



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년10월15일
(11) 등록번호 10-1559560
(24) 등록일자 2015년10월05일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/06 (2006.01) C07K 17/10 (2006.01)
C08B 37/16 (2006.01) C40B 40/10 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2012-0153771(분할)</p> <p>(22) 출원일자 2012년12월26일
심사청구일자 2015년05월13일</p> <p>(65) 공개번호 10-2013-0018212</p> <p>(43) 공개일자 2013년02월20일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2010-0060739
원출원일자 2010년06월25일
심사청구일자 2010년06월25일</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
US20097632919 A1</p> | <p>(73) 특허권자
강릉원주대학교산학협력단
강원도 강릉시 죽헌길 7(지변동)</p> <p>(72) 발명자
최석정
강원 강릉시 화부산로111번길 24, 203동 503호 (교동, 강릉교동롯데캐슬2단지)</p> <p>최병학
강원 강릉시 옛강일길 28, 1동 303호 (교동, 덕진아파트)</p> <p>(74) 대리인
이덕록</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 1 항

심사관 : 이현지

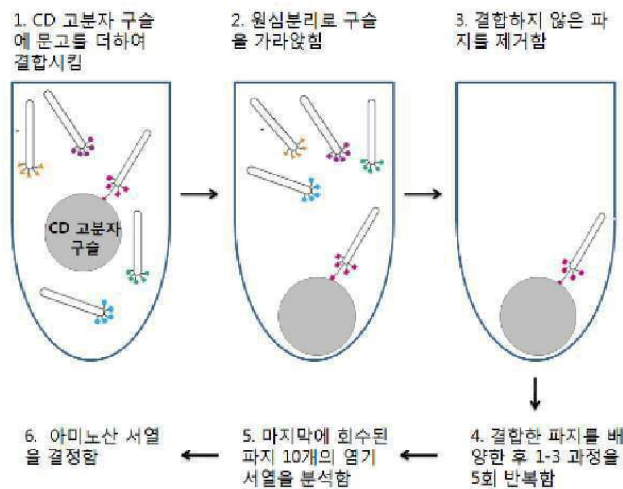
(54) 발명의 명칭 사이클로텍스트린에 결합하는 펩티드, 그의 제조방법 및 용도

(57) 요약

본 발명은 사이클로텍스트린에 결합하는 펩티드, 그의 제조방법 및 용도에 관한 것이다.

특정 단백질과 본 발명에서 발견된 펩티드를 연결하여 복합체를 제조할 경우 그 복합체를 사이클로텍스트린을 포함하는 센서 칩 표면이나 약물 전달용 사이클로텍스트린 고분자에 쉽게 고정시켜서 특정 작용기 또는 리간드를 도입시킬 수 있는 장점이 있다.

대표도 - 도7



명세서

청구범위

청구항 1

LPVRPWT, LPLTPLP, LPPQTLI 및 NQDVPLF의 아미노산 서열로 이루어진 균으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 펩티드를 함유하는 사이클로덱스트린 결합용 펩티드 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 사이클로덱스트린 (cyclodextrin)에 결합하는 펩티드, 그의 제조방법 및 용도에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 특정 리간드 또는 작용기와 함께 복합체를 형성하여 사이클로덱스트린을 포함하는 센서 칩 표면이나 약물 전달용 사이클로덱스트린 고분자에 쉽게 고정되도록 하는 펩티드, 그의 제조방법 및 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 사이클로덱스트린은 글루코오스 단량체가 α -(1,4) 결합하여 고리 구조를 하고 있는 화합물로서, 글루코오스 6개가 결합한 α -사이클로덱스트린, 7개가 결합한 β -사이클로덱스트린, 8개가 결합한 γ -사이클로덱스트린이 있다 (도 1). 사이클로덱스트린의 하이드록시기는 고리의 밖으로 위치하여, 고리의 외곽은 친수성이지만, 고리의 내부는 소수성인 특성을 갖는다 (도 2). 따라서 고리 내부의 소수성을 이용해 소수성 게스트 (guest) 분자들을 결합시켜 복합체를 형성할 수 있는 특성을 지니고 있다 (도 3).

[0003] 이러한 사이클로덱스트린의 특성은 치료물질의 용해도, 안정성, 생체이용성 등을 개선시키는데 이용되고 있다. 뿐만 아니라 이와 같이 치료물질과 복합체를 형성하고 있는 사이클로덱스트린 고분자에 트랜스페린이나 엽산과 같이 암세포에 잘 결합하는 리간드를 결합시켜 표적지향형 약물을 개발한 연구결과도 보고되었다 (Bellocq et al., 2003, Bioconjugate Chem., 14, 1122; Salmaso et al., 2004, 15, 997). 또한 adamantane을 결합시킨 시토크롬 c 단백질을 센서 칩 표면에 고정시키는데 사이클로덱스트린이 사용되기도 했다 (Fragoso et al., Langmuir, 2002, 18, 5051).

