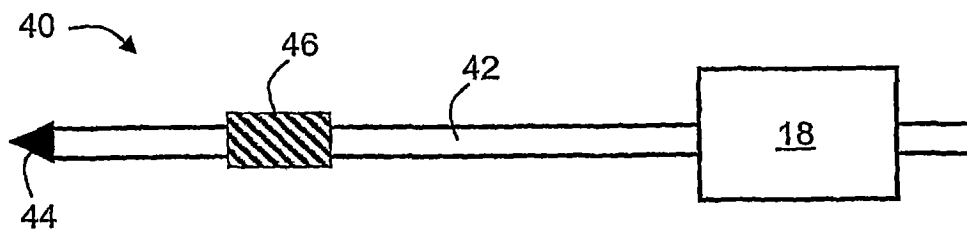


图 4a

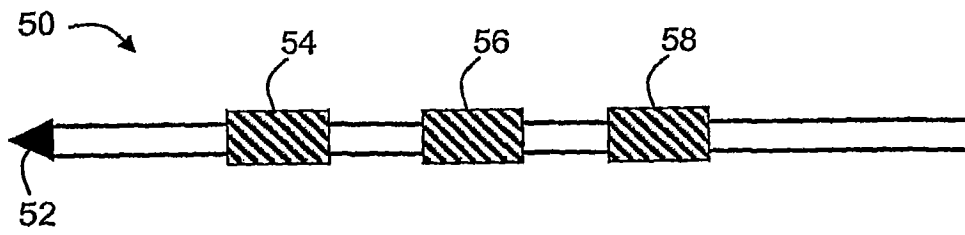


图 4b

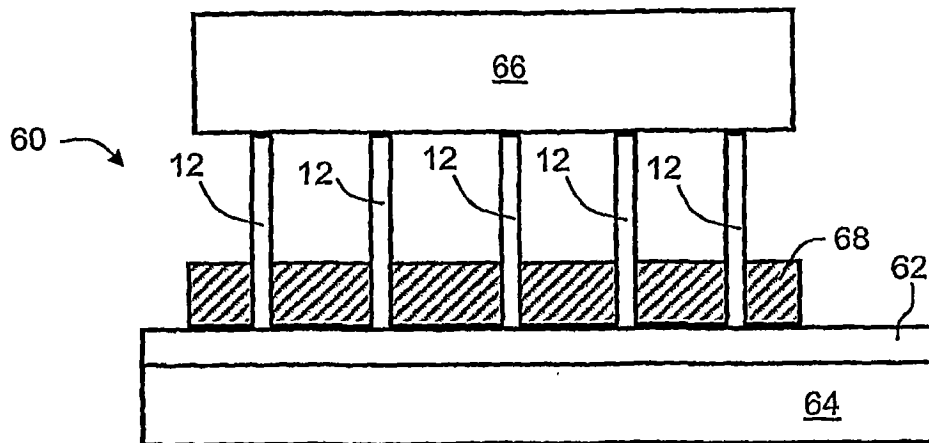


图 5

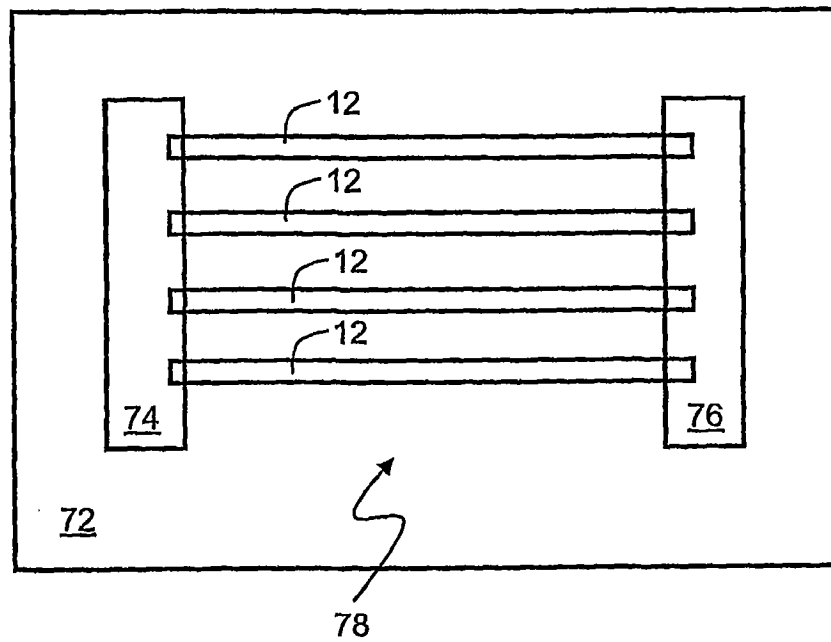


