

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0095636 (43) 공개일자 2012년08월29일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07K 1/04</i> (2006.01) <i>C07K 1/107</i> (2006.01) <i>C07K 17/08</i> (2006.01) <i>C12M 1/14</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2011-0015074 (22) 출원일자 2011년02월21일 심사청구일자 2011년02월21일		(71) 출원인 연세대학교 산학협력단 서울특별시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 (신촌동) (72) 발명자 변재철 서울특별시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 제 2공학관 312호 (신촌동) (74) 대리인 이채형, 김승욱

전체 청구항 수 : 총 24 항

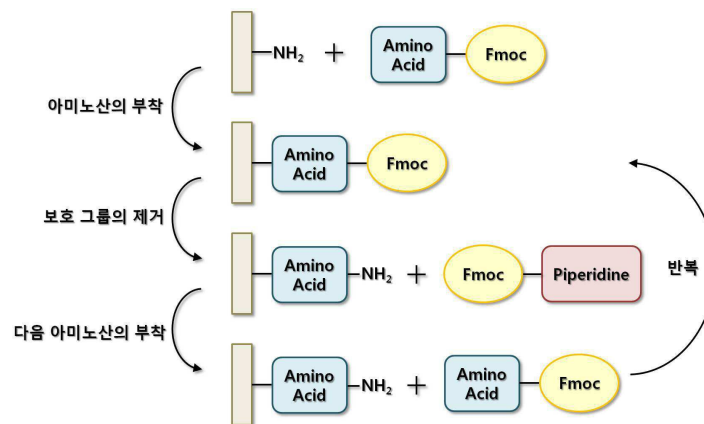
(54) 발명의 명칭 **고체상 합성법을 이용한 펩티드 합성용 고체상 기질 구조체, 상기 고체상 기질 구조체의 제조 방법**

(57) 요약

본 발명은 종래의 고체상 기질에 우수한 내식성과 투명성을 가진 파릴렌 박막을 추가함으로써 종래의 유기용매 환경에 취약한 고체상 기질이 갖는 문제점을 해결한 발명이다.

파릴렌 박막은 투명하고, 방수, 내화학적, 내식성을 갖추고 있는 것으로 알려져 있으며, 펩티드 합성에 요구되는 유기용매 조건에서도 안정한 특성을 가지고 있다. 또한, 파릴렌 박막은 펩티드 합성과정을 광학적인 방법을 이용하여 모니터링하기 위해서 본 발명에서 요구되는 350-700 nm파장에서의 투명성을 요구하는 광학특성을 만족한다. 본 발명에 따른 고체상 기질 구조체는 펩티드 합성용 고체상 기질 모체 및 아민기 유도체가 형성된 파릴렌 박막을 포함하는 것을 특징으로 한다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2010-8-2087

부처명 지식경제부

연구사업명 시스템집적반도체기반기술개발사업

연구과제명 Photonic CMOS 기반의 Intelligent Bead 기술 개발

주관기관 서울대학교

연구기간 2007.09.01 ~ 2011.08.31

특허청구의 범위

청구항 1

펩티드 합성용 고체상 기질 모체 및 아민기 유도체가 형성된 파릴렌 박막을 포함하는 것을 특징으로 하는 펩티드 합성용 고체상 기질 구조체.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 고체상 기질 구조체는 고체상 기질 모체와, 상기 고체상 기질 모체에 파릴렌 N 박막이 증착되고, 상기 파릴렌 N 박막 위에 파릴렌 A 박막이 증착된 구조인 것을 특징으로 하는 펩티드 합성용 고체상 기질 구조체.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 파릴렌 N 박막은 300nm 이상 1 μ m 이하의 두께를 갖는 것을 특징으로 하는 펩티드 합성용 고체상 기질 구조체.

청구항 4

청구항 2 또는 청구항 3에 있어서, 상기 파릴렌 A 박막은 30nm 이상 1 μ m 이하의 두께를 갖는 것을 특징으로 하는 펩티드 합성용 고체상 기질 구조체.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 고체상 기질 구조체는 상기 고체상 기질 모체와 상기 고체상 기질 모체에 파릴렌 A 박막이 증착된 구조인 것을 특징으로 하는 펩티드 합성용 고체상 기질 구조체.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 고체상 기질 구조체는 상기 고체상 기질 모체와 상기 고체상 기질 모체에 파릴렌 N과 파릴렌 A 박막이 혼합 증착된 구조인 것을 특징으로 하는 펩티드 합성용 고체상 기질 구조체.