[0004] 그러나 이와 같이 단백질을 사이클로덱스트린에 결합시키기 위해서는 해당 단백질에 adamantane과 같은 소수성 게스트 분자를 화학반응을 통해 연결시켜야 한다. 그러나 이 방법으로는 adamantane-단백질 복합체의 균일성을 확보하는 것이 어렵다. 반면에 사이클로덱스트린에 결합하는 펩티드가 있다면 이 펩티드를 암호화하는 염기서열과 고정하고자 하는 단백질의 염기서열을 연결하여 하나의 융합단백질로 합성할 수 있는 장점이 있다. 뿐만 아니라 펩티드의 합성이나 변형에 관한 화학적 방법들은 매우 잘 확립되어 있기 때문에 화학적인 방법을 통해 펩티드에 리간드나 작용기를 도입하는 것도 비교적 용이하다.

[0005] 대한민국 공개특허 제2005-51686호는 ‘사이클로덱스트린-기초한 재료, 조성물 및 이의 용도’에 관한 것으로, 사이클로덱스트린을 보유하는 선형 생체적합성 중합체 및 연결 분자를 함유하는 중합체 조성물을 기재하고 있고, 대한민국 공개특허 제2009-79199호는 ‘펩티드’에 관한 것으로, 내부로 구축된 고리 올리고펩티드에 있어서 표적 리간드에 특별하게 결합하기 위한 6개 이상의 아미노산 링을 포함하는 고리 올리고펩티드를 기재하고 있다.

[0006] 그러나, 종래의 기술 중 어떠한 것도 본 발명에 기재된 바와 같은 사이클로덱스트린에 결합하는 펩티드, 그의 제조방법 및 용도에 대하여는 기재하고 있지 않다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명의 목적은 사이클로텍스트린에 결합하는 펩티드를 제공하는 것이다.
- [0008] 또한, 본 발명의 목적은 사이클로텍스트린에 결합하는 펩티드를 확인하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0009] 또한, 본 발명의 목적은 사이클로텍스트린에 리간드나 작용기를 도입하기 위한 펩티드를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0010] 본 발명에 따르면, 사이클로텍스트린과 결합하는 LPVRPWT (CD-01), LPLTPLP (CD-02), LPPQTLI (CD-03) 또는 NQDVPLF (CD-04) 서열의 펩티드를 제공한다.
- [0011] 본 발명에 따르면, 사이클로텍스트린에 결합하여서 사이클로텍스트린에 리간드나 작용기를 도입하는 것을 특징으로 하는 LPVRPWT (CD-01), LPLTPLP (CD-02), LPPQTLI (CD-03) 또는 NQDVPLF (CD-04) 서열의 펩티드를 제공한다.

발명의 효과

- [0012] 본 발명의 펩티드를 이용할 경우 사이클로텍스트린에 리간드나 작용기를 용이하게 도입할 수 있는 효과를 얻을 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0013] 도 1은 사이클로텍스트린의 분자 구조를 나타낸다.
- 도 2는 사이클로텍스트린의 입체 구조를 나타낸다.
- 도 3은 사이클로텍스트린에 guest 분자가 결합하는 반응을 나타낸다.
- 도 4는 섬유상 박테리오파지의 구조를 나타낸다.
- 도 5는 바이오패닝의 원리를 나타낸 그림이다.
- 도 6은 Ph.D-7 파지-펩티드 문고에서의 무작위 아미노산 서열의 구조를 나타낸다.
- 도 7은 본 발명에 따른 바이오패닝 방법을 나타낸다.
- 도 8은 Quartz crystal microbalance (QCM) 바이오센서를 이용한 펩티드들의 친화도 측정 결과를 나타낸다.
- 도 9는 사이클로텍스트린 고분자 구슬과 필터를 이용한 펩티드들의 친화도 측정 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0014] 본 발명에 따르면, 파지-펩티드 문고를 검색하는 단계, 사이클로텍스트린 고분자 구슬에 파지-펩티드 문고를 첨가하여 바이오패닝 (biopanning) 과정을 반복하는 단계, 바이오패닝 과정에서 회수된 펩티드 중 발생 빈도가 높은 펩티드의 염기 서열을 확인하는 단계를 포함하는 방법에 의해 본 발명의 펩티드를 제공한다.
- [0015] 파지-펩티드 문고 기술은 M13이나 fd와 같은 섬유상 박테리오파지 (filamentous bacteriophage)의 껍질 단백질 (coat protein)에 무작위 아미노산 서열의 펩티드를 나타낸 박테리오파지들로 이루어진 집단으로부터 특정 목표 분자에 결합하는 리간드를 검색하는 기술이다. 도 4는 섬유상 박테리오파지의 구조를 나타내는데, coat protein 가운데 protein 3의 N-말단 부분에 무작위 아미노산 서열의 펩티드를 나타낸 구조를 볼 수 있다.
- [0016] 본 발명에 따르면, 사이클로텍스트린에 결합하는 펩티드를 찾기 위해 무작위 아미노산이 7개인 Ph.D-7 파지-펩티드 문고를 검색하였다. Ph.D-7은 7개의 잔기로 이루어진 펩티드가 일직선으로 나열된 것이다. Ph.D-7의 무작위 아미노산 서열 부분은 도 6에 나타나 있으며 X로 표시된 부분이 무작위 서열이다.
- [0017] 바이오패닝은 특정 목표 분자에 결합하는 파지를 찾는 방법이다. 바이오패닝 방법의 원리는 이하에 기재된 바와 같다(도 5 참고). 목표 분자가 부착되어 있는 고체 표면에 파지-펩티드 문고를 넣어 결합시킨 후 씻어내면 결합성이 있는 파지들만 남게 된다. 결합한 파지들을 다시 회수하여 숙주 박테리아에 감염시키면 같은 성질을