图 6

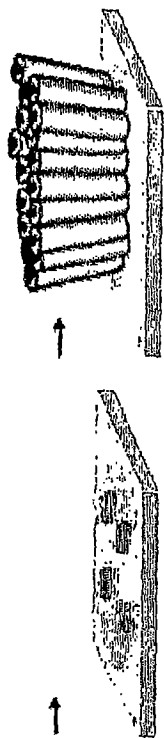


图 7a

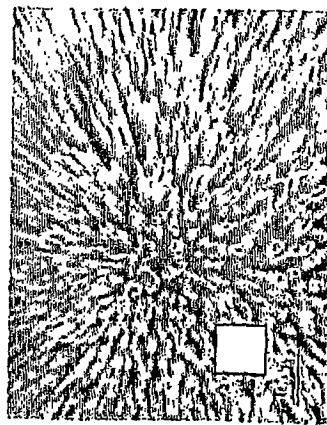


图 7b

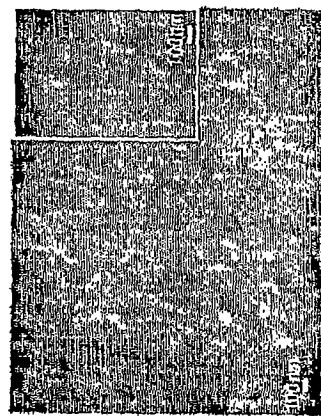
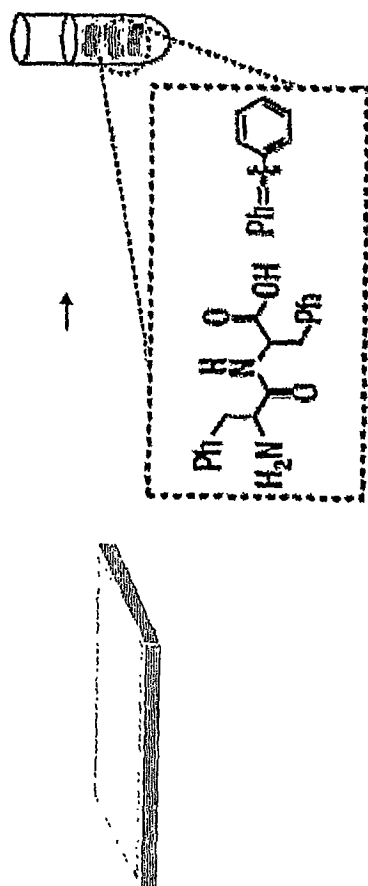


