



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0042000
(43) 공개일자 2020년04월22일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A23L 33/17</i> (2016.01) <i>A23L 33/18</i> (2016.01)
 <i>A61K 38/05</i> (2006.01) <i>A61K 38/06</i> (2006.01)
 <i>A61K 8/64</i> (2006.01) <i>A61P 1/16</i> (2006.01)
 <i>A61P 29/00</i> (2006.01) <i>A61Q 19/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A23L 33/17</i> (2016.08)
 <i>A23L 33/18</i> (2016.08)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7009399
 (22) 출원일자(국제) 2019년05월08일
 심사청구일자 2020년03월31일
 (85) 번역문제출일자 2020년03월31일
 (86) 국제출원번호 PCT/KR2019/005519
 (87) 국제공개번호 WO 2019/216650
 국제공개일자 2019년11월14일
 (30) 우선권주장
 1020180052554 2018년05월08일 대한민국(KR)
 1020180052553 2018년05월08일 대한민국(KR)</p> | <p>(71) 출원인
 경상대학교산학협력단
 경상남도 진주시 진주대로 501 (가좌동)</p> <p>(72) 발명자
 최영준
 경상남도 통영시 미수해안로 36, 103동 805호(미수동, 현대아파트)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인리채</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **간보호, 숙취해소, 항산화 및 항염증 효능을 갖는 펩티드**

(57) 요약

본 발명은 간보호, 숙취해소, 항산화 및 항염증 효능을 갖는 펩티드를 포함하는 조성물 또는 건강기능식품에 관한 것으로서, 간세포의 자멸사 및 염증성 사이토카인의 발현을 억제할 수 있다. 이에, 건강기능식품이나 약학적 조성물에 포함되어 우수한 간보호 및 간질환 치료 효능을 나타낼 수 있으며, 숙취해소용 조성물 또는 숙취해소용 건강기능식품으로도 이용되어 우수한 숙취해소 효과를 발휘할 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 38/05 (2013.01)

A61K 38/06 (2013.01)

A61K 8/64 (2013.01)

A61P 1/16 (2018.01)

A61P 29/00 (2018.01)

A61Q 19/00 (2013.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/30 (2013.01)

A23V 2200/324 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드를 포함하는 간보호용 약학적 조성물.

청구항 2

서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드를 포함하는 간보호용 건강기능식품.

청구항 3

서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드를 포함하는 항산화용 약학적 조성물.

청구항 4

서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드를 포함하는 항산화용 화장료 조성물.

청구항 5

서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드를 포함하는 항산화용 건강기능식품.

청구항 6

서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드를 포함하는 항염증용 약학적 조성물.

청구항 7

서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드를 포함하는 항염증용 화장료 조성물.

청구항 8

서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드를 포함하는 항염증용 건강기능식품.

청구항 9

서열번호 1의 서열로 이루어진 펩티드를 포함하는 숙취해소용 조성물.

청구항 10

서열번호 1의 서열로 이루어진 펩티드를 포함하는 숙취해소용 건강기능식품.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 간보호, 숙취해소, 항산화 및 항염증 효능을 갖는 펩티드를 포함하는 조성물 및 건강기능식품에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 고혈압의 병리생리학은 레닌-안지오텐신 시스템, 산화적 스트레스와 염증 사이의 상호작용을 포함하고 있어서, 식품 단백질 유래의 안지오텐신 I 전환효소(Angiotensin I converting enzyme; ACE) 저해능을 가진 펩티드는 다중 기능을 가질 수 있다. ACE는 안지오텐신-I의 안지오텐신-II로의 전환을 촉매하고, 혈관확장제 브라디키닌(vasodilator bradykinin)을 불활성화시켜 혈압을 상승시킨다. 활성산소종(Reactive oxygen species)은 지방을 과산화시켜 생체 내 염증을 촉진시키기 때문에, 항산화제는 병변의 형성을 억제할 수 있다. 이에 미루어, 혈압 조절은 단순히 ACE 저해에 기인하기 보다는, ACE 저해 펩티드의 항산화 및 염증 억제 효과 등의 복합적 작용과 밀접한 상관이 있음을 추정할 수 있다. 염증 역시 고혈압의 원인으로서, 인터루킨과 TNF- α 와 같은 염증성 사이토카인은 eNOS(Endothelial nitric oxide synthase) 저하조절과 내피 세포 손상을 통해 내피- 의존성 혈관확장

을 낮추어, 혈관확장제 유리, 혈소판 응집과 염증 세포 유리의 증가를 초래한다. 더구나 염증 중 iNOS(Inducible nitric oxide synthase)의 상승 조절은 아질산의 유리의 증가는 고혈압과 밀접한 상관을 가진다. 이는 혈압조절 기능을 가진 단백질 가수분해 펩티드가 동시에 항산화 기능과 항염증 기능을 가질 것으로 기대할 수 있음을 제시한다.

- [0003] 또한, 각종 간질환은 적절한 치료가 실시되지 않으면 계속적으로 진행되어 간섬유화, 간암에까지 이를 수 있다. 현재 시판되고 있는 간보호제로 UDCA(ursodeoxycholic acid) 및 실리마린(silymarin) 등이 있으나, 이들의 간 세포 손상 보호 효과 또한 불충분한 실정인바, 탁월한 효과를 가진 간 보호제 개발에 대한 수요가 높다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0004] 본 발명의 목적은 특정 아미노산 서열을 갖는 펩티드를 포함하는 항산화, 항염증, 간보호 및 숙취해소용 약학적 조성물, 화장품 조성물 및 건강기능식품을 제공함에 있다.

과제의 해결 수단

- [0005] 1. 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드를 포함하는 간보호용, 항산화용 또는 항염증용 약학적 조성물.
- [0006] 2. 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드를 포함하는 간보호용, 항산화용 또는 항염증용 건강기능식품.
- [0007] 3. 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드를 포함하는 항산화용 또는 항염증용 화장품 조성물.
- [0008] 4. 서열번호 1의 서열로 이루어진 펩티드를 포함하는 숙취해소용 조성물.
- [0009] 5. 서열번호 1의 서열로 이루어진 펩티드를 포함하는 숙취해소용 건강기능식품.

발명의 효과

- [0010] 본 발명은 간세포자멸사 억제효능 및 염증성 사이토카인 발현량 억제효능 등에 우수성을 나타내어, 간세포를 보호하고 간질환을 치료 또는 예방하고, 숙취를 해소하는 데에 유용하게 사용될 수 있다.
- [0011] 본 발명은 강력한 항산화 효과와 항염증 효과를 가지고 있어, 자유라디칼 소거능에 의한 활성산소종과 활성질소종의 제거 및 NO 생성 억제와 관련있는 여러 질환의 치료에 적용이 가능하다.

도면의 간단한 설명

- [0012] 도 1은 LPS/D-GalN 유도 급성간부전 생쥐 모델 제작 프로토콜을 나타낸 도 이다.
- 도 2는 서열번호 1의 서열로 이루어진 펩티드 처리시 간세포 자멸사 억제효과를 나타낸 도 이다.
- 도 3은 서열번호 1의 서열로 이루어진 펩티드 처리시 손상된 간조직 내 염증성 사이토카인 발현량 감소효과를 나타낸 도 이다.
- 도 4는 서열번호 1의 서열로 이루어진 펩티드 처리시 간조직에서 AMPK 및 MAPK의 활성을 억제하는 효과를 나타낸 도 이다.
- 도 5 내지 8은 서열번호 1의 서열로 이루어진 펩티드의 라디칼 소거 효과, NO 생성 억제 효과 및 염증성 사이토카인 발현 억제효과를 나타낸 도 이다.
- 도 9 내지 23은 서열번호 2 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드의 라디칼 소거 효과, NO 생성 억제 효과를 나타낸 도 이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0013] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0014] 이하, 본 발명의 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드(1: YA, 2: VKW, 3: YAW, 4: TAW,

5: KYW, 6: AFW)는 '본 발명의 펩티드'로 통칭하여 약칭될 수 있고, 당업계 통상의 기술자의 입장에서, 명세서의 전체적 기재를 참조하여 어떠한 펩티드를 특징하는 것인지 충분히 확인할 수 있음은 자명하다.