갖는 파지들이 증폭되고, 증폭된 파지를 이용하여 앞의 과정을 반복하게 되면 특이적으로 결합하는 파지의 비율이 높아져서 마침내는 원하는 펩티드만을 분리할 수 있게 된다. 바이오패닝을 통해 목표 분자에 결합하는 파지를 찾으면 그 파지에 표현된 펩티드의 아미노산 서열은 protein 3의 유전자인 gene 3 앞에 삽입된 DNA의 염기서열로부터 추정할 수 있다.

[0018] 본 발명에 따르면, 싸이클로텍스트린에 결합하는 펩티드를 찾기 위해 도 7에 나타난 것처럼 먼저 싸이클로텍스트린 고분자 구슬에 파지-펩티드 문고를 더하여 결합시키고 원심분리를 하여 구슬만 가라앉혔다. 용액 중의 결합하지 않은 파지를 제거하고 완충용액으로 구슬을 씻어주었다. 그리고 마지막으로 구슬에 결합한 파지를 회수하여 대장균에서 증폭하였다.

[0019] 상기와 같은 바이오패닝 과정을 5회 반복한 후 마지막으로 회수된 파지 가운데 10개를 무작위로 선별하여 펩티드에 대한 암호를 가지고 있는 염기서열을 결정하였다. 그 결과 발생 빈도가 높은 펩티드로 LPVRPWT (CD-01), LPLTPLP (CD-02), LPPQTLI (CD-03), NQDVPLF (CD-04) 서열이 확인되었다. 이와 같이 반복된 바이오패닝 과정을 통해 발생 빈도가 높아진 아미노산 서열은 싸이클로텍스트린에 결합하는 특성이 우수하다는 것을 의미한다.

[0020] 상기로부터 수득된 본 발명의 펩티드는 단백질, 예컨대 항체, 호르몬 단백질, 효소 단백질 등과 융합 단백질을 형성할 수 있다.

[0021] 또한, 본 발명의 펩티드는 싸이클로텍스트린과 결합하여 작용기나 리간드, 예컨대 fluorescein, 엽산, 비오틴 등을 도입시킬 수 있다.

[0022] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의해 보다 상세히 설명한다. 그러나, 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[0023] **제조예 1: 펩티드의 제조**

[0024] 고분자 구슬 형태의 β-싸이클로텍스트린 (Sigma에서 구입) 10 mg을 1.5 ml 마이크로튜브에 넣고 TBST (Tris-buffered saline + Tween-20, 50mM Tris-Cl, pH 7.5, 150mM NaCl, 0.1% Tween-20) 1 ml을 더하여 실온에서 30분간 수화시켰다. 여기에 New England Biolab에서 구입한 Ph.D-7 파지 펩티드 문고 10 μl (2×10^{13} pfu/ml, 2×10^9 independent sequences)를 더하여 실온에서 1시간 동안 흔들어주며 결합시켰다. β-싸이클로텍스트린을 가라앉힌 후 상층액을 제거하고 β-싸이클로텍스트린 구슬을 TBST로 3회 씻어주었다. 마지막으로 상층액을 제거한 후 액체 배지에서 배양한 Escherichia coli (E. coli) XL1-blue 1 ml을 튜브에 더하여 β-싸이클로텍스트린에 결합한 파지들로 E. coli를 30분간 감염시켰다. 감염된 E. coli 일부를 차례로 물혀 top agar plate에서 배양하여 감염된 E. coli가 있던 자리에 플라크가 형성되도록 함으로써 β-싸이클로텍스트린으로부터 회수된 파지의 수를 결정하였다. 그리고 나머지 감염된 20 ml 액체 배지에 배양한 E. coli에 더하고 5시간 동안 배양하여 파지가 증폭되도록 하였다. 증폭한 후 원심분리 하여 침전에 있는 세포는 제거하고 상층액에 있는 파지를 다음 바이오패닝에 사용하였다.