图 7c



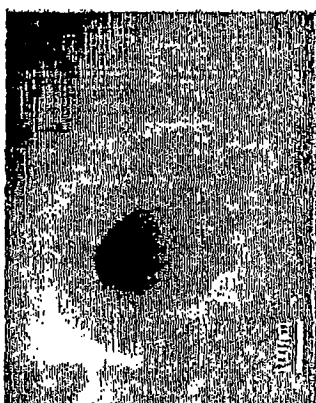


图 7d

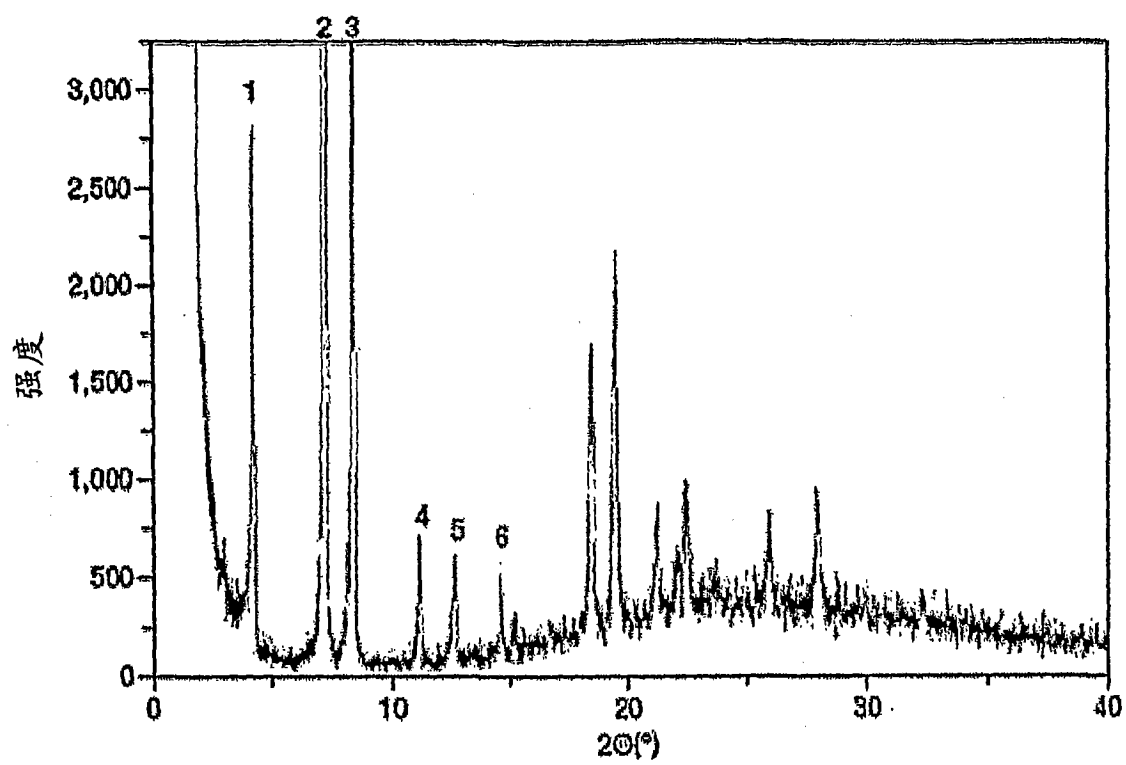


图 7e

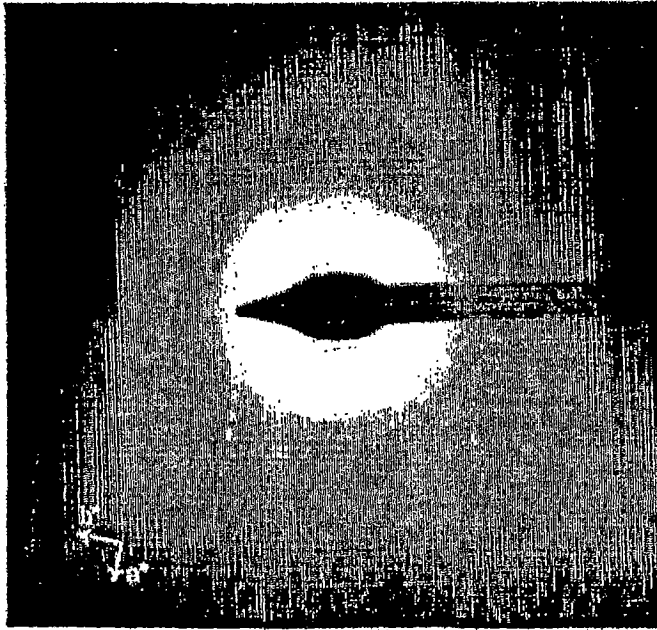


图 7f

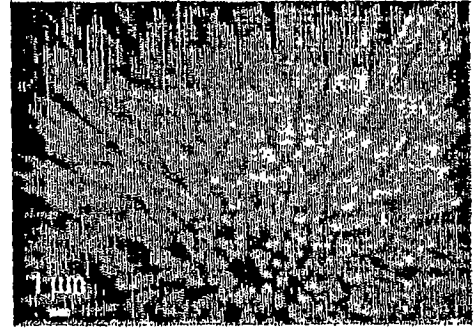


图 8a

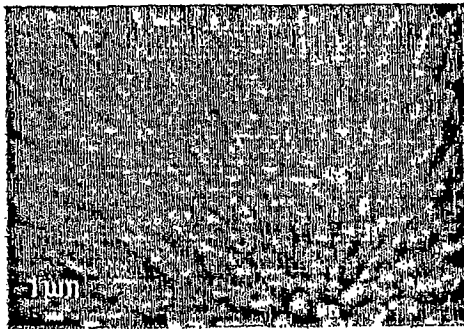