- [0015] 본 발명의 서열번호 2 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드는 C-말단에 트립토판(W)이 추가적으로 개질(또는 수식)된 것일 수 있고, 특히, 서열번호 3의 서열로 이루어진 펩티드의 경우, 서열번호 1의 서열로 이루어진 펩티드의 C-말단에 트립토판(W)이 추가적으로 개질(또는 수식)된 것일 수 있는데, 이러한 경우, 후술할 실시예에서 확인할 수 있듯, 서열번호 1의 서열로 이루어진 펩티드가 갖는 항산화 및 항염증 효능을 증대시키는 주된 원인이 될 수 있다.
- [0016] 본 발명의 펩티드는 화학적으로 합성할 수 있다. 화학적으로 합성하여 제조하는 경우, 당 분야에 널리 공지된 화학적 합성(Creighton, Proteins; Structures and Molecular Principles, W. H. Freeman and Co., NY, 1983)에 의해 제조될 수 있다. 대표적인 방법으로서 액체 또는 고체상 합성, 단편 응축, F-MOC 또는 T-BOC 화학법이 있으나, 이에 제한되지 않는다. (Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins, Williams et al., Eds., CRC Press, Boca Raton Florida, 1997; A Practical Approach, Atherton & Sheppard, Eds., IRL Press, Oxford, England, 1989).
- [0017] 또한, 본 발명의 펩티드는 유전공학적 방법에 의해 제조될 수 있으나, 하기의 방법에 제한되지 않는다. 우선, 통상적인 방법에 따라 상기 펩티드를 코딩하는 DNA 서열을 제작한다. DNA 서열은 적절한 프라이머를 사용하여 PCR 증폭함으로써 제작할 수 있다. 다른 방법으로 당업계에 공지된 표준 방법에 의해, 예컨대, 자동 DNA 합성기(예를 들면, Biosearch 또는 Applied biosystems사에서 판매하는 것)를 사용하여 DNA 서열을 합성할 수도 있다. 제작된 DNA 서열은 이 DNA 서열에 작동 가능하게 연결되어 그 DNA 서열의 발현을 조절하는 하나 또는 그 이상의 발현 조절 서열(예: 프로모터, 인핸서 등)을 포함하는 벡터에 삽입시키고, 이로부터 형성된 재조합 발현 벡터로 숙주세포를 형질전환시킨다. 생성된 형질전환체를 상기 DNA 서열이 발현되도록 하기에 적절한 배지 및 조건 하에서 배양하여, 배양물로부터 상기 DNA 서열에 의해 코딩된 실질적으로 순수한 펩티드를 회수한다. 상기 회수는 당업계에 공지된 방법(예컨대, 크로마토그래피)을 이용하여 수행할 수 있다. 상기에서 '실질적으로 순수한 펩티드'라 함은 본 발명에 따른 펩티드가 숙주로부터 유래된 어떠한 다른 단백질도 실질적으로 포함하지 않는 것을 의미한다. 본 발명의 펩티드 합성을 위한 유전공학적 방법은 다음의 문헌을 참고할 수 있다: Maniatis et al., Molecular Cloning: A laboratory Manual, Cold Spring Harbor laboratory, 1982; Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, ColdSpring Harbor Press, N.Y., Second(1998) and Third(2000) Edition; Gene Expression Technology, Method in Enzymology, Genetics and Molecular Biology, Method in Enzymology, Guthrie & Fink (eds.), Academic Press, San Diego, Calif, 1991; 및 Hitzeman et al., J.Biol. Chem., 255:12073-12080, 1990.
- [0018] 본 발명의 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드는 간보호, 항산화 및 항염증 효능이 매우 우수하다. 예를 들면 간세포의 자멸사 및 염증성 사이토카인의 발현을 억제할 수 있다. 이에, 건강기능식품이나 약학적 조성물에 포함되어 우수한 간보호 및 간질환 치료 효능을 나타낼 수 있는데, 이는 본 발명 펩티드의 라디칼 소거능 증대 및 NO 발생 억제능에 기반한 항산화 또는 항염증 효능에 의해 획득되는 효능일 수 있다.
- [0019] 구체적으로, 항산화 효능을 갖는 본 발명의 펩티드는 간 내 자유라디칼(free radical; FR)을 소거하고, 산화/항산화 균형을 유지하여 간의 산화스트레스(oxidative stress)를 제거함에 따라, 간보호 효능을 가질 수 있고, 각종 간질환 등의 예방, 치료 또는 개선 효능을 가질 수 있다(Antioxidants in liver health, 2015, Doi: 10.4292/wjgpt.v6.i3.59).
- [0020] 구체적으로, 항염증 효능을 갖는 본 발명의 펩티드는 IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6와 같은 염증성 사이토카인의 발현을 억제하고, 간의 질병생리학적 측면에서 매우 중요한 원인물질인 NO를 제거함으로써, 간 내 염증반응을 감소시켜 간보호 효능을 가질 수 있고, 각종 간질환 등의 예방, 치료 또는 개선 효능을 가질 수 있다(Role of inflammatory response in liver diseases: Therapeutic strategies, 2018, Doi: 10.4254/wjh.v10.i1.1; NITRIC OXIDE IN LIVER DISEASES, 2015, doi: 10.1016/j.tips.2015.05.001)
- [0021] 이에, 본 발명의 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드는 약학적 조성물, 건강기능식품에 포함되어 우수한 간보호 및 간질환 치료 효능을 나타낼 수 있다.
- [0022] 특히, 본 발명의 서열번호 1의 서열로 이루어진 펩티드는 숙취해소용 조성물, 건강기능식품에 포함되어 우수한 숙취해소 효능을 나타낼 수 있다.
- [0023] 또한, 본 발명의 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드는 약학적 조성물, 화장품 조성물,

또는 건강기능식품에 포함되어 우수한 항산화 및 항염증 효능을 나타낼 수 있다.

- [0024] 본 발명은 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드를 포함하는 간보호용, 항산화용 또는 항염증용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0025] 상기 펩티드를 포함하는 약학적 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0026] 본 발명의 펩티드를 함유하는 조성물에 함유될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 텍스트로즈, 수크로스, 텍스트린, 말토덱스트린, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제되나, 이에 제한되지 않는다.
- [0027] 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며 이에 제한되지는 않으나, 이러한 고형제제는 상기 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다.
- [0028] 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수용성제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수용성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0029] 본 발명의 간보호용 약학적 조성물은 간질환 치료의 약학적 용도로 사용될 수 있고, 상기 간질환이란 자가면역성 간질환, 약물유인성 간질환, 알코올성 간질환, 비알콜성 간질환, 감염성 간질환, 선천성대사성 간질환, 급성간염, 만성간염, 간경변증, 간경화, 지방간 및 간암으로 이루어진 군 중에서 선택된 어느 하나일 수 있다.
- [0030] 본 발명의 항산화용 약학적 조성물은 항산화제로 작용함으로써 파킨슨병, 뇌성마비 및 당뇨병신경병증과 같은 중추신경계통; 당뇨병말초신경병증과 외부신경손상과 같은 말초신경계통; 뇌졸중, 국소빈혈 재관류 손상 및 간혈성괴행과 같은 심혈관계통; 그리고 저산소 긴장조건하에서의 면역계 이상질환의 예방과 치료를 위한 약제학 분야 등에 응용될 수 있으나, 산화성 스트레스의 해소 또는 이로써 야기된 독성 해소에 관련한 분야라면 특별히 제한되지 않는다.
- [0031] 또한, 본 발명의 항산화용 약학적 조성물의 항산화 활성은 활성산소종(일중항산소(singlet oxygen), 초과산화이온(superoxide anion), 수산화자유기, 과산화수소(hydrogen peroxide) 등)이 일으키는 질병의 병리적 증상의 개선, 치료 및 그러한 병리적 증상의 발병 억제/지연을 포함한다. 활성산소종이 일으키는 질병으로서는 동맥경화, 중풍, 심근 경색, 기미, 주근깨, 잔주름, 암, 백혈병, 교원병(collagen disease)(膠原病, 피부, 관절, 혈관 등 신체의 결합조직에 이상이 생기는 모든 질병), 남성의 생식 기능 저하, 뇌졸중, 심근경색, 당뇨병성 혈관장애, 고지혈증, 급성염증, 류마티스 질환, 알콜성 간염 등을 들 수 있으나, 반드시 이에 제한되지 않는다 (Harrison et al, Am J Cardiol, 2003. 2; 91(3A): 7A-11A; Behrend et al, Biochem Soc Trans, 2003. 12; 31: 1441-1444; Agarwal et al, Fertil Steril, 2003. 4; 79(4): 829-843; (Orr, W. C. and Sohal, R.S., Science, 1994, 263, 1128-1130; Sohal, R. S. et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 15671-15674).
- [0032] 한편, 본 발명의 항산화용 약학적 조성물은 자체적으로 항산화 활성을 가지고 있거나 항산화제의 활성을 보조하는 것으로 잘 알려져 있는 성분(예를 들면 폴리페놀, 안토시아닌, 안토시아노시드, 무기염 및 식이섬유 등)을 추가로 함유시킬 수 있으며, 이로써 보다 바람직한 약학적 효과를 얻을 수 있다.
- [0033] 본 발명의 항염증용 약학적 조성물은 항염증제로서 작용함으로써, 아토피 피부염을 포함하는 피부염증질환, 급성 및 만성 간질환, 신경교종세포 등 신경세포 염증질환, 척추염, 요도염, 방광염, 신염, 신우신염, 혈관염, 비염, 인후염, 편도염, 급성통증 또는 염증성 장질환 등의 예방 및 치료에 응용될 수 있으나, 염증성 질환에 해당하는 것이라면 특별히 제한되지 않는다.

- [0034] 본 발명은 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드를 포함하는 간보호용, 항산화용 또는 항염증용 건강기능식품을 제공한다.
- [0035] 본 발명의 건강기능식품은 간보호, 항산화 및 항염증을 목적으로, 정제, 캡셀, 분말, 과립, 액상, 환 등의 형태로 제조 및 가공할 수 있다.
- [0036] 본 발명의 건강기능식품이라 함은, 건강기능식품에 관한 법률 제6727호에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 말하며, 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻는 목적으로 섭취하는 것을 의미한다.
- [0037] 본 발명의 건강기능식품은 통상의 식품 첨가물을 포함할 수 있으며, 식품 첨가물로서의 적합 여부는 다른 규정이 없는 한, 식품의약품안전청에 승인된 식품 첨가물 공전의 총칙 및 일반시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 관정한다.
- [0038] 상기 식품 첨가물 공전에 수제된 품목으로는 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산칼슘, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성물; 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고량색소, 구아검 등의 천연첨가물; L-글루타민산나트륨 제제, 면류첨가알칼리제, 보존료제제, 타르색소제제 등의 혼합제제류 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0039] 예를 들어, 정제 형태의 건강기능식품은 상기 펩티드를 부형제, 결합제, 붕해제 및 다른 첨가제와 혼합한 혼합물을 통상의 방법으로 과립화한 다음, 활택제 등을 넣어 압축성형하거나, 상기 혼합물을 직접 압축 성형할 수 있다. 또한 상기 정제 형태의 건강기능식품은 필요에 따라 교미제 등을 함유할 수도 있다.
- [0040] 캡셀 형태의 건강기능식품 중 경질 캡셀제는 통상의 경질 캡셀에 상기 펩티드를 부형제 등의 첨가제와 혼합한 혼합물을 충전하여 제조할 수 있으며, 연질 캡셀제는 상기 펩티드를 부형제 등의 첨가제와 혼합한 혼합물을 젤라틴과 같은 캡셀기체에 충전하여 제조할 수 있다. 상기 연질 캡셀제는 필요에 따라 글리세린 또는 소르비톨 등의 가소제, 착색제, 보존제 등을 함유할 수 있다.
- [0041] 환 형태의 건강기능식품은 상기 펩티드와 부형제, 결합제, 붕해제 등을 혼합한 혼합물을 기준에 공지된 방법으로 성형하여 조제할 수 있으며, 필요에 따라 백당이나 다른 제피제로 제피할 수 있으며, 또는 전분, 탈크와 같은 물질로 표면을 코팅할 수도 있다.
- [0042] 과립 형태의 건강기능식품은 상기 펩티드와 부형제, 결합제, 붕해제 등을 혼합한 혼합물을 기준에 공지된 방법으로 입상으로 제조할 수 있으며, 필요에 따라 착향제, 교미제 등을 함유할 수 있다.
- [0043] 상기 건강기능식품은 음료류, 육류, 초코렛, 식품류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 사탕류, 아이스크림류, 알코올 음료류, 비타민 복합제 및 건강보조식품류 등일 수 있다.
- [0044] 본 발명은 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드를 포함하는 항산화용 또는 항염증용 화장료 조성물을 제공한다.
- [0045] 본 발명의 화장료 조성물은 상기 펩티드 뿐만 아니라, 화장료 조성물에 통상적으로 이용되는 성분들을 포함할 수 있으며, 예컨대 항산화제, 안정화제, 용해화제, 비타민, 안료 및 향료와 같은 통상적인 보조제, 그리고 담체를 포함할 수 있다.
- [0046] 본 발명의 화장료 조성물을 첨가할 수 있는 제품으로는, 예를 들어, 수렴화장수, 유연화장수, 영양화장수, 각종 크림, 에센스, 팩, 파운데이션 등과 같은 화장품류와 클렌징, 세안제, 비누, 트리트먼트, 미용액 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0047] 본 발명의 화장료 조성물의 구체적인 제형으로는 스킨로션, 스킨 소프너, 스킨토너, 아스트린젠트, 로션, 밀크로션, 모이스처 로션, 영양로션, 맛사지크림, 영양크림, 모이스처 크림, 핸드크림, 에센스, 영양에센스, 팩, 비누, 샴푸, 클렌징폼, 클렌징로션, 클렌징크림, 바디로션, 바디클렌저, 유액, 립스틱, 메이컵 베이스, 파운데이션, 프레스파우더, 루스파우더, 아이섀도 등의 제형을 포함한다.
- [0048] 본 발명의 화장료 조성물은 상기 펩티드를 나노리포좀 내부에 함유시켜 안정화하여 제형화할 수도 있다. 상기 펩티드를 나노리포좀 내부에 함유시키면, 펩티드의 성분이 안정화되어 제형화시 침전형성, 변형 등의 문제점을 해결할 수 있으며, 성분의 용해도 및 경피흡수율을 높일 수 있어 상기 펩티드로부터 기대되는 효능을 최대로 발현시킬 수 있다.
- [0049] 본 발명은 서열번호 1의 서열로 이루어진 펩티드를 포함하는 숙취해소용 조성물을 제공한다.