청구항 7

청구항 5항 또는 6에 있어서, 상기 파릴렌 A 박막 또는 파릴렌 N과 파릴렌 A의 혼합 박막은 30nm 이상 1 μ m 이하의 두께를 갖는 것을 특징으로 하는 펩티드 합성용 고체상 기질 구조체.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 고체상 기질 모체는 유기 용매에 용해되는 성질을 갖는 것을 특징으로 하는 펩티드 합성용 고체상 기질 구조체.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 상기 고체상 기질 모체는 폴리스타이렌 또는 PMMA 재질인 것을 특징으로 하는 펩티드 합성용 고체상 기질 구조체.

청구항 10

아민기를 갖는 파릴렌 다이머 분말을 기화시키는 제 1 단계;

상기 기화된 아민기를 갖는 파릴렌 다이머를 열분해하여 아민기를 갖는 파릴렌 모노머를 형성하는 제 2 단계;

상기 아민기를 갖는 파릴렌 모노머를 중합반응시켜 파릴렌 폴리머를 형성하면서 펩티드 합성용 고체상 기질 모체에 증착하여 파릴렌 A 박막을 형성하는 제 3 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 펩티드 합성용 고체상 기질 구조체의 제조방법.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 제 1 단계는 유도 기능기를 갖지 않는 파릴렌 다이머 분말을 기화시키는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 펩티드 합성용 고체상 기질 구조체의 제조방법.

청구항 12

청구항 10에 있어서, 상기 제 1 단계는 유도 기능기를 갖지 않는 파릴렌 다이머 분말을 상기 아민기를 갖는 파릴렌 다이머 분말과 혼합한 후, 상기 혼합 분말을 기화시키는 것을 특징으로 하는 펩티드 합성용 고체상 기질 구조체의 제조방법.

청구항 13

청구항 11 또는 청구항 12에 있어서, 상기 제 2 단계는 상기 기화된 아민기를 갖는 파릴렌 다이머와 상기 기화된 유도 기능기를 갖지 않는 파릴렌 다이머를 동시에 열분해하여 파릴렌 모노머를 형성하는 것을 특징으로 하는 펩티드 합성용 고체상 기질 구조체의 제조방법.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 제 3 단계는 상기 아민기를 갖는 파릴렌 모노머와 상기 유도 기능기를 갖지 않는 파릴렌 모노머를 동시에 중합반응시켜 파릴렌 폴리머를 형성하면서 펩티드 합성용 고체상 기질 모체에 증착하는 것을 특징으로 하는 펩티드 합성용 고체상 기질 구조체의 제조방법.

청구항 15

청구항 10 내지 청구항 12 중 어느 한 항에 있어서, 상기 파릴렌 A 박막 또는 파릴렌 N과 파릴렌 A의 혼합 박막은 30nm 이상 1 μ m 이하의 두께를 갖는 것을 특징으로 하는 펩티드 합성용 고체상 기질 구조체의 제조방법.

청구항 16

유도 기능기를 갖지 않는 파릴렌 다이머 분말을 기화시키는 제 1 단계;

상기 기화된 유도 기능기를 갖지 않는 파릴렌 다이머를 열분해하여 파릴렌 모노머를 형성하는 제 2 단계;

상기 유도 기능기를 갖지 않는 파릴렌 모노머를 중합반응시켜 파릴렌 폴리머를 형성하면서 펩티드 합성용 고체상 기질 모체에 증착하여 파릴렌 N 박막을 형성하는 제 3 단계;

아민기를 갖는 파릴렌 다이머 분말을 기화시키는 제 4 단계;

상기 기화된 아민기를 갖는 파릴렌 다이머를 열분해하여 아민기를 갖는 파릴렌 모노머를 형성하는 제 5 단계; 및

상기 아민기를 갖는 파릴렌 모노머를 중합반응시켜 파릴렌 폴리머를 형성하면서 상기 파릴렌 N 박막이 증착된 고체상 기질 모체에 증착하여 파릴렌 A 박막을 형성하는 제 6 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 펩티드 합성용 고체상 기질 구조체의 제조방법.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 상기 파릴렌 N 박막은 300nm 이상 1 μ m 이하의 두께를 갖는 것을 특징으로 하는 펩티드 합성용 고체상 기질 구조체의 제조방법.

청구항 18

청구항 16 또는 청구항 17에 있어서, 상기 파릴렌 A 박막은 30nm 이상 1 μ m 이하의 두께를 갖는 것을 특징으로 하는 펩티드 합성용 고체상 기질 구조체의 제조방법.

청구항 19

유기 용매에 용해되는 성질을 갖는 고체상 기질 모체 및 상기 고체상 기질 모체에 코팅되는 파릴렌 박막을 포함하는 것을 특징으로 하는 고체상 기질 구조체.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 상기 고체상 기질 모체는 폴리스타이렌 또는 PMMA 재질인 것을 특징으로 하는 고체상 기질 구조체.