图 8b

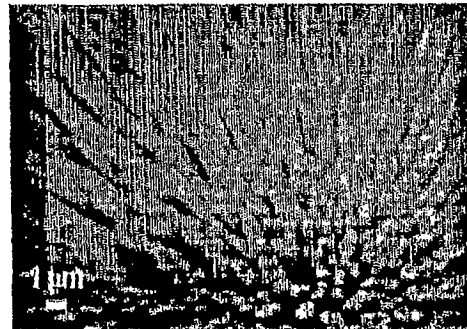


图 8c

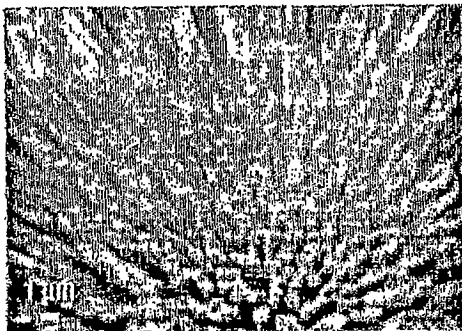


图 8d

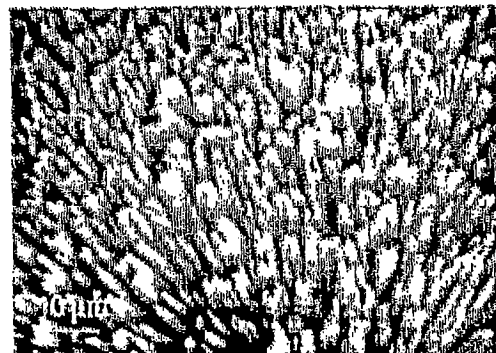


图 9a

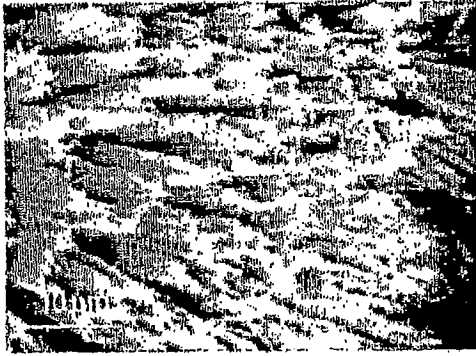


图 9b