- [0050] 본 발명의 숙취해소용 조성물은 서열번호 1의 서열로 이루어진 펩티드 이외에, 숙취해소 효과의 상승·보강을 위하여 또는 간 손상 개선 효과, 체지방 감소, 혈중 콜레스테롤 개선 활성, 혈중 중성지방 개선 활성 등 유사 활성의 부가를 통한 복용이나 섭취의 편리성을 위하여, 당업계에서 이미 안전성이 검증되고 해당 활성이 확인된 임의의 화합물이나 천연 추출물을 추가로 포함할 수 있다.
- [0051] 이러한 화합물 또는 추출물에는 각국 약전(한국에서는 "대한민국약전"), 각국 건강기능식품공전(한국에서는 식약처 고시인 "건강기능식품 기준 및 규격"임), 등의 공정서에 실려 있는 화합물 또는 추출물, 의약품의 제조·판매를 규율하는 각국의 법률(한국에서는 "약사법"임)에 따라 품목 허가를 받은 화합물 또는 추출물, 건강기능식품의 제조·판매를 규율하는 각국 법률(한국에서는 "건강기능식품에관한법률"임)에 따라 개별적으로 기능성을 인정받은 화합물 또는 추출물 등이 포함될 수 있다. 예컨대 한국 건강기능식품공전 또는 한국 "건강기능식품에 관한법률"에 따른 개별 인정 원료로서, 알코올성 간 손상 보호 활성을 가진 유산균 발효 다시마 추출물 등이나, 간 건강 기능성을 가진 도라지 추출물, 밀크씨슬 추출물, 발효 울금, 복분자 추출물 등이나, 체지방 감소 기능성을 가진 가르시니아 캄보지아 껍질 추출물, 공액 리놀렌산(유리지방산), 공액리놀렌산(트리글리세라이드), 녹차 추출물, 키토산, 그린마떼 추출물, 그린커피빈 추출물, 갯잎 추출물, 대두 배아 추출물 등의 복합물, 돌외잎 주정 추출 분말, 락토펜(우유 정제 단백질), 레몬 밤 추출물 혼합 분말, 마테 열수 추출물 또는 미역 등의 복합 추출물(잔티젠) 등이나, 혈중 콜레스테롤 개선 기능성을 가진 녹차 추출물 또는 스피루리나, 대나무 잎 추출물, 보리 베타글루칸 추출물, 보이차 추출물, 식물 스타놀에스테르, 감태주정추출물, 아마인, 알로에 복합 추출물 또는 알로에 추출물 등이나, 혈중 중성지방 개선 기능성을 가진 DHA 농축 유지, 난소화성 말토덱스트린, 대나무 잎 추출물, 식물성 유지 디글리세라이드, 정제 오징어유, 글로빈 가수분해물 또는 정어리 정제어유, 혈행 개선 기능성을 가진 은행잎 추출물, 나토균 배양 분말, 나토 배양물, 메론 추출물 또는 카카오 분말 또는 홍삼 추출물 등이 그러한 화합물 또는 추출물에 해당할 수 있다.
- [0052] 이러한 화합물 또는 추출물은 본 발명의 조성물에 그 유효성분과 함께 하나 이상 포함될 수 있다.
- [0053] 본 발명의 숙취해소용 조성물은 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 상기 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 갈슘 포스페이트, 갈슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 본 발명의 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0054] 본 발명은 서열번호 1의 서열로 이루어진 펩티드를 포함하는 숙취해소용 건강기능식품을 제공한다.
- [0055] 상기 서열번호 1의 서열로 이루어진 펩티드 및 건강기능식품에 관련된 구체적인 설명은 상술한 바와 같다.
- [0056] 이하, 본 발명을 구체적으로 설명하기 위해 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다.
- [0057] **실시예 1. 펩티드 합성**
- [0058] 실험에 사용한 펩티드(서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드)들은 표준 Fmoc 고상합성법에 따라 A&Pep 사(청주, 한국)에서 합성하였다. 펩티드의 질량은 질량분석기(API 3200 QTRAP, AB SCIEX, Framingham, MA, USA)로 측정하였다. 펩티드의 순도는 UV- 검출기를 장착한 Agilent 1200 HPLC(Agilent Technologies, Waldbronn, Germany)와 질량분석기(LC/MS2010, Shimadzu Co., Kyoto, Japan)로 분석한 질량스펙트럼에서의 펩티드 질량 특이성을 통해 확인할 수 있었다.
- [0059] **실시예 2. 세포배양과 세포독성의 측정**

[0060] 세포독성은 Chang 세포와 HepG2 세포 생존능(viability) 시험으로 평가하였다. 각 세포주를 10% 소 태아 혈청 (fetal bovine serum)을 포함한 MEM 배지에서 배양하였다. 웰(Well)당 1×10^4 의 세포를 포함하는 96 웰 플레이트 (well plate)를 5%의 CO₂를 포함하는 기류 하에서 24시간 항온배양(37℃) 하였다. 항온 후 합성 펩티드를 최종 농도 50 µg/mL까지 첨가하고 같은 조건에서 24 시간 더 항온배양(37℃) 하였다. 세포 성장은 CellTiter 96 Aqueous One solution Cell Proliferation Assay kit (Progma, Madison, WI, USA)로 시험하여 microplate reader (Perkin Elmer 1420, VICTOR X Multilabel Plat readers, Waltham, MA, USA)로 490 nm에서 흡광도를 통해 측정하였다. 세포 생존율은 합성 펩티드를 처리하지 않은 그룹의 흡광도에 대한 처리 그룹의 흡광도의 백 분율로서 표시하였다.

[0061] 측정 결과, 서열번호 1의 서열로 이루어진 펩티드(YA)와 서열번호 2의 서열로 이루어진 펩티드(YAW)는 50 μ g/mL까지 세포독성이 관측되지 않은 반면, 양성대조군으로 사용한 약물로서 실리빈은 50 μ g/mL의 농도에서 71.6 $\pm$ 11.5%의 세포 생존율을 보였다.

卣 1

세포주/펩티드	농도, $\mu\text{g/mL}$			
	5	10	20	50
Chang cell실리빈(양성대조군)	120.7 $\pm$ 11.2	130.5 $\pm$ 12.3	101.6 $\pm$ 16.1	71.6 $\pm$ 11.5
Chang cellYA(Tyr-Ala)	103.8 $\pm$ 10.796.5 $\pm$ 4104.8 $\pm$ 8.3	112.2 $\pm$ 12.810.6 $\pm$ 17104.3 $\pm$	121.9 $\pm$ 18.510.2 $\pm$ 1597.4 $\pm$ 1	117.9 $\pm$ 2.699.3 $\pm$ 13.0
VKW(Val-Lys-Trp)Y	107.4 $\pm$ 11.510	9.3105.3 $\pm$ 8.49	1.8110.9 $\pm$ 4.28	
AW(Tyr-Ala_Trp)TA	9.7 $\pm$ 11.6	1.7 $\pm$ 14.2	2.2 $\pm$ 14.0	
W(Thr-Ala-Trp)KYW(Lys-Tyr-Trp)				
HepG2 cellYA(Tyr-Ala)	94.9 $\pm$ 13.896.5 $\pm$ 4112.6 $\pm$ 9.91	99.6 $\pm$ 10.9100.6 $\pm$ 17134.7 $\pm$ 10	109.9 $\pm$ 16.610.2 $\pm$ 15112.9 $\pm$	99.5 $\pm$ 10.312.3 $\pm$ 4.4
VKW(Val-Lys-Trp)Y	07.4 $\pm$ 11.592.4	.2105.3 $\pm$ 9.410	10.6110.9 $\pm$ 4.2	
AW(Tyr-Ala_Trp)TA	$\pm$ 6.6104.5 $\pm$ 7.8	0.9 $\pm$ 13.8101.2	114.3 $\pm$ 9.6102.	
W(Thr-Ala-Trp)KYW(Lys-Tyr-Trp)AFW(Ala-Phe-Trp)		$\pm$ 8.4	3 $\pm$ 5.7	

[0062]

[0063] 실시예 3. LPS/D-GaIN에 의해 유도된 급성간부전 동물 모델제작

[0064] 급성간부전 생쥐모델은 LPS(리포폴리사카라이드(Lipopolysaccharide), 1 μ g/kg)와 D-GalN(D-갈락토사민(D-galactosamine), 400 mg/kg)을 0.9% 생리식염수에 용해하여 100 μ L씩 복강투여 하여 제작하였다. 서열번호 1의 서열로 이루어진 펩티드(YA) 및 양성 대조물질인 실리마린(silymarin)은 수술 전 10일 동안 오전 9:00~10:00에 100 μ L씩 경구투여하였다. 수술 당일 LPS/D-GalN 투여하고, 6시간 후 에테르로 마취시킨 후 심장에서 혈액을 채취하고 간을 적출하였다. 실험군은 대조군(saline), LPS/D-GalN, LPS/D-GalN+ YA 및 LPS/D-GalN+실리마린 투여군으로 나누어 진행하였다(도 1).