청구항 21

청구항 19 또는 20에 있어서, 상기 고체상 기질 구조체는 고체상 기질 모체와, 상기 고체상 기질 모체에 파릴렌 N 박막이 증착되고, 상기 파릴렌 N 박막 위에 파릴렌 A 박막이 증착된 구조인 것을 특징으로 하는 고체상 기질 구조체.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 상기 파릴렌 N 박막은 300nm 이상 1 μ m 이하의 두께를 갖고, 상기 파릴렌 A 박막은 30nm 이상 1 μ m 이하의 두께를 갖는 것을 특징으로 하는 고체상 기질 구조체.

청구항 23

청구항 19 또는 청구항 20에 있어서, 상기 고체상 기질 구조체는 상기 고체상 기질 모체와 상기 고체상 기질 모체에 파릴렌 A 박막이 증착된 구조, 파릴렌 N 박막이 증착된 구조 또는 파릴렌 N과 파릴렌 A 박막이 혼합 증착된 구조인 것을 특징으로 하는 고체상 기질 구조체.

청구항 24

청구항 23에 있어서, 상기 파릴렌 A 박막 또는 파릴렌 N과 파릴렌 A가 혼합 증착된 박막은 30nm 이상 1 μ m 이하의 두께를 갖는 것을 특징으로 하는 고체상 기질 구조체.

명세서

기술분야

[0001] 고체상 합성법을 이용한 펩티드 합성에 이용되는 고체상 기질 구조체, 더욱 구체적으로, 고체상 합성법을 이용한 펩티드 합성 시 요구되는 유기용매 환경에서 안정된 구조를 갖는 고체상 기질 구조체 및 상기 고체상 기질 구조체의 제조 방법, 상기 고체상 기질을 이용한 펩티드 합성 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 고체상 펩티드 합성법(SPPS; solid phase peptide synthesis)은 고체상 기질에 아미노산을 연결하여 펩티드를 만드는 합성법이다. 펩티드의 구성블록인 아미노산은 중심탄소원자에 아민기와 카르복실기, 수소원자, 기능기(R)가 각각 연결된 알파-아미노산을 가리킨다. 펩티드형성을 위한 결합은 한 아미노산의 아민기와 다른 아미노산의 카르복실기가 순차적으로 반응하여 아마이드 결합을 형성하여 이루어진다. 따라서, 원하는 아미노산 서열을 갖는 펩티드를 합성하기 위해서는 아미노산을 순차적으로 연결하는 과정이 필요하며, 고체상의 기질을 펩티드 합성장소로 이용하므로 고체상 펩티드 합성법으로 명명된다.

[0003] 고체상 합성법에서 일반적으로 고체상으로 사용되는 합성 기질은 폴리머, 무기물질, 유리 등이 이용 가능하며, 구형의 비드형태 등으로 성형하여 이용된다. 비드의 표면에는 아민기, 하이드록실기 등 화학 기능기가 노출되며, 각 화학 기능기에는 아미노산이 반응하여 결합을 형성하게 된다. 비드의 선택은 펩티드 합성 후 비드로부터 펩티드를 분리할 수 있는지, 응용방법 등에 따라 적합한 화학기능기를 선택하게 된다.

[0004] 도 1은 고체상 합성법을 이용하여 펩티드를 합성하는 일례를 도시하는 도면이다.

[0005] 일례로 펩티드의 합성을 위해 널리 사용되는 왕레진(Wang resin)의 경우, 비드 표면의 하이드록실기(-OH)가 펩티드를 구성하는 최초 아미노산의 카르복실기(-COOH)와 반응하여 에스터(-COO-)를 형성하여 결합이 이루어진다. 펩티드를 구성하는 아미노산을 모두 결합시킨 후, 펩티드를 얻기 위해서는 TFA(trifluoroacetic aci

d)로 처리하여 펩티드를 고체상에 연결하는 최초의 에스터 결합의 가수분해를 유도하여 카르복실기 말단을 갖는 합성 펩티드를 고체상으로부터 분리한다.