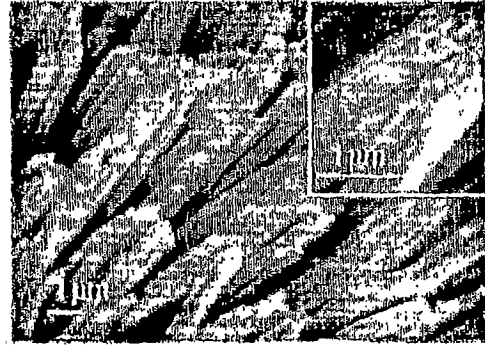


图 9c

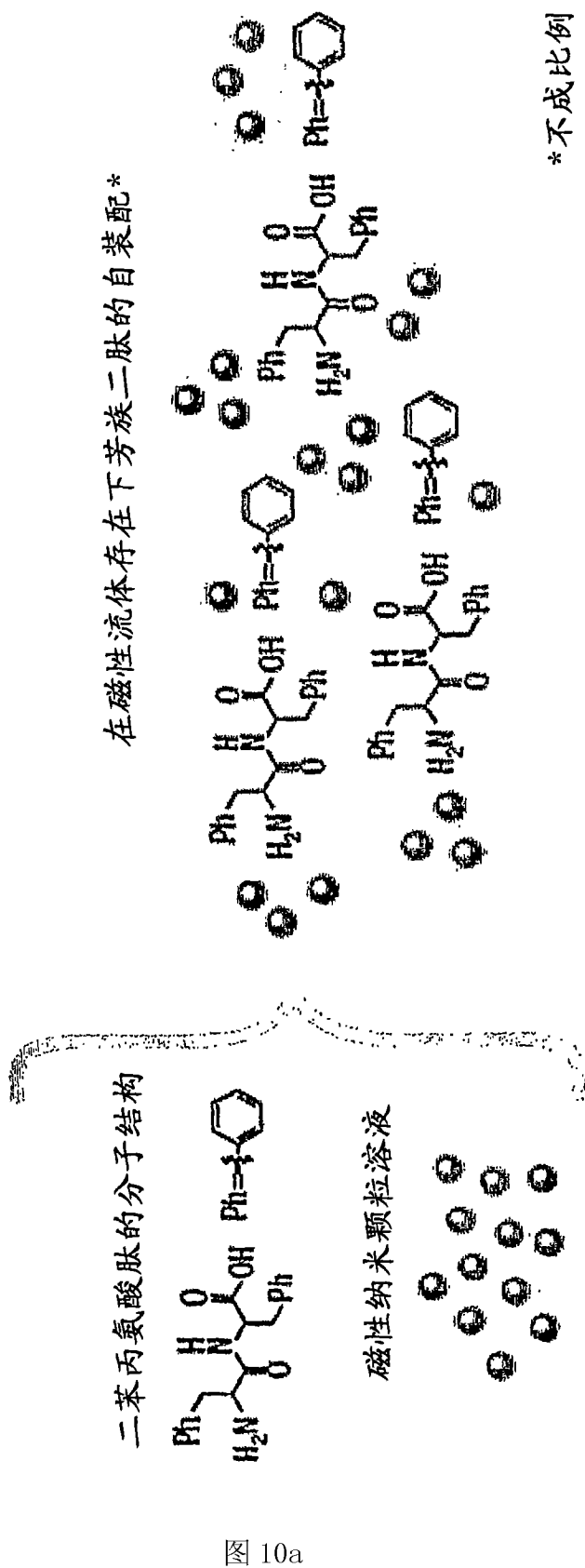


图 10a

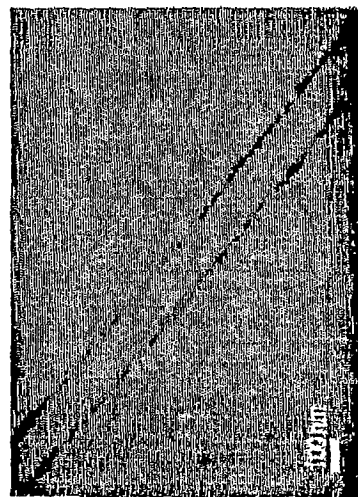


图 10b

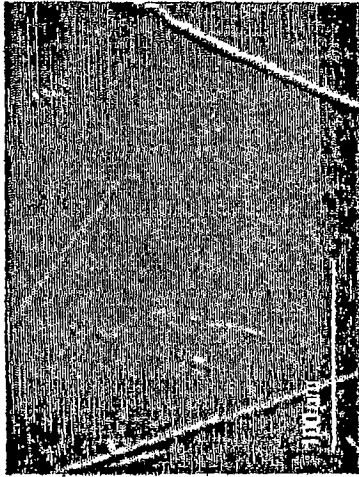


图 10c

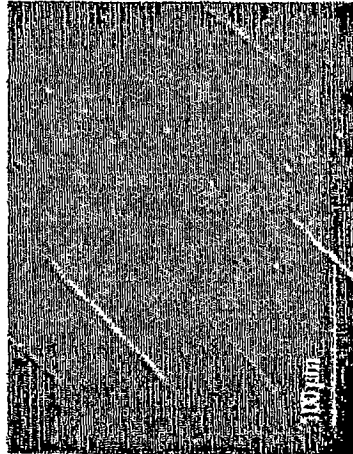