[0025] 이와 동일한 방법으로 바이오패닝을 5회 반복한 후 마지막 바이오패닝에서 얻어진 플라크들 가운데 10개를 임의로 선택하여 파지를 배양하였다. 배양된 파지로부터 DNA를 분리하고 각 DNA의 gene 3 앞에 삽입된 무작위 염기서열을 결정하여 아미노산 서열로 전환한 결과 LPVRPWT (CD-01), LPLTPLP (CD-02), LPPQTLI (CD-03), NQDVPLF (CD-04) 서열이 각각 2회씩 나타났고 AVTMTP (CD-05)와 TDAHASV (CD-06) 서열이 각각 1회씩 나타났다. 처음 사용한 Ph.D-7 문고에는 2×10^9 종류의 파지가 있으며 파지의 수는 2×10^{12} 개이기 때문에 한 종류 파지의 수는 약 1,000개가 된다. 이 가운데서 10개의 파지를 임의로 선택했을 때 동일한 파지가 두 번 선택될 확률은 2.5×10^{-17} 으로 극히 낮다. 따라서 5회의 바이오패닝 이후에 CD-01부터 CD-04까지 네 개의 아미노산 서열이 2회씩 나타났다는 것은 그 서열을 갖는 파지들이 다른 파지들에 비해 훨씬 강하게 증폭되었다는 것을 의미한다. 그리고 이 파지들이 β-싸이클로텍스트린에 결합하는 성질을 기준으로 바이오패닝을 했을 때 강하게 증폭되었다는 사실은 이 파지들이 β-싸이클로텍스트린에 잘 결합하는 특성을 가지고 있음을 보여준다.

[0026] **실시예 1: 싸이클로텍스트린에 대한 친화도 평가**

[0027] CD-01, CD-02, CD-04 세 가지 펩티드의 β-싸이클로텍스트린에 대한 친화도를 측정하기 위해 세 가지 아미노산

서열의 카르복시 말단 부위에 두 개의 글리신 잔기와 한 개의 리신 잔기 그리고 비오틴기를 더한 펩티드를 합성하였다. 예를 들어 CD-01의 경우 LPVVRPWGGK-biotin의 구조를 갖게 된다. 그리고 합성된 세 가지 펩티드를 각각 아비딘 단백질과 결합시켜 복합체를 형성하도록 하였다.

[0028] 친화도를 측정하기 위한 첫 번째 방법에서는 실험실에서 제작한 Quartz Crystal Microbalance (QCM) 바이오센서를 이용하였다. QCM은 일본 크리스탈 썬라이프(Crystal Sunlife)사에서 구입하였다. 사각형인 수정미소저울 크기는 8×8 mm이고 원형인 금 전극의 직경은 5 mm이며 수정미소저울의 고유진동수는 약 10 MHz이다. 수정미소저울의 진동수는 질량 증가에 비례하여 감소하기 때문에 수정미소저울 표면에 분석 대상 물질이 결합할 수 있는 수용체가 고정되어 있으면 분석 대상물질이 결합함에 따라 주파수가 변하는 원리를 이용하여 바이오센서로 사용될 수 있다.

[0029] 수정미소저울의 전극 표면을 세척하기 위해 수정미소저울을 1분 동안 60℃ 피라냐 용액(piranha solution) (H₂SO₄:H₂O₂ = 7:3)에 담근 후 증류수와 에탄올로 헹구고 질소가스로 건조시켰다. 다음으로 1-옥타데칸티올(1-octadecanethiol, Sigma-Aldrich, USA)을 에탄올에 2mM로 녹인 용액에 수정미소저울을 넣고 12~15시간 동안 교반하여 전극 표면에 자기조립 단분자층 (self-assembled monolayer, SAM)이 형성되도록 하였다. SAM이 형성된 센서 칩을 꺼내서 에탄올로 헹구고 질소가스로 건조시킨 후 cell에 장착하였다.

[0030] 상기 SAM과 결합시키기 위하여 디팔미토일 포스파티딜콜린(dipalmitoyl phosphatidyl cholin; DPPC)에 옥타노익 하이드라자이드를 2:1의 몰 비로 혼합하여 리포솜을 만들었다. 여기에서 DPPC는 리포솜을 형성하는 바탕지질로 사용되었고 옥타노익 하이드라자이드는 이 리포솜에 하이드라자이드 기가 나타나도록 하기 위한 기능성 작용기를 지닌 탄화수소 화합물로 사용되었다.