[0006] 펩티드 합성을 위해 사용하는 아미노산은 말단 아민기와 기능기를 보호하는 화학종으로 수식되어 있다. 기능기를 보호하는 대표적인 화학종은 Fmoc(9-fluorenylmethyl carbamate)과 Boc(di-tert-butyl dicarbonate)로 각기 다른 반응방법을 이용하여 펩티드를 합성한다. 즉, 펩티드 합성은 고체상에 결합된 아미노산의 말단 아민기와 새로 결합시키고자 하는 아미노산의 말단 카르복실기 사이에 펩티드 결합(아마이드 결합)이 이루어져야 한다. 이때 새로 결합하는 아미노산의 아민부분은 보호 기능기인 Fmoc 혹은 Boc로 보호하여 고체상에 결합 후 아미노산이 더 이상 결합되는 것을 막는다. 즉, 원하는 서열의 펩티드를 얻기 위해서는 합성중인 펩티드에 아미노산이 결합한 후에는 더 이상 다른 아미노산과 반응하지 않아야 한다. 이를 위해서 도 1과 같이 합성중인 펩티드의 말단에 노출되는 아민기와 반응하는 아미노산은 말단 카르복실기만 노출시키고, 말단 아민기는 보호 기능기인 Fmoc 혹은 Boc으로 보호된다. 이어서, 아미노산이 고체상 기질과 결합하거나, 또는 고체상 기질에 결합된 아미노산과 반응하면, 다음번 반응을 위해서 보호 기능기인 Fmoc 혹은 Boc를 분리하여 다른 아미노산과 반응을 유도하는 과정을 반복함으로써 원하는 서열의 펩티드를 얻을 수 있다.

[0007] 한편, 도 1과 같이 Fmoc-아미노산의 경우, 보호 기능기의 제거를 위해 염기용액인 피페리딘을 사용하고, 펩티드 합성이 완료된 후에는 아미노산의 기능기 부분(-R)에 결합되어 있는 나머지 보호 기능기를 제거하는데 이 경우는 강산인 TFA를 주로 이용하게 된다. 또한 아미노산의 기능기 부분은 아민기 혹은 카르복실기와 반응이 가능한 화학기능기를 포함할 수 있어 이 부분을 보호 기능기를 이용하여 이들 반응기가 반응에 참여하지 못하도록 보호하는 것이 일반적이다.

[0008] 이상의 펩티드 합성방법에서 보이듯이 펩티드 합성에 이용되는 고체상은 일련의 합성반응 조건에서 내화학성 및 화학적 안정성을 가져야 한다. 구체적으로 아미노산에 이용되는 Fmoc, Boc 등의 보호 기능기는 방향성 유기분자로 극성용매에는 용해가 어렵고, DMF, DME 등의 비극성 유기용매를 이용하여 용해가 가능하다. 그런데, 고체상 기질로 사용되는 폴리머, 무기물질, 유리 등의 재료는 DMF, DME 등의 비극성 유기용매에 의하여 용해가 되어 고체상을 유지하기가 어렵다는 단점이 있다. 또한, 펩티드 합성을 위한 고체상은 유기용매에서의 반응 과정 뿐 아니라 보호 기능기 분리를 위한 과정 및 펩티드의 최종분리과정에 사용되는 피페리딘, TFA 등의 조건에서도 화학적으로 안정한 구조를 유지되어야 하는데, 통상적인 고체상 기질로 사용되는 재료들은 이러한 강산에 취약하다는 단점을 갖는다.

[0009] 한편, 합성된 펩티드의 정량을 위해 측정하는 Fmoc은 유기용매인 DMF에 용해되어 있으므로, 일회용으로 사용 가능한 폴리스타이렌 혹은 PMMA 재질의 큐벳의 경우는 DMF에 표면이 용해되어 빛이 통과할 수 없으므로 UV-VIS 스펙트로메터에는 사용이 불가능하다. 따라서, UV-VIS 스펙트로메터에 사용하기 위해서는 폴리스타이렌 혹은 PMMA 재질의 큐벳 대신 유리 혹은 석영 큐벳을 이용하여 UV-VIS 스펙트로메터로 측정하는데 유리 혹은 석영 큐벳은 원가가 비싸 일회용으로 사용하기 곤란하다고 측정 후 세척하여 재사용해야 한다는 단점이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 따라서, 본 발명은 고체상 기질이 펩티드 합성반응을 위해 사용되는 유기용매 환경에 강한 고체상 기질을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0011] 또한, 본 발명은 상기 고체상 기질을 이용하여 펩티드를 합성하는 방법, 펩티드 합성을 모니터링 하는 방법 및 합성된 펩티드의 응용방법을 제공하는 것을 다른 목적으로 한다.