[0065] 실시예 4. 간효소 정량에 따른 간보호능 평가

[0066] 간의 실질세포 손상 시 세포질에 존재하는 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase; ALT)와 아스파르테이트 아미노전이효소(aspartate aminotransferase; AST)는 혈중으로 유리되어 그 농도가 증가하므로, 이 두 효소의 농도변화를 측정하는 것은 간 손상의 정도 및 숙취해소의 정도를 알 수 있는 중요한 지표가 된다. 실험 동물의 혈청에서 간독성 지표인 ALT와 AST를 정량적으로 측정하기 위해 국제연방임상화학(The International Federation of Clinical Chemistry, IFCC) 표준방법을 이용하며 피리독살 포스페이트(pyridoxal phosphate)를

첨가하지 않은 조건에서 효소비색법으로 분석하였다.

표 2

ALT(U/L)	AST(U/L)
19±1.6	57±12.7
598±52	784±16
51±2.4	253±15
35±5.9	230±18.6
32.2±6.6	105±24.3

[0067]

[0068]

상기 표 2에서 나타내는 것과 같이, 정상군에 비해 LPS/D-GaIN 처리군은 ALT농도가 30배 증가하고 AST는 13배 증가하였으며, YA 10, 50 mg/kg 및 실리마린 25 mg/kg을 투여한 군은 LPS/D-GaIN 간 손상군에 비해 유의적으로 감소하여 정상군의 농도 수준으로 회복하였다.

[0069]

실시예 5. 조직학적 분석 및 세포자멸사 분석을 통한 간보호능 평가

[0070]

LPS와 D-GaIN에 의한 급성 간 손상 모델은 전형적인 간세포 괴사 및 세포자멸사를 형성하고 여러 장기의 기능 장애를 유발하는 것으로 알려져 있다. 간 손상 모델에서 나타내는 간 조직의 형태학적 변화에 있어서 본 발명 펩티드(YA)의 영향을 확인하기 위해 H&E 염색방법을 이용하였다. LPS/D-GaIN 간 손상군의 간 조직은 정상군에 비해 간세포의 모양변화가 관찰되었고, 세포질의 위축과 같은 전형적인 세포자멸사의 특징이 관찰되었으며, YA 10, 50 mg/kg 병합 투여군에서는 LPS/D-GaIN 간 손상군에 비해 간세포의 형태학적 변화가 감소하였다(도 2A). 세포자멸사만을 보이는 세포를 정확하게 분석하기 위해 세포자멸사를 확인한 결과, 정상군의 간조직에서는 세포자멸사가 거의 관찰되지 않았고, LPS/D-GaIN 간 손상군에서는 자멸사한 세포의 수가 현저히 증가하였지만 YA 10, 50 mg/kg 병합투여군에서는 LPS/D-GaIN 간 손상군에 비해 간세포의 자멸사가 유의하게 감소하였다(도 2B).

[0071]

실시예 6. 염증성 사이토카인 함량 측정을 통한 간보호능 평가

[0072]

LPS/D-GaIN 간 손상군에서 본 발명 펩티드의 간보호 효과를 확인하기 위하여 염증성 사이토카인의 발현변화를 확인하였다. 역전사 중합효소 연쇄반응 방법을 이용하여 LPS/D-GaIN 처리에 의해 유도된 염증성 사이토카인 TNF- α , IL-6 및 IL-1 β mRNA의 발현 변화를 측정하였는데, 상기 펩티드(YA) 10, 50 mg/kg의 병합처리는 염증성 사이토카인의 발현량을 감소시켰다(도 3).

[0073]

실시예 7. 본 발명 펩티드의 간보호 기전 연구

[0074]

LPS/D-GaIN이 6시간 처리된 간 손상군 및 실험군의 간조직을 채취하여 기전연구를 위하여 웨스턴 블롯 분석을 실시하였다. LPS/D-GaIN 처리군의 간조직에서는 AMPK, JNK, ERK, p-38이 활성화되었으며, 본 발명 펩티드(YA) 10, 50 mg/kg 처리군에서는 그 활성이 유의적으로 감소하였다(도 4).

[0075]

실시예 8. 항산화 활성 측정

[0076]

DPPH(1,1'-diphenyl-2-picrylhydrazyl) 라디칼 소거 활성은 96 웰 마이크로플레이트(well microplate)에 시료 50 μ L 와 0.4 mM DPPH 150 μ L 를 혼합하고 암실에서 30분간 반응 시킨후 517 nm에서 마이크로플레이트 리더기(microplate reader)로 흡광도를 측정함으로써 확인하였다.

[0077]

[수학식 1]

[0078]

DPPH 라디칼 소거 활성(%) = $(\text{ABS}_{\text{blank}} - \text{ABS}_{\text{sample}}) / \text{ABS}_{\text{blank}} \times 100$

[0079]

(식 중, $\text{ABS}_{\text{blank}}$ 는 시료가 없는 경우의 흡광도 이고, $\text{ABS}_{\text{sample}}$ 는 시료가 있는 경우의 흡광도임).

[0080]

이어, ABTS(2,2-Azino-bis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) 라디칼 소거 활성을 측정하였다. 7mM ABTS 와 2.45mM 포타슘 페르설페이트(potassium persulfate)를 1:1 (v/v) 의 비율로 섞어 16시간 동안 암소에 방치하여 ABTS 라디칼을 형성시킨 후, PBS (50mM, pH 7.4) buffer 로 희석하여 734 nm에서 흡광도 값이 0.70 ± 0.02 이 되도록 하였다. 96 웰 마이크로플레이트에 희석된 용액 190 μ L와 시료 10 μ L 를 혼합하여 6분 뒤 734

nm에서 마이크로플레이트로 흡광도를 측정하였다.

[수학식 2]

ABTS 라디칼 소거 활성(%) = $(\text{ABS}_{\text{blank}} - \text{ABS}_{\text{sample}}) / \text{ABS}_{\text{blank}} \times 100$

(식 중, $\text{ABS}_{\text{blank}}$ 는 시료가 없는 경우의 흡광도 이고, $\text{ABS}_{\text{sample}}$ 는 시료가 있는 경우의 흡광도임).

상기 측정 결과, 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드의 우수한 DPPH 라디칼 소거능(도 6, 9 내지 13), ABTS 라디칼 소거능(도 5, 14 내지 18)을 확인하였다.

실시예 9. 항염증 활성 측정

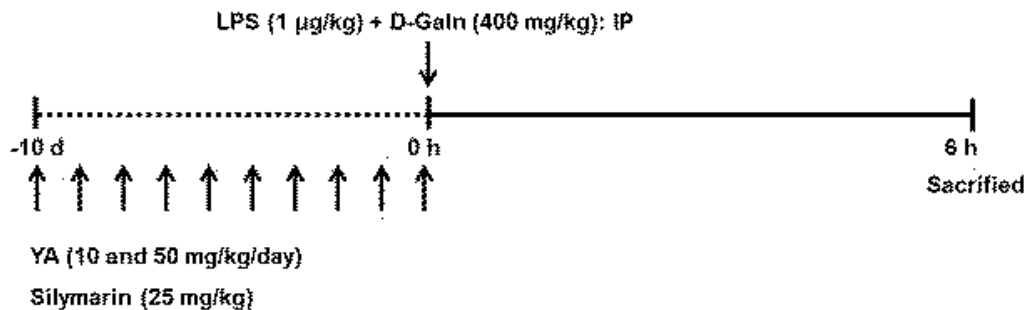
RAW 264.7 세포 (5×10^5 cells/mL) 를 24 웰 배양 플레이트(well culture plate)에 500 μL 의 DMEM 배지에서 24 시간 배양한 다음, 시료를 처리하고 LPS 1 $\mu\text{g/mL}$ 를 각각 주입한 다음 상기 대식세포주 RAW 264.7을 24 시간 배양하였다. 배양한 대식세포주의 상층액 100 μL 와 Griess reagent(Promega Co. WI, USA)를 등량으로 혼합한 후 10분간 실온에서 방치하고, 마이크로플레이트 리더기를 이용하여 520 nm 에서 흡광도를 측정하였다. 소듐 나이트라이드(Sodium nitride)의 농도별 표준곡선을 이용하여 배양액의 NO 농도를 계산하였다. LPS만 처리한 군의 NO함량을 100%로 기준하여 약물 처리군의 상대적인 NO 함량을 계산하였다.

상기 측정 결과, 서열번호 2 내지 6 중 어느 하나의 서열로 이루어진 펩티드 처리시 모두 농도-의존적으로 NO 생성을 억제시키는 항염증 활성을 나타내었다. (도 7, 19 내지 23)

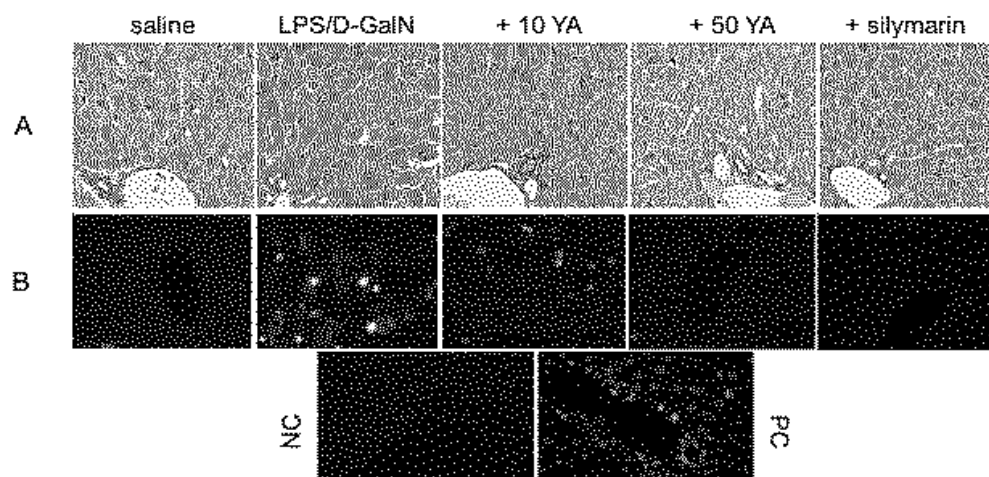
더불어, LPS 처리군에 대한 염증성 사이토카인 IL-1 α , IL-1 β , IL-6 및 TNF- α 의 발현이 서열번호 1의 서열로 이루어진 펩티드(YA) 50 $\mu\text{g/mL}$ 의 병합처리에 의해 감소되었음을 또한 확인할 수 있었다(도 8).