[0031] 상기 제조된 리포솜을 자기조립단분자층이 형성되어 있는 센서칩과 다음과 같은 방법으로 반응시켰다. 1-옥타데칸티올로 SAM을 형성한 QCM을 우물형 셀에 장착하였다. 1-옥타데칸티올로 형성된 SAM의 표면을 40 mM 옥틸 글루코사이드(octyl glucoside) 100 μL로 3회 씻은 후 바로 이어 즉시 리포솜 용액 100 μL를 넣고 50℃에 30-60분 동안 놓아두었다. 상기 우물형 셀을 주파수 측정에 연결하고 리포솜 용액을 제거한 후 0.1M 수산화나트륨(NaOH)을 100 μL 넣고 30초 동안 놓아두었다. 그리고 인산완충식염수(phosphate buffered saline, PBS)으로 3회 세척하였다.

[0032] β-싸이클로텍스트린 QCM 표면에 고정시키기 전에 β-싸이클로텍스트린에 산화반응을 통해 알데하이드기가 형성되도록 하였다. 알데하이드기는 하이드라지드기와 반응하여 공유결합을 형성할 수 있다. 증류수에 1.8 mg/mL이 되도록 녹인 β-싸이클로텍스트린 0.3 ml에 50 mM 소듐 m-페리오데이트 용액 0.2 mL를 섞고 어두운 곳에서 30분 동안 반응시켰다. 반응하지 않은 소듐 m-페리오데이트는 증류수에 대해 투석하여 제거하였다.

[0033] 자기조립단분자층과 지질 단분자층이 차례로 결합되어 있는 QCM 표면을 pH 5.5인 100mM 아세트산 소듐 완충용액으로 3회 씻은 후 소듐 m-페리오데이트로 산화시킨 β-싸이클로텍스트린을 더하여 1시간 동안 반응 시켰다. 초순수로 3회 씻은 후 이중결합의 환원을 위해 0.1M 시아노보로하이드라이드(cyanoborohydride) 100 μL를 가지고 1시간 동안 반응시켜 알데하이드기를 갖는 수용체의 고정을 안정화시켰다.

[0034] 다음으로 앞에서 제작한 펩티드-아비딘 복합체가 QCM에 고정된 β-싸이클로텍스트린에 결합하는지 확인하기 위해 각 복합체를 아비딘 농도 기준으로 0.1 mg/ml이 되도록 묽혀 β-싸이클로텍스트린이 고정된 QCM에 주입하였다. 이 때 한 가지 복합체를 주입하여 주파수 변화를 관찰한 후에는 해리 용액 (0.2M Glycine-HCl, pH2.3 + 1% DMSO)을 주입하여 결합한 복합체를 완전히 제거한 후 다음 복합체를 주입하였다.

[0035] 그 결과 세 가지 복합체 모두 펩티드가 없이 아비딘만 흘려보낸 것보다 주파수 변화가 더 높게 나타나 모두 β-싸이클로텍스트린에 결합하는 것을 알 수 있었다 (도 8). QCM 바이오센서에서는 주파수 변화 값이 질량 변화에 비례하기 때문에 주파수 변화가 크다는 것은 펩티드-아비딘 복합체가 많이 결합한 것을 의미하고 이는 다시 펩티드의 친화도가 높은 것을 의미한다. 따라서 세 가지 펩티드 가운데 가장 큰 주파수 변화 값을 보여준 CD-01의 친화도가 가장 높은 것으로 판단된다.

[0036] **실시예 2: 싸이클로텍스트린에 대한 친화도 평가**

[0037] 다른 방법으로 세 가지 펩티드가 β-싸이클로텍스트린에 결합하는 것을 확인하기 위해 실시예 1에서 사용한 펩티드를 각각 아비딘-peroxidase (Av-Prx) 복합체에 더하여 세 가지 펩티드-아비딘-peroxidase 복합체를 형성하였다. 각 복합체 10 μg을 0.4 ml PBS (phosphate-buffered saline)에 있는 β-싸이클로텍스트린 고분자 구슬

1.2 mg과 섞어 결합시키고 0.8 마이크로미터의 구멍을 갖는 필터로 걸러주었다. 이 과정에서 β -싸이클로덱스트린 구슬에 결합한 펩티드-아비딘-peroxidase 복합체는 필터에 남지만 결합하지 않은 복합체는 필터를 빠져나가 제거된다. 그리고 필터에 루미놀과 과산화수소를 더하여 peroxidase 활성화에 의해 빛이 발생하도록 하였다. 여기에서 비교를 위해 β -싸이클로덱스트린 구슬만 포함하는 시료, 아비딘-peroxidase 복합체와 β -싸이클로덱스트린 구슬만 포함하는 시료, 펩티드-아비딘-peroxidase 복합체만 포함하는 시료를 만들어 동시에 실험을 수행하였다.