[0012] 또한, 본 발명은 일회용 폴리스타이렌 혹은 PMMA 재질의 큐벳을 이용하면서 유기 용매상에 녹아있는 Fmoc 등 화학종이 UV-VIS 영역에서 일으키는 흡광을 측정할 수 있는 구조체를 제공하는 것을 다른 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0013] 본 발명은 종래의 고체상 기질에 우수한 내식성과 투명성을 가진 파릴렌 박막을 추가함으로써 종래의 유기용매 환경에 취약한 고체상 기질이 갖는 문제점을 해결하였다. 파릴렌 박막은 투명하고, 방수, 내화학적, 내식성을 갖추고 있는 것으로 알려져 있으며, 펩티드 합성에 요구되는 유기용매 조건에서도 안정한 특성을 가지고 있다. 또한, 파릴렌 박막은 펩티드 합성과정을 광학적인 방법을 이용하여 모니터링하기 위해서 본 발명에서 요구되는 350-700 nm 파장에서의 투명성을 요구하는 광학특성을 만족한다.
- [0014] 한편, 본 발명에서 아민기와 같은 기능기가 포함되지 않은 구조의 p-xylylene이 중합된 폴리머는 파릴렌 N으로, 아민기가 장착된 구조의 p-xylylene이 중합된 폴리머는 파릴렌 A 또는 파릴렌 AM으로 명명한다.
- [0015] 따라서, 본 발명에 따른 고체상 기질 구조체는 펩티드 합성용 고체상 기질 모체 및 아민기 유도체가 형성된 파릴렌 박막을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0016] 또한, 상기 고체상 기질 구조체는 고체상 기질 모체와, 상기 고체상 기질 모체에 파릴렌 N 박막이 증착되고, 상기 파릴렌 N 박막 위에 파릴렌 A 박막이 증착된 구조인 것이 바람직하다.
- [0017] 또한, 상기 파릴렌 N 박막은 300nm 이상 1 μ m 이하의 두께를 갖는 것이 바람직하다.
- [0018] 또한, 상기 파릴렌 A 박막은 30nm 이상 100nm 이하의 두께를 갖는 것이 바람직하다.
- [0019] 또는, 상기 고체상 기질 구조체는 상기 고체상 기질 모체와 상기 고체상 기질 모체에 파릴렌 A 박막이 증착된 구조인 것이 바람직하다.
- [0020] 또는, 상기 고체상 기질 구조체는 상기 고체상 기질 모체와 상기 고체상 기질 모체에 파릴렌 N과 파릴렌 A 박막이 혼합 증착된 구조인 것이 바람직하다.
- [0021] 또한, 상기 파릴렌 A 박막 또는 파릴렌 N과 파릴렌 A의 혼합 박막은 30nm 이상 1 μ m 이하의 두께를 갖는 것이 바람직하다.
- [0022] 또한, 상기 고체상 기질 모체는 유기 용매에 용해되는 성질을 갖는 것일 수 있다.
- [0023] 또한, 상기 고체상 기질 모체는 폴리스타이렌 및 PMMA 중 하나 일 수 있다.
- [0024] 또한, 본 발명에 따른 고체상 기질 구조체의 제조 방법은:
- [0025] 아민기를 갖는 파릴렌 다이머 분말을 기화시키는 제 1 단계;
- [0026] 상기 기화된 아민기를 갖는 파릴렌 다이머를 열분해하여 아민기를 갖는 파릴렌 모노머를 형성하는 제 2 단계;
- [0027] 상기 아민기를 갖는 파릴렌 모노머를 중합반응시켜 파릴렌 폴리머를 형성하면서 펩티드 합성용 고체상 기질 모체에 증착하여 파릴렌 A 박막을 형성하는 제 3 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0028] 또한, 상기 제 1 단계는 유도 기능기를 갖지 않는 파릴렌 다이머 분말을 기화시키는 단계를 더 포함하는 것이 바람직하다.
- [0029] 또는, 상기 제 1 단계는 유도 기능기를 갖지 않는 파릴렌 다이머 분말을 상기 아민기를 갖는 파릴렌 다이머 분말과 혼합한 후, 상기 혼합 분말을 기화시킬 수 있다.
- [0030] 이 경우, 상기 제 2 단계는 상기 기화된 아민기를 갖는 파릴렌 다이머와 상기 기화된 유도 기능기를 갖지 않는 파릴렌 다이머를 동시에 열분해하여 파릴렌 모노머를 형성하는 것이 바람직하다.
- [0031] 이 경우, 상기 제 3 단계는 상기 아민기를 갖는 파릴렌 모노머와 상기 유도 기능기를 갖지 않는 파릴렌 모노머를 동시에 중합반응시켜 파릴렌 폴리머를 형성하면서 펩티드 합성용 고체상 기질 모체에 증착하는 것이 바람직하다.
- [0032] 또한, 상기 파릴렌 A 박막 또는 파릴렌 N과 파릴렌 A의 혼합 박막은 30nm 이상 1 μ m 이하의 두께를 갖는 것이 바람직하다.