图 10d

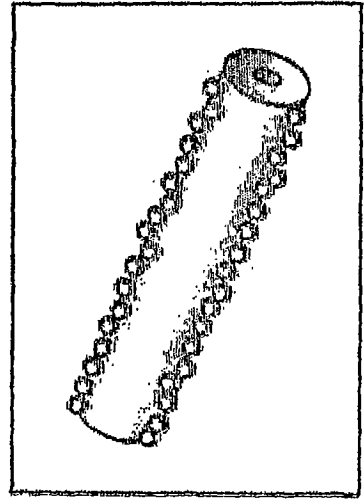


图 10e

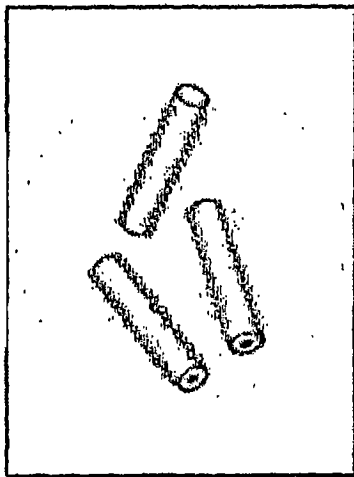


图 10f

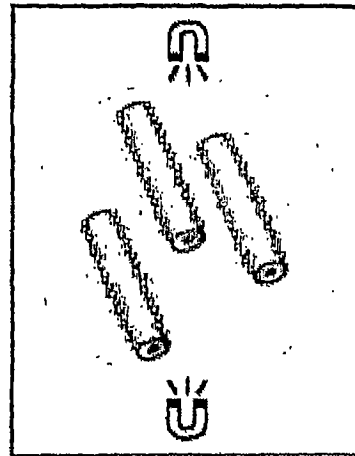


图 10g

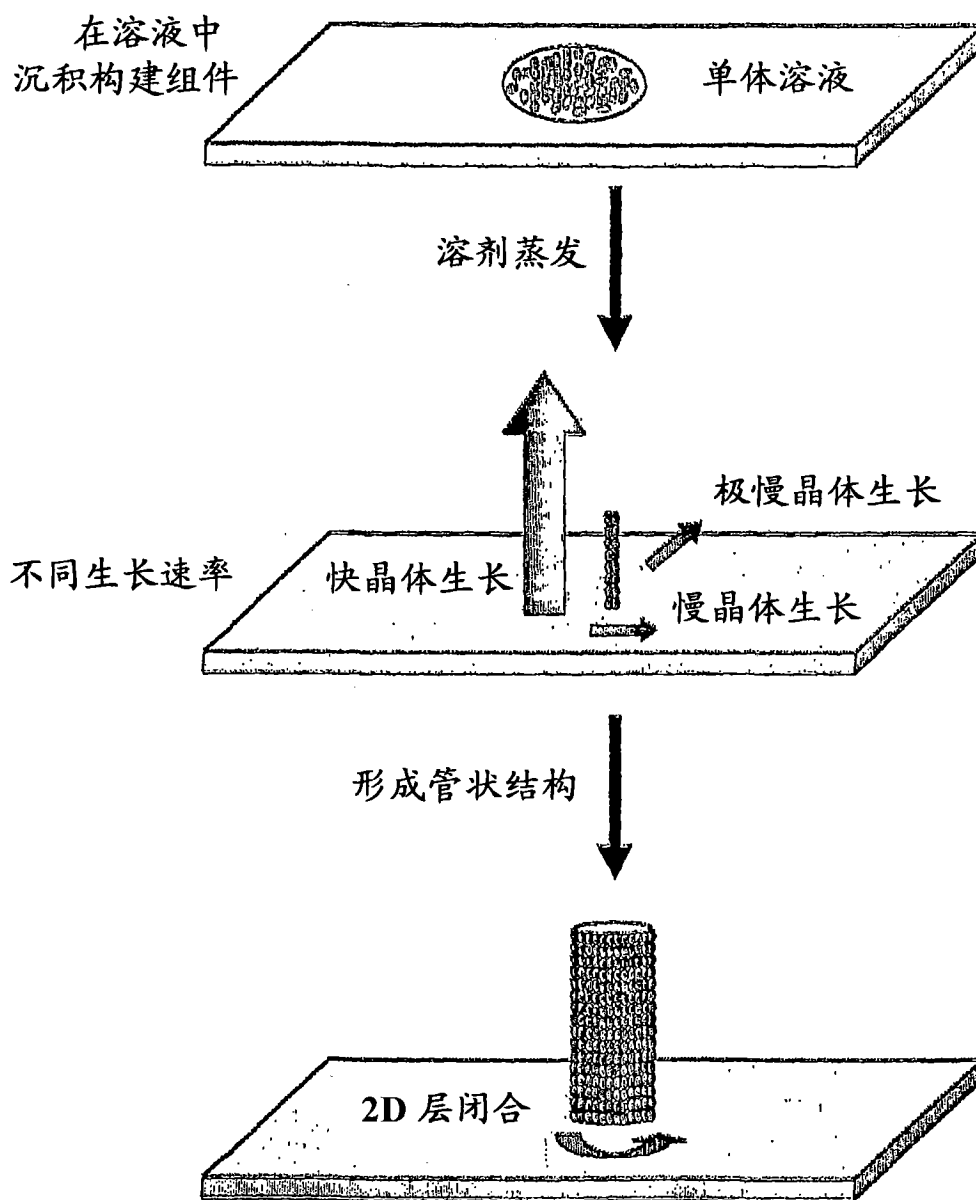


图 11



图 12a