도면

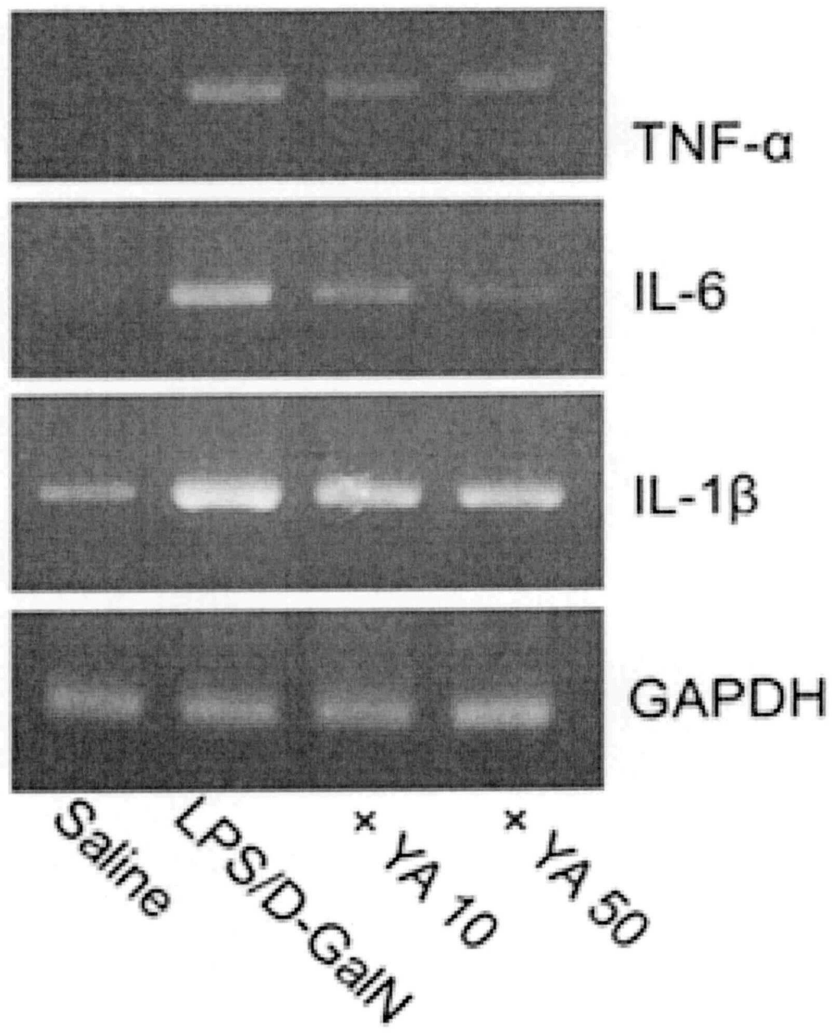
도면1



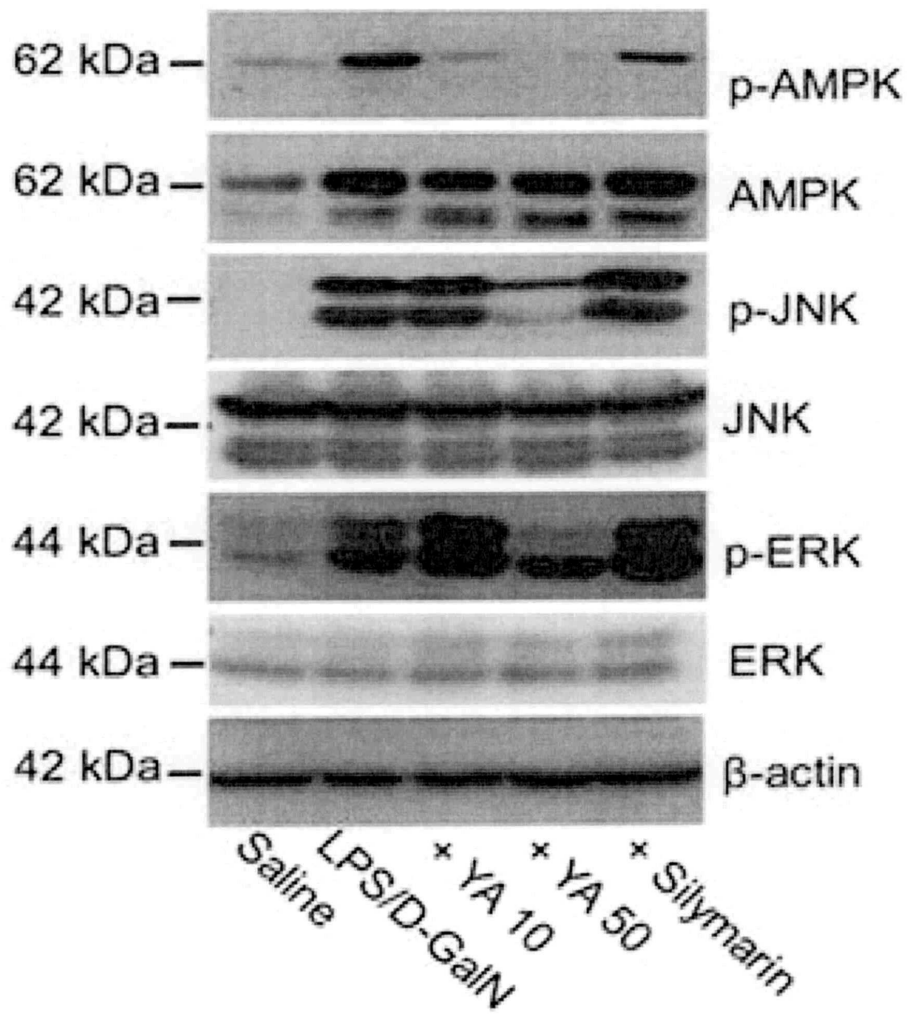
도면2



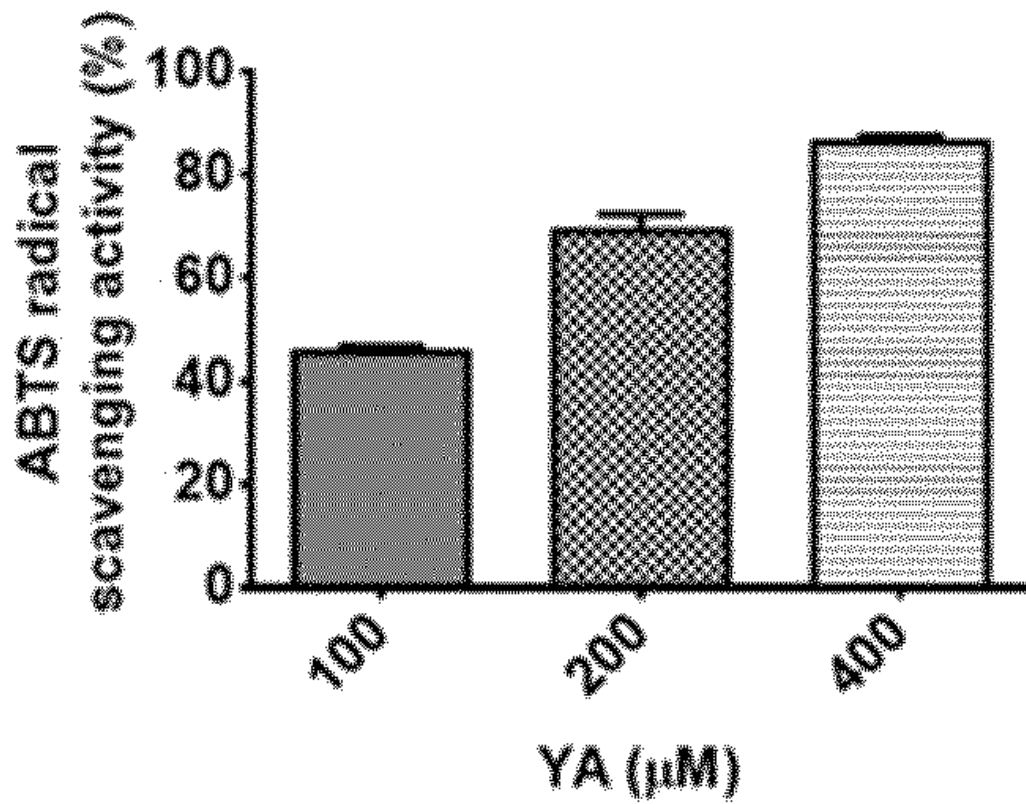
도면3



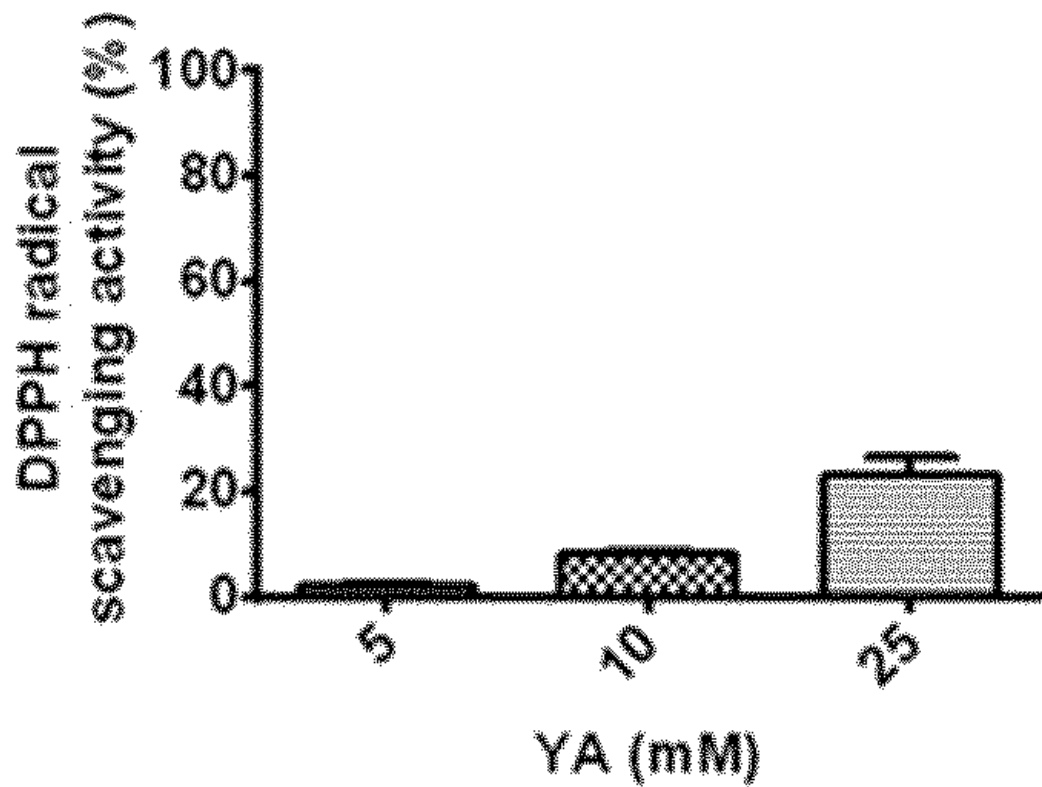
도면4



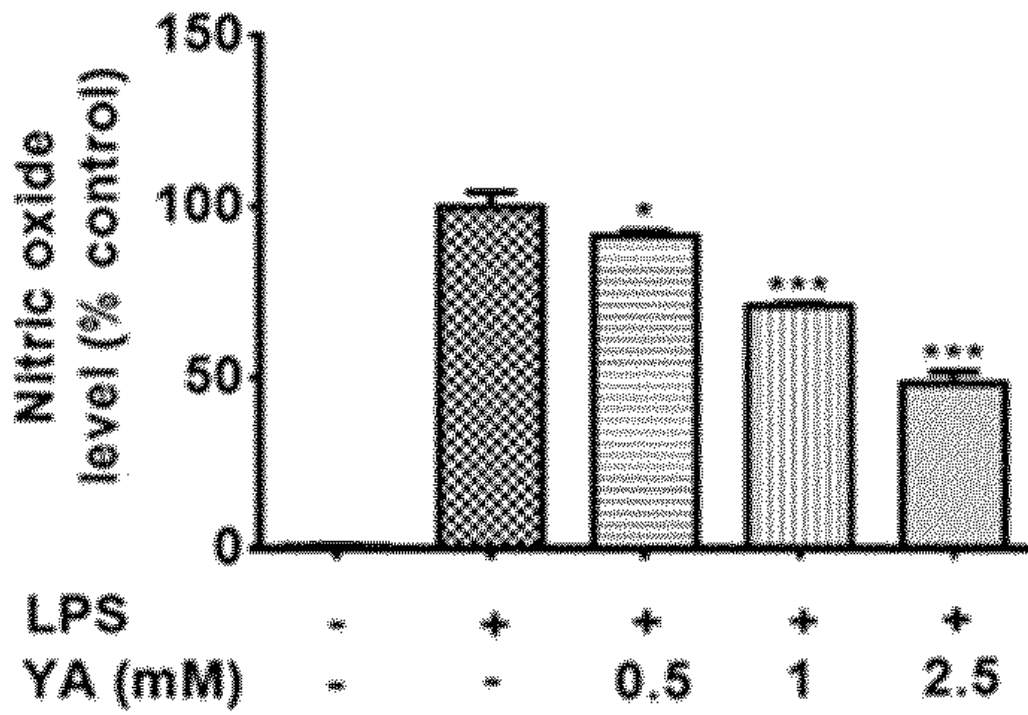
도면5



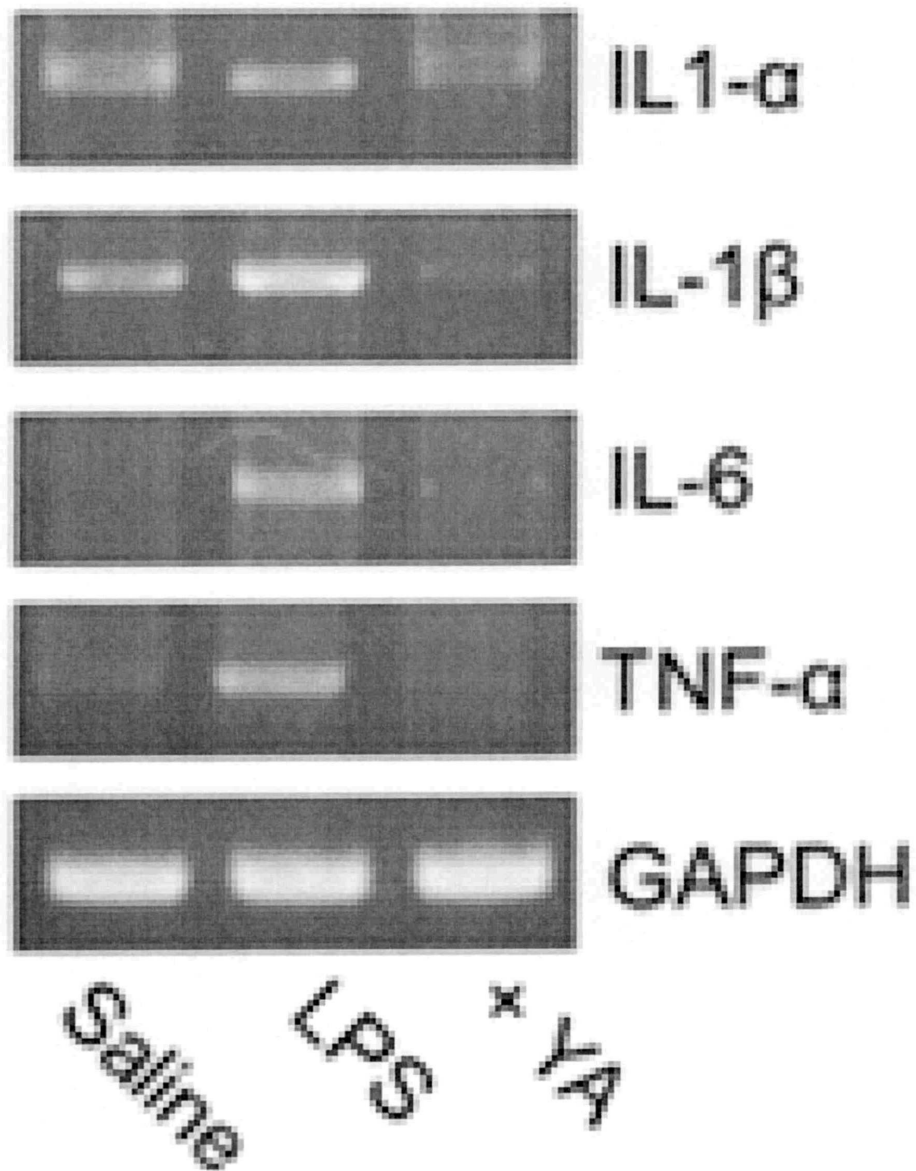
도면6



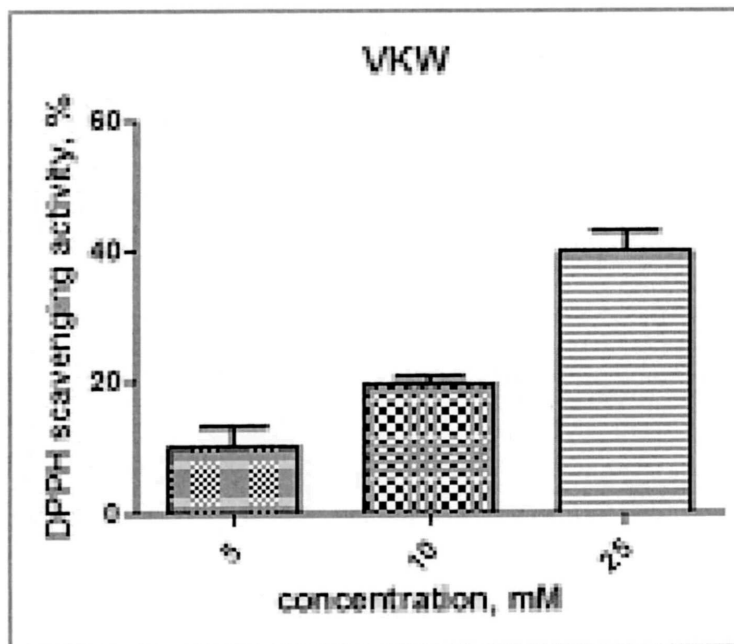
도면7



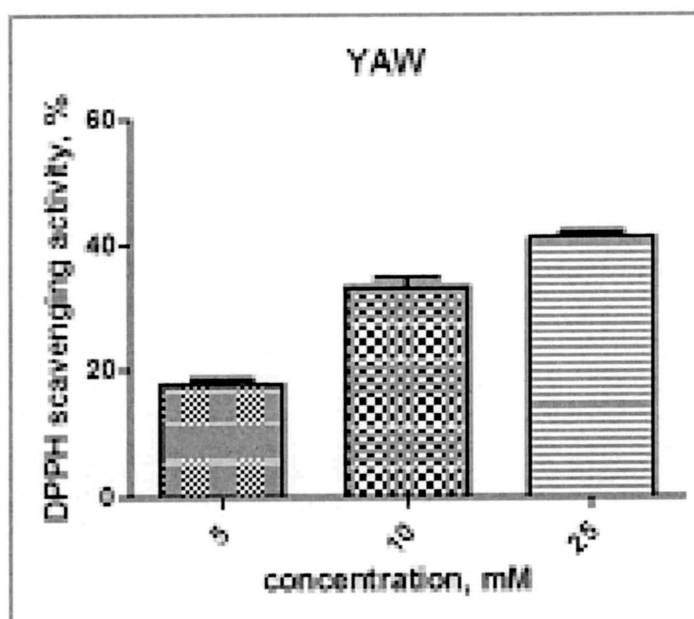
도면8



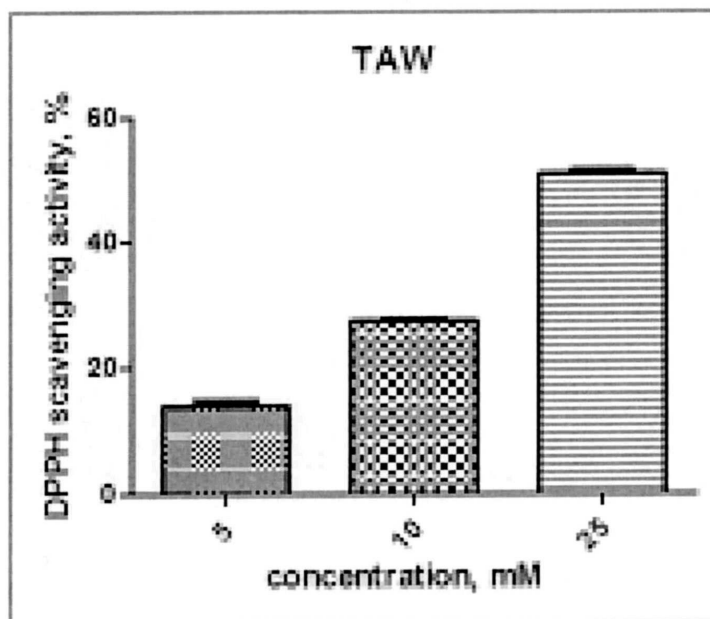
도면9



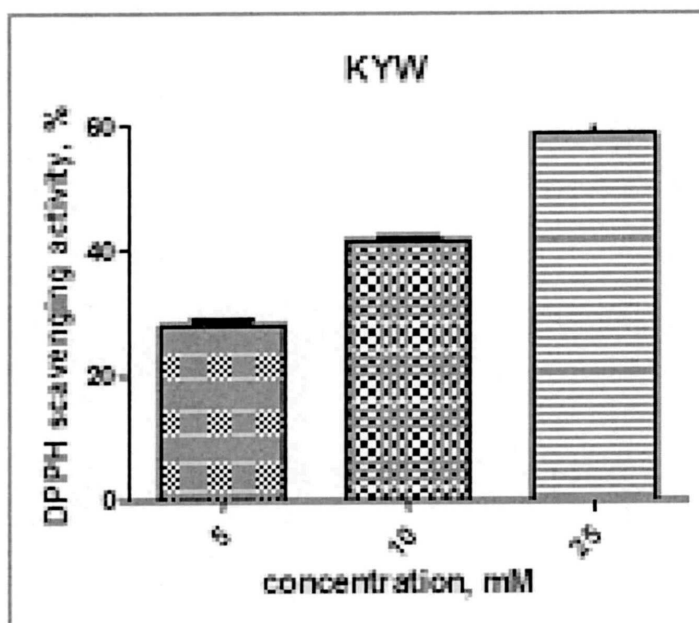
도면10