- [0033] 또는, 본 발명에 따른 고체상 기질 구조체의 제조 방법은:
- [0034] 유도 기능기를 갖지 않는 파릴렌 다이머 분말을 기화시키는 제 1 단계;
- [0035] 상기 기화된 유도 기능기를 갖지 않는 파릴렌 다이머를 열분해하여 파릴렌 모노머를 형성하는 제 2 단계;
- [0036] 상기 유도 기능기를 갖지 않는 파릴렌 모노머를 중합반응시켜 파릴렌 폴리머를 형성하면서 펩티드 합성용 고체상 기질에 증착하여 파릴렌 N 박막을 형성하는 제 3 단계;
- [0037] 아민기를 갖는 파릴렌 다이머 분말을 기화시키는 제 4 단계;
- [0038] 상기 기화된 아민기를 갖는 파릴렌 다이머를 열분해하여 아민기를 갖는 파릴렌 모노머를 형성하는 제 5 단계;
- [0039] 상기 아민기를 갖는 파릴렌 모노머를 중합반응시켜 파릴렌 폴리머를 형성하면서 상기 파릴렌 N 박막이 증착된 고체상 기질 모체에 증착하여 파릴렌 A 박막을 형성하는 제 6 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0040] 또한, 상기 파릴렌 N 박막은 300nm 이상 1 μ m 이하의 두께를 갖는 것이 바람직하다.
- [0041] 또한, 파릴렌 A 박막은 30nm 이상 1 μ m 이하의 두께를 갖는 것이 바람직하다.
- [0042] 또는, 본 발명에 따른 고체상 기질 구조체는 유기 용매에 용해되는 성질을 갖는 고체상 기질 모체 및 상기 고체상 기질 모체에 코팅되는 파릴렌 박막을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0043] 또한, 상기 고체상 기질 모체는 폴리스타이렌 또는 PMMA 재질인 것이 바람직하다.
- [0044] 또한, 상기 고체상 기질 구조체는 고체상 기질 모체와, 상기 고체상 기질 모체에 파릴렌 N 박막이 증착되고, 상기 파릴렌 N 박막 위에 파릴렌 A 박막이 증착된 구조인 것이 바람직하다.
- [0045] 이 경우, 상기 파릴렌 N 박막 및 파릴렌 A 박막은 300nm 이상 1 μ m 이하의 두께를 갖는 것이 바람직하다.
- [0046] 또는, 상기 고체상 기질 구조체는 상기 고체상 기질 모체와 상기 고체상 기질 모체에 파릴렌 A 박막이 증착된 구조, 파릴렌 N 박막이 증착된 구조 또는 파릴렌 N과 파릴렌 A 박막이 혼합 증착된 구조인 것이 바람직하다.
- [0047] 이 경우, 상기 파릴렌 A 박막, 상기 파릴렌 박막 또는 파릴렌 N과 파릴렌 A가 혼합 증착된 박막은 300nm 이상 1 μ m 이하의 두께를 갖는 것이 바람직하다.

발명의 효과

- [0048] 본 발명에서는 우수한 내식성과 투명성을 가진 파릴렌 박막, 특히 펩티드 합성에 요구되는 화학기능기를 가진 파릴렌 박막을 반응에 요구되는 유기용매 환경에 취약한 기질의 고체상에 대해서도 펩티드를 합성하는 방법을 제공한다. 또한 파릴렌 코팅기질이 갖는 특성을 이용하여 효과적으로 펩티드를 합성을 모니터링하는 방법 및 복합적인 합성방법을 제공한다. 또한 합성된 펩티드를 분리하지 않은 상태로 분석검사에 응용하는 방법을 제공한다.
- [0049] 또한, 일회용 폴리스타이렌 혹은 PMMA 재질의 큐벳에 파릴렌 박막을 코팅하면 유기 용매상에 녹아있는 Fmoc 등 화학종이 UV-VIS 영역에서 일으키는 흡광을 측정할 수 있다. 또한, 파릴렌이 도포된 큐벳의 경우, 유기용매에 용해되며 UV-VIS영역에서 흡광을 일으키는 화학종의 정량을 위해서도 사용이 가능하다. 또한, 큐벳의 형태는 다르지만 같은 용도로 사용되는 96-well, 386-well 형태의 폴리스타이렌, PMMA 등 유기용매에 용해되는 재질의 마이크로 플레이트에도 동일하게 파릴렌 막을 도포하여 UV-VIS 영역에서 화학종이 일으키는 흡광도의 측정에 사용이 가능하다.