[0038]

그 결과 도 9에서 볼 수 있는 것처럼 세 가지 펩티드 모두 대조 시료보다 높은 값을 보여주었으며 특히 CD-01은 현저하게 높은 값을 보여주었다. 이는 QCM 바이오센서를 이용한 실험과 일치하는 결과이며 CD-01 펩티드가 특히 β -싸이클로덱스트린에 대해 높은 친화도를 가지고 있음을 보여준다.

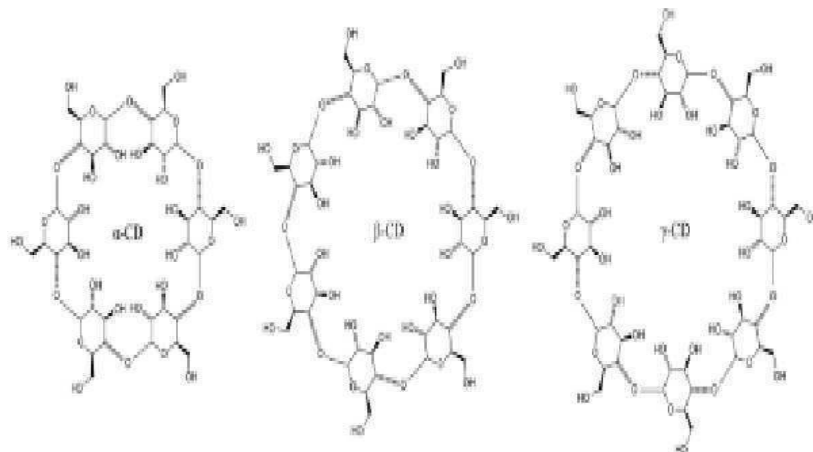
산업상 이용가능성

[0039]

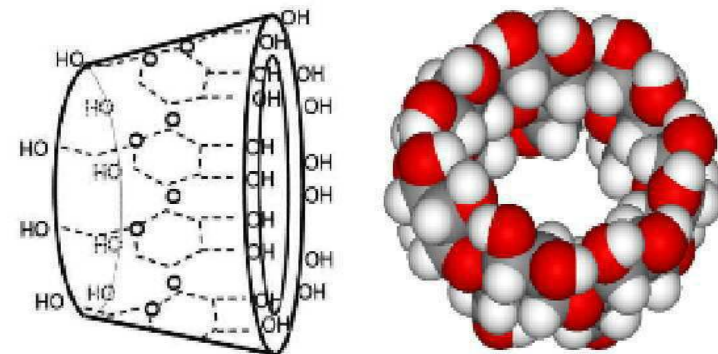
본 발명은 싸이클로덱스트린을 이용한 센서 칩의 기능화나 약물 전달에 이용할 수 있다.