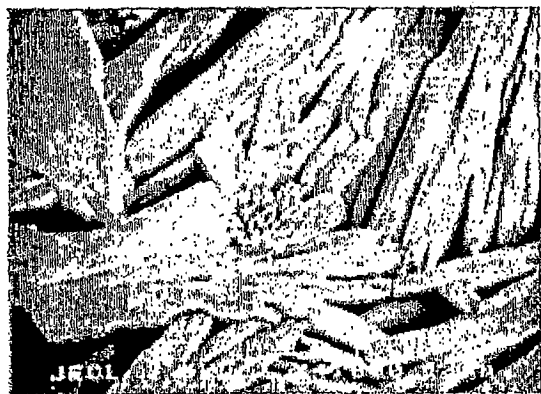


图 12b

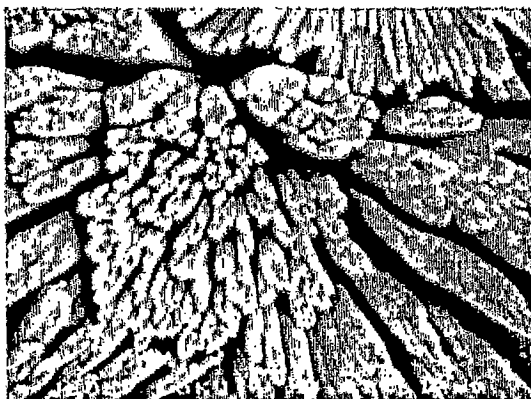


图 12c

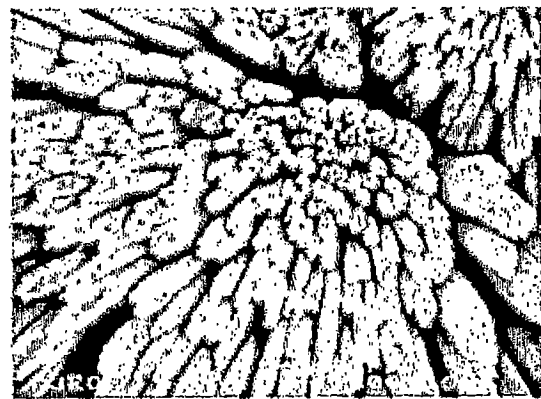


图 12d



图 12e



图 12f

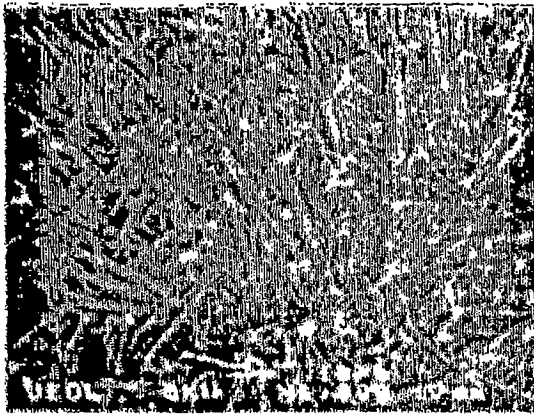


图 13a