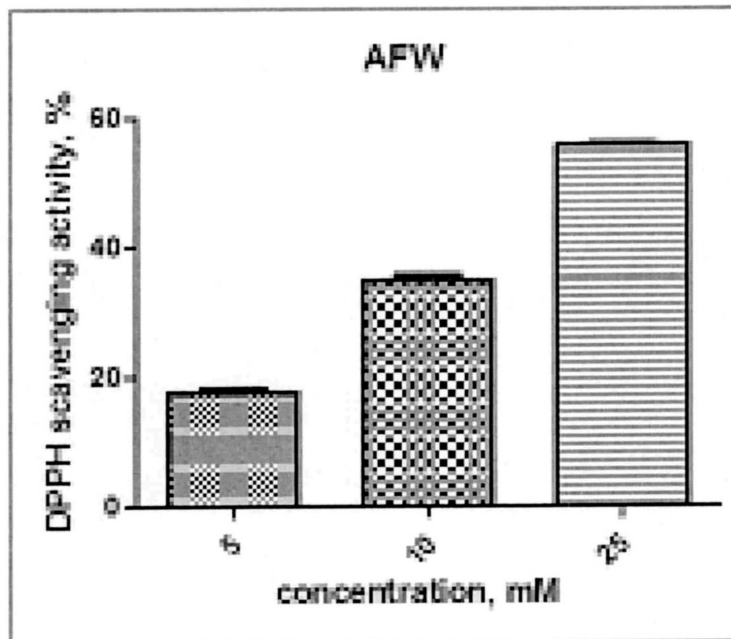
도면11



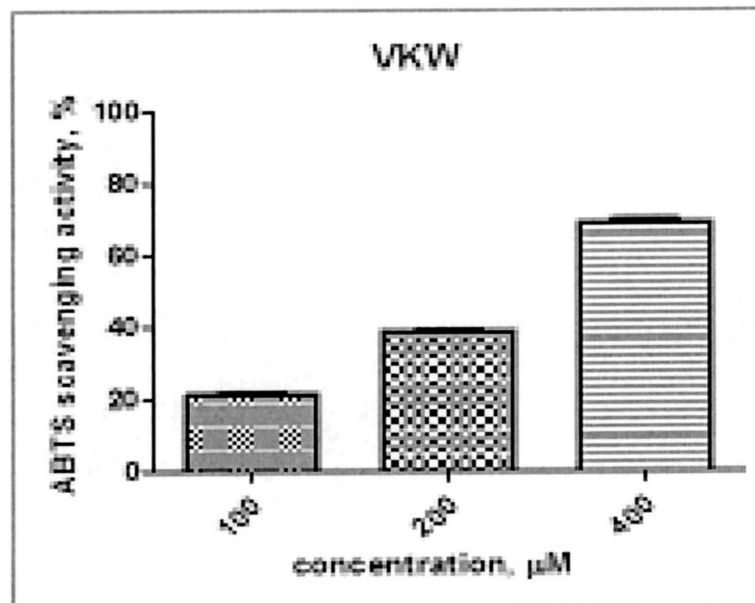
도면12



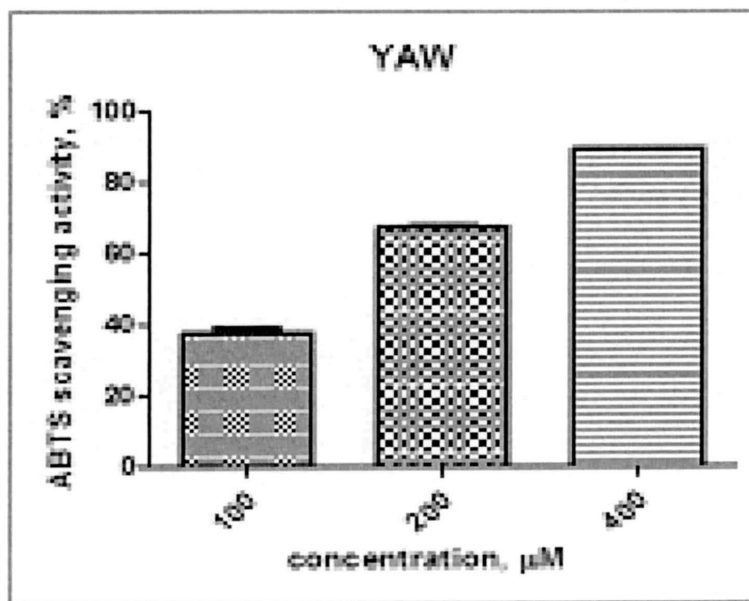
도면13



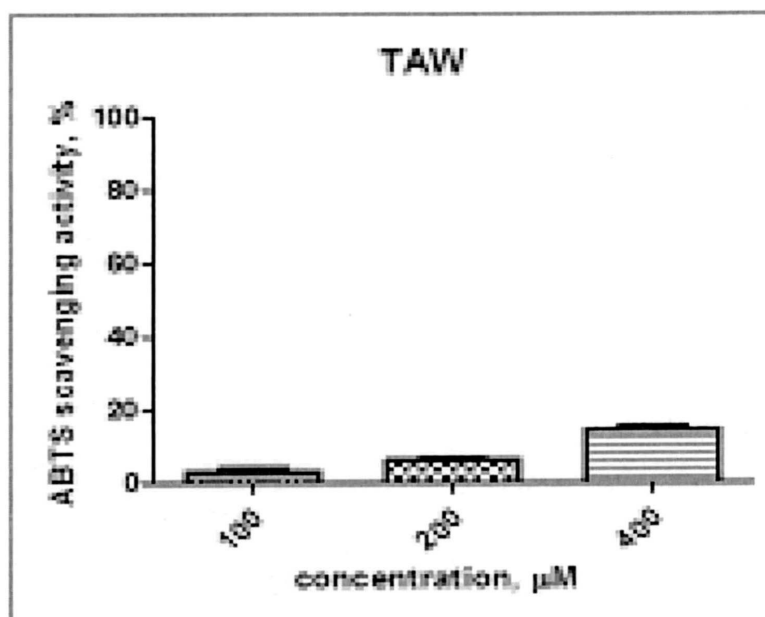
도면14



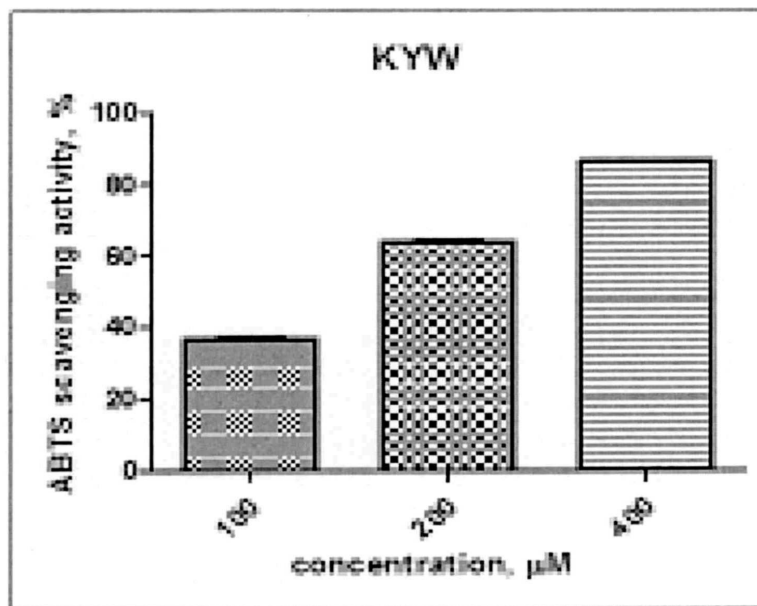
도면15



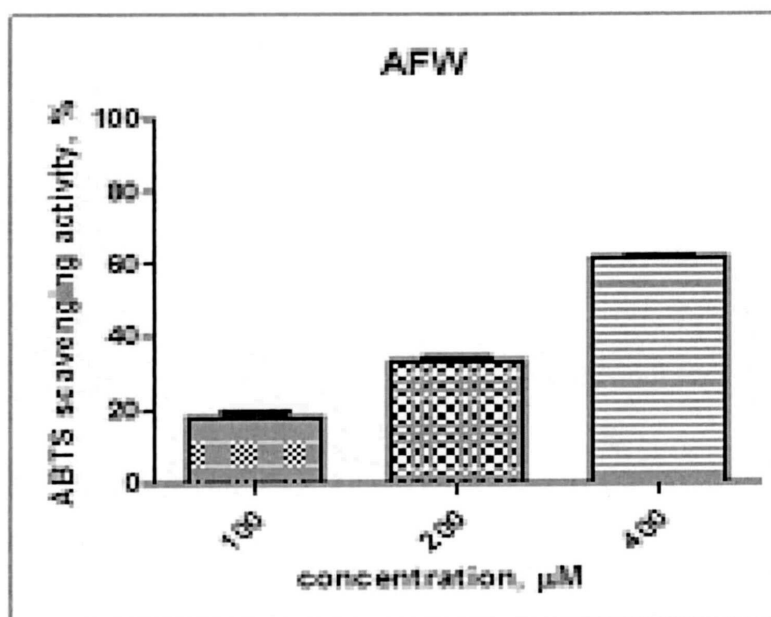
도면16



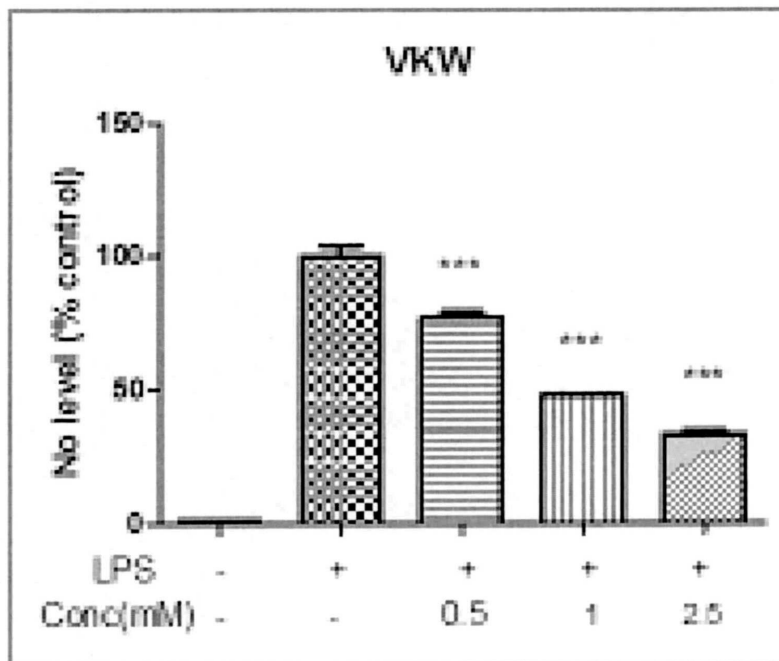
도면17



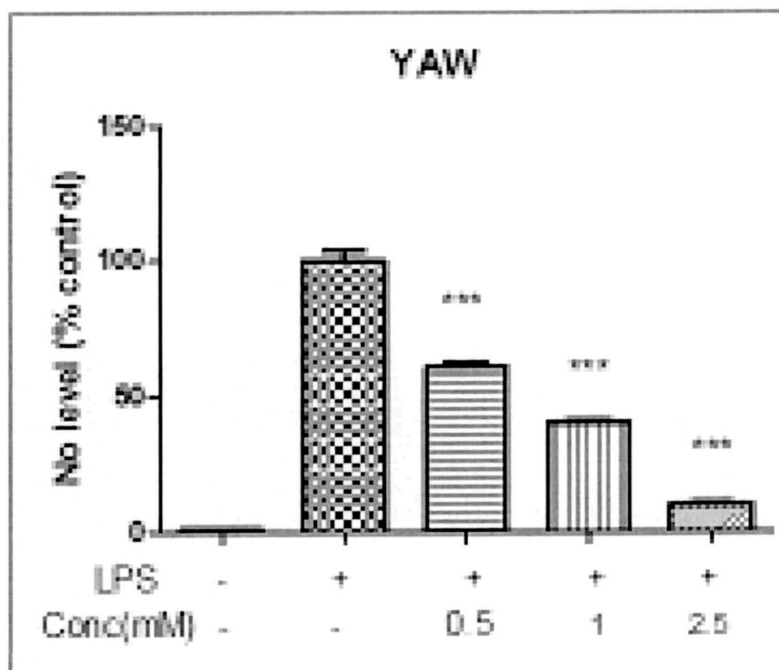
도면18



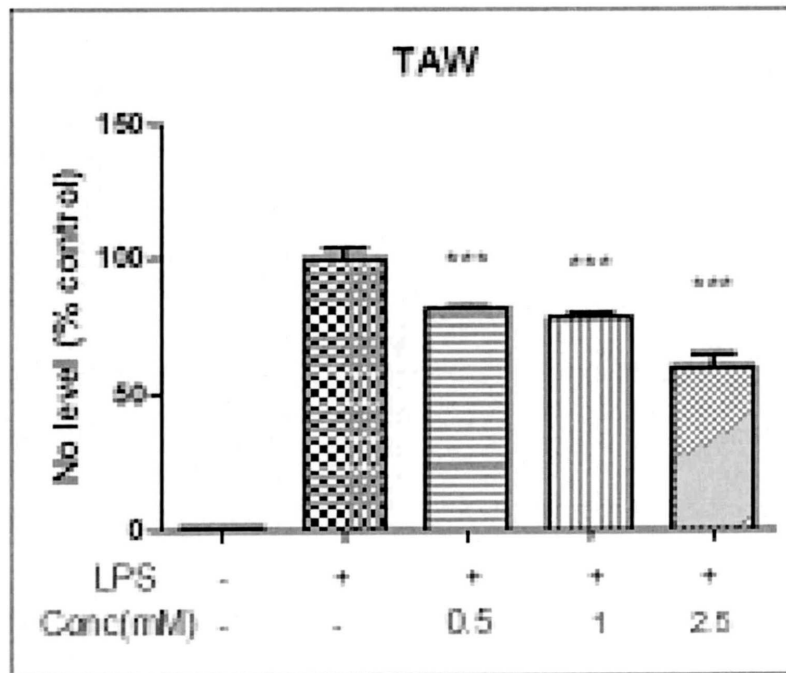
도면19



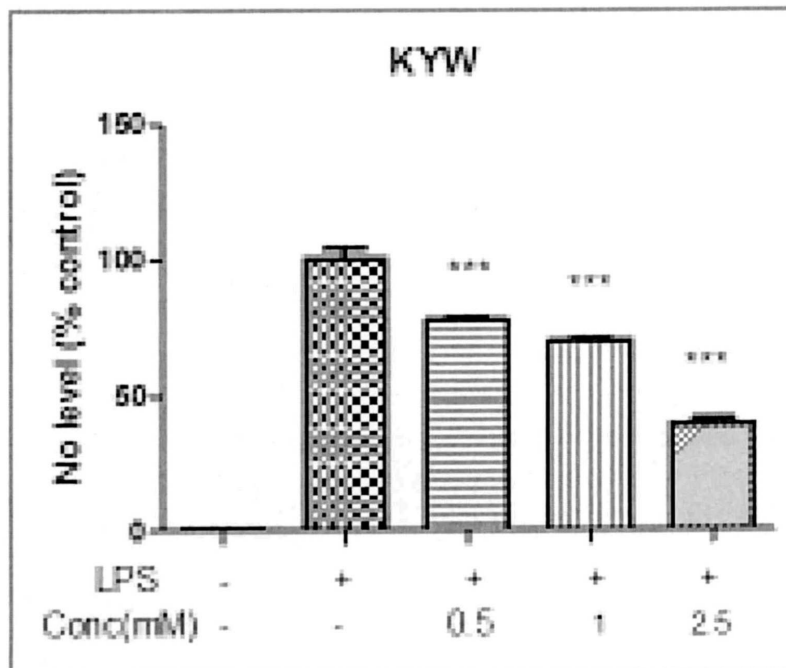
도면20



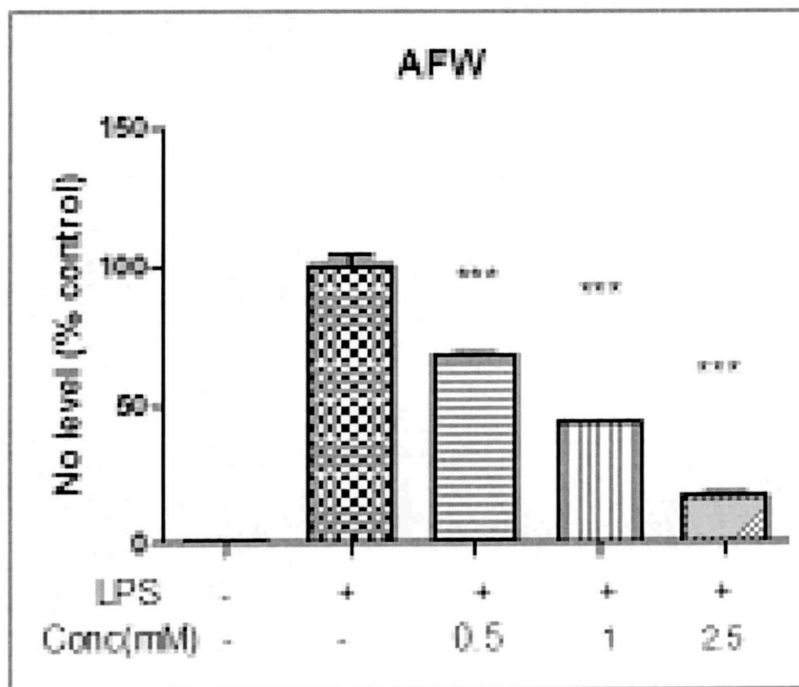
도면21



도면22



도면23



서열 목록

<110> GYEONGSANG NATIONAL UNIVERSITY OFFICE OF ACADEMY AND INDUSTRY COLLABORATION

<120> Peptides for liver protection, hangover relief, antioxidant and anti-inflammation

<130> 190P04006PCT

<150> KR 10-2018-0052553

<151> 2018-05-08

<150> KR 10-2018-0052554

<151> 2018-05-08

<160> 6

<170> KoPatent In 3.0

<210> 1

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> peptide sequence 1

<400> 1

Tyr Ala

1

<210> 2

<211
 > 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> peptide sequence 2
 <400> 2
 Val Lys Trp
 1
 <210> 3
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> peptide sequence 3
 <400> 3
 Tyr Ala Trp
 1
 <210> 4
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> peptide sequence 4
 <400> 4
 Thr Ala Trp
 1
 <210> 5
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> peptide sequence 5

 <400> 5
 Lys Tyr Trp
 1
 <210> 6
 <211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> peptide sequence 6

<400> 6

Ala Phe Trp

1