도면의 간단한 설명

- [0050] 도 1은 Fmoc를 이용한 고체상 기질에서의 펩티드 합성 과정을 보여주는 모식도이다.
- 도 2는 파릴렌 분자의 분해 및 증착 과정을 보여주는 모식도이다.

도 3은 코팅된 파릴렌 박막이 350 - 700 nm 범위의 파장에서 투명도를 보여주는 도면이다.

도 4는 코팅된 파릴렌 박막이 보체상 합성법에 사용되는 유기 용매에 대해 안정하게 존재하며, 고체상 기질을 보호할 수 있음을 보여주는 도면이다.

도 5는 코팅된 파릴렌 A 박막이 표면에 아민기(-NH₂)를 가지고 있음을 보여주는 도면이다.

도 6은 아미노산의 말단 보호 기능기인 Fmoc의 농도를 UV 흡광도를 통해 측정할 수 있음을 보여주는 도면이다.

도 7은 Fmoc의 농도와 UV 흡광도의 관계를 표준곡선으로 나타낼 수 있음을 보여주는 도면이다.

도 8은 보호 기능기로 Boc를 갖는 serin을 사용하여 고체상으로부터 펩티드를 분리할 수 있도록 표면을 변조할 수 있음을 보여주는 모식도이다.

도 9는 HPLC를 이용한 분석을 통해 합성된 펩티드가 의도한 아미노산 서열로 합성되었음을 보여주는 도면이다.

도 10은 MALDI-TOF를 이용한 분석을 통해 합성된 펩티드가 의도한 분자량으로 합성되었음을 보여주는 도면이다.

도 11은 스트렙타비딘 단백질과 특이 결합을 하도록 합성된 펩티드가 의도한대로 선택적 결합을 할 수 있음을 보여주는 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0051] 본 발명의 바람직한 실시예에 따른 고체상 기질 구조체의 제조방법 및 구조를 첨부한 도면을 참고로 이하에서 상세하게 설명한다.

[0052] 본 실시예는 파릴렌 박막을 이용한 펩티드의 합성 및 응용에 관련된 기술을 제공하는 것으로 파릴렌 박막의 펩티드 합성조건에서의 내화학적 확인, 파릴렌 박막상에서 펩티드 합성 모니터링 방법, 및 파릴렌 박막 상에 제조된 펩티드의 응용방법으로 구성된다.

[0053] 본 발명의 바람직한 실시예에 따른 파릴렌 박막을 포함하는 고체상 기질 구조체의 제조방법은 다음과 같다. 먼저, 파우더 형태의 유도 기능기를 갖지 않는 파릴렌 다이머 분말을 140℃ 이상, 바람직하게는 160℃도 정도에서 가열하여 파릴렌의 다이머(dimer) 형태로 기화시킨다. 이어서, 기화된 파릴렌 다이머를 약 650℃ 정도에서 열분해하면, 고반응성 라디칼을 포함하여 중합반응을 일으키는 물질인 파릴렌 모노머(p-xylylene monomer)가 형성된다.

[0054] 이어서, 파릴렌 모노머를 고체상 기질 모체에 증착하기 위하여, 파릴렌 모노머를 고체상 기질 모체가 위치한 증착 챔버에 투입하면, 챔버에 투입된 다수의 파릴렌 모노머는 서로 중합반응을 일으켜 고체상 기질 모체의 표면에 파릴렌 증착막을 형성하게 된다. 한편, 상기 과정에 따라 고체상 기질 모체의 표면에 형성된 증착막은 파릴렌 N으로 명명되며, p-xylylene이 중합된 폴리머의 형태로 증착된다.

[0055] 이어서, 아민기가 형성된 파릴렌 다이머 분말을 가열하여 기화시키고, 기화된 아민기를 포함하는 파릴렌 다이머를 고온에서 열분해하여 아민기가 포함된 파릴렌 모노머를 형성한다. 이어서, 고체상 기질 모체 또는 파릴렌 N이 증착된 고체상 기질 모체가 위치한 증착 챔버에 상기 모노머를 투입하면, 챔버에 투입된 다수의 모노머는 서로 중합반응을 일으키면서 고체상 기질 모체 또는 파릴렌 N 위에 증착막을 형성한다. 상기 과정에 따라 고체상 기질 모체 또는 파릴렌 N에 형성된 증착막은 아민기가 형성된 p-xylylene이 중합된 폴리머의 형태로서 파릴렌 A 또는 파릴렌 AM로 명명된다.

[0056] 또는, 고체상 기질 모체에 파릴렌 N을 증착하는 과정없이, 직접 파릴렌 A를 증착하는 것도 가능하며, 이 경우 파릴렌 A를 고체상 기질에 증착하는 방법은 파릴렌 N을 증착하는 방법과 유사하므로 상세한 설명을 생략한다.