도면

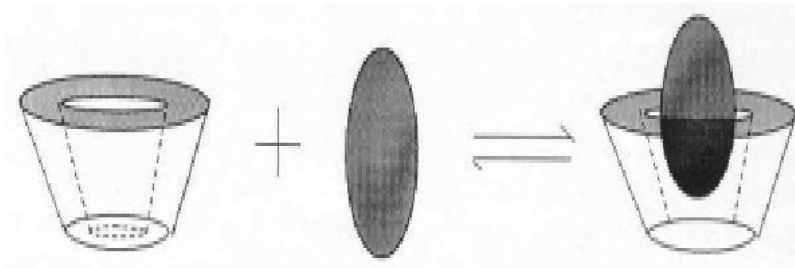
도면1



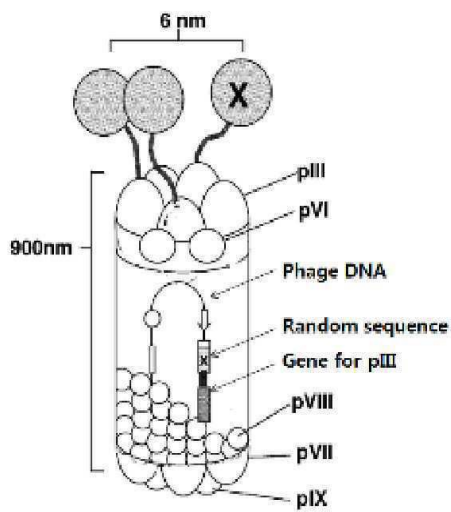
도면2



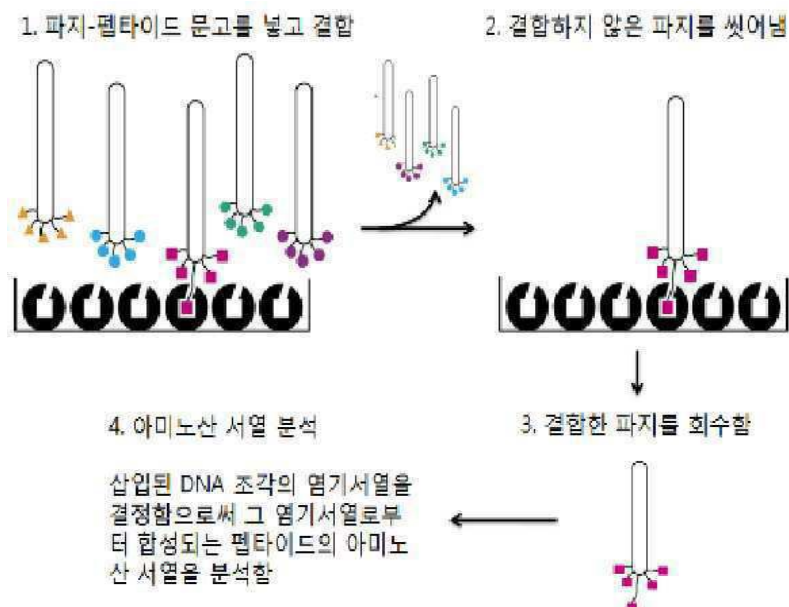
도면3



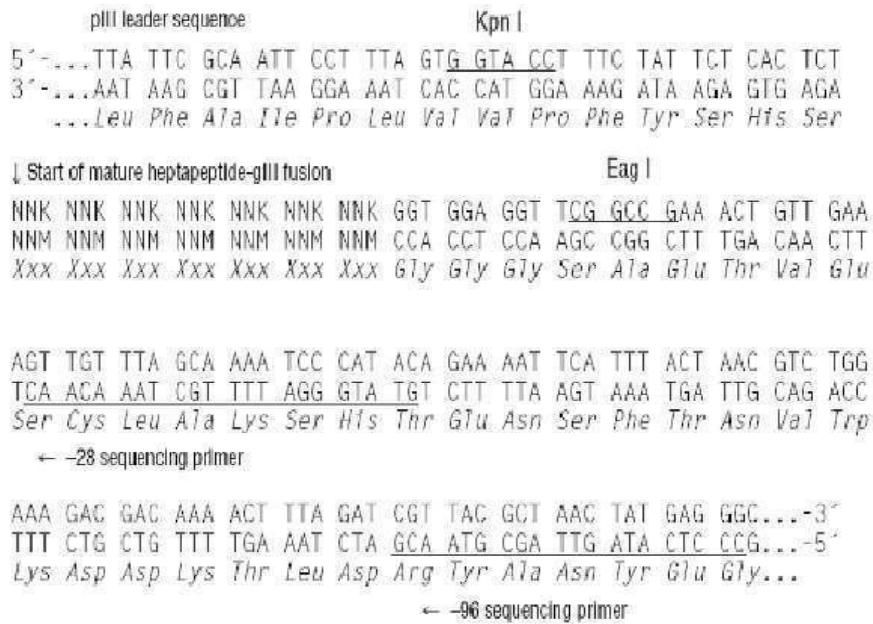
도면4



도면5

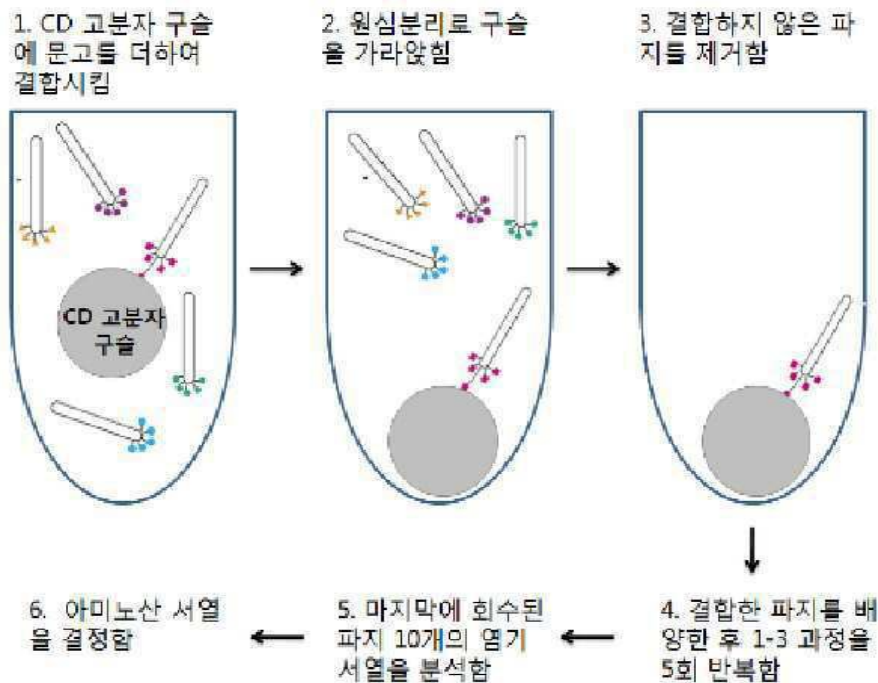


도면6

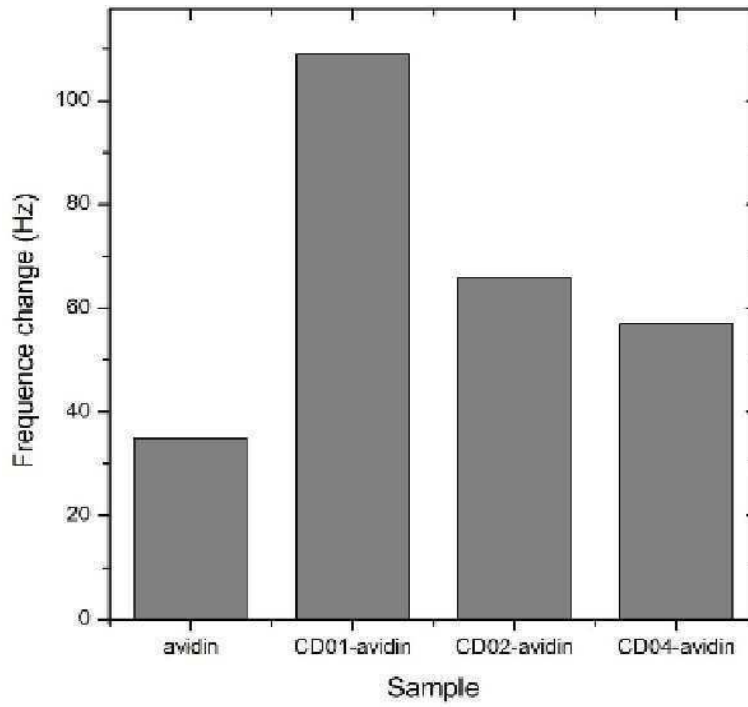


K = G or T; M = A or C

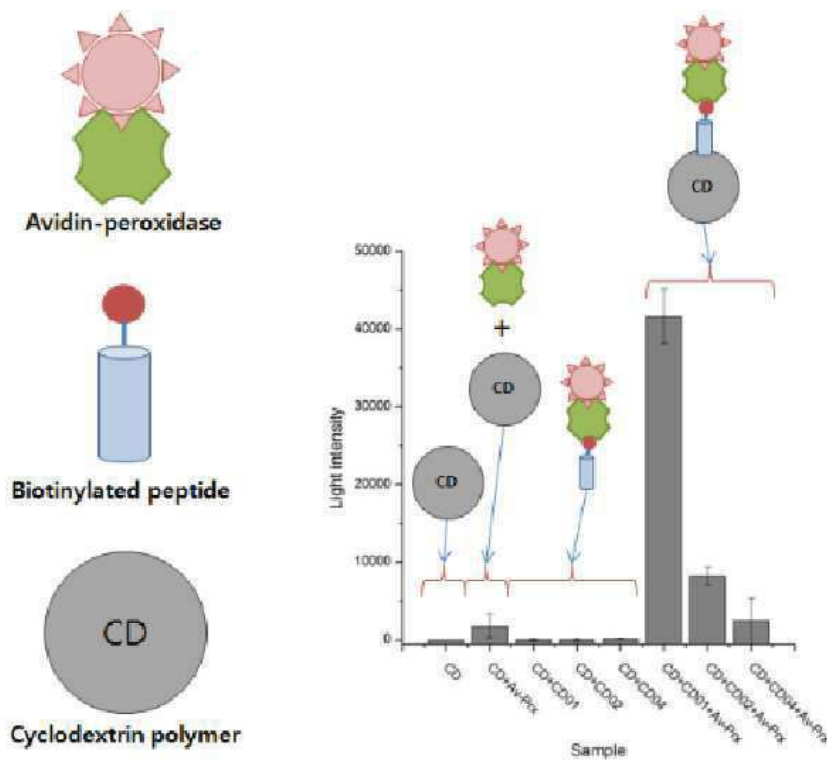
도면7



도면8



도면9



서열목록

<110> KANGNUNG-WONJU NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY ACADEMY COOPERATION GROUP

<120> Cyclodextrin-binding peptides, their preparation method and their

use

<130> 20000

<160> 4

<170> KopatentIn 1.71

<210> 1

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> derived from phage-peptide library

<400> 1

Leu Pro Val Arg Pro Trp Thr

1 5

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> derived from phage-peptide library

<400> 2

Leu Pro Leu Thr Pro Leu Pro

1 5

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> derived from phage-peptide library

<400> 3

Leu Pro Pro Gln Thr Leu Ile

1 5

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> derived from phage-peptide library

<400> 4

Asn Gln Asp Val Pro Leu Phe

1

5