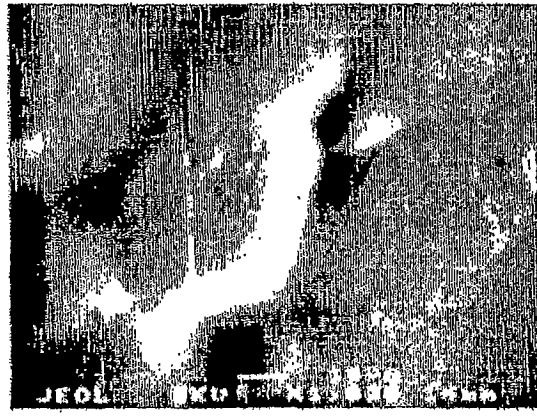


图 13b

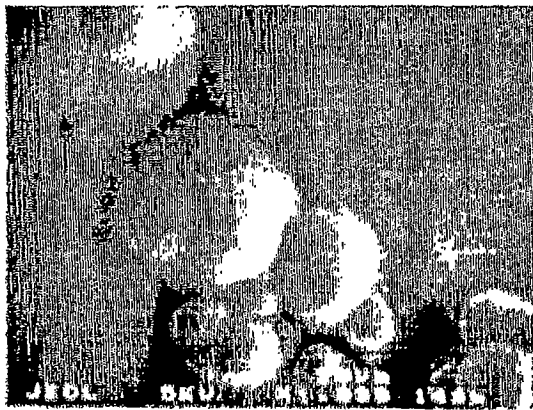


图 13c



图 13d

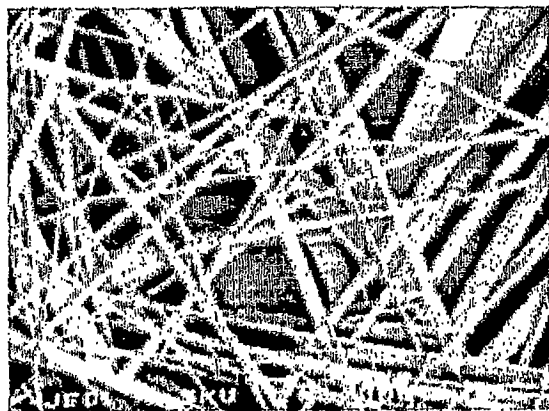


图 13e

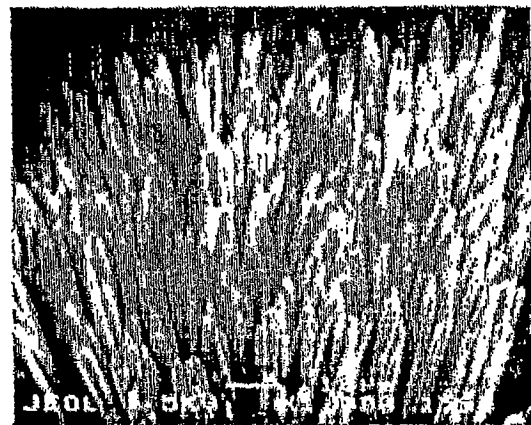


图 14a



图 14b



图 14c



图 14d