- [0057] 또는, 고체상 기질 모체에 기능기를 포함하지 않은 파릴렌 N과 아민기 유도체를 포함하는 파릴렌 A를 동시에 형성하는 것도 가능하다. 이를 위해서는, 기능기를 갖지 않는 파릴렌 다이머 분말과, 아민기를 포함하는 파릴렌 다이머 분말을 각각 준비한 후, 상기 이종의 분말을 앞에서 말한 것과 유사하게, 각각의 분말을 기화한 후 혼합하고 열분해하여 증착함으로써 단일막 형태의 복합 파릴렌 박막을 제조할 수 있으며, 이러한 복합 파릴렌 박막도 펩티드 합성에 이용가능하다.
- [0058] 파릴렌 박막의 펩티드 합성 조건에서의 내화학성 확인
- [0059] 한편, 상기 방법 중 하나의 방법에 의하여 제조된 파릴렌 박막을 펩티드 합성에 이용되기 위해서는 합성과정에서 사용되는 유기용매 조건인 DMF, 피페리딘(20% in DMF), 95% TFA 등의 환경에서 화학적으로 안정하게 유지되어야 한다. 또한, 펩티드가 제대로 합성되는지 합성 과정을 확인하기 위해서는 350nm 내지 700nm 파장범위에서 광학적 투과도가 높을 필요가 있다. 본 실시예는 고체상 기질 모체로서 유기용매 조건에서 일반적으로 안정하지 못한 재료인 투명한 폴리스타이렌 기질의 큐벳을 이용하였으며, 상기 폴리스타이렌 기질의 큐벳에 파릴렌 박막을 증착한 후, 파릴렌 박막이 장착된 큐벳이 펩티드 합성에 요구되는 광학적 안정성과 내화학성을 획득할 수 있는지 확인하였다.
- [0060] 먼저, 고체상 기질 모체인 투명한 폴리스타이렌 재료의 일회용 큐벳에 파릴렌 N 박막을 300nm 두께로 형성하고, 그 위에 파릴렌 A 박막을 50nm두께로 순차적으로 증착하여 고체상 기질 구조체를 형성하였다(시료 1). 또한, 고체상 기질 모체인 투명한 폴리스타이렌 재료의 일회용 큐벳에 파릴렌 N 박막만 300nm 두께로 증착한 구조체(시료 2)와 고체상 기질 모체인 투명한 폴리스타이렌 재료의 일회용 큐벳에 파릴렌 A만 30nm 두께로 증착한 구조체(시료 3)도 준비하였다.
- [0061] 실시예 1. 파릴렌 박막의 광학적 특성 시험
- [0062] 파릴렌 박막의 광학적 특성을 시험하기 위하여, 350nm 내지 700nm의 파장에서 시료 2의 흡광도를 측정하고, 그 결과를 도 3에 도시하였다. 도 3에서 보이는 바와 같이 준비된 파릴렌 박막이 형성된 고체상 기질 구조체는 모두 90% 이상의 투과도를 보였으며, 이는 본 실시예에 따른 파릴렌이 펩티드 합성과정 및 모니터링에 요구되는 광학적 성질을 만족함을 의미한다.
- [0063] 실시예 2. 펩티드 합성과정에서 요구되는 파릴렌 박막의 내화학성 시험
- [0064] 펩티드 합성과정에서 요구되는 파릴렌 박막의 내화학성을 시험하기 위하여, 시료 2에 따른 구조체에 DMF, 피페리딘 (20% in DMF), 95% TFA 용액을 각각 가하고, 400nm의 파장에서 흡광도를 시간별로 측정하고, 그 결과를 도 4에 도시하였다.
- [0065] 만약 시료 2에서 고체상 기질 모체에 형성된 파릴렌 박막이 실험용매 조건에서 안정하지 못할 경우, 용매에 용해되므로, 유기용매에 불안정한 폴리스타이렌 재료의 큐벳(고체상 기질)이 노출됨으로서 폴리스타이렌이 유기 용매에 용해되므로 흡광도는 급속히 증가하게 된다. 그런데, 도 4에서 보이는 바와 같이 시료 1 내지 시료 3은 모두 유기 용매(DMF, 20% 피페리딘, DCM, 아세톤, 에탄올) 조건에서 2시간 이상 동일한 광투과성을 보였다. 이는 파릴렌 박막 및 파릴렌 박막이 장착된 고체상 기질 구조체는 펩티드 합성과정에서 화학적으로 안정하므로 유기용매에 불안정한 재료를 고체상 기질 모체로 하고, 그 위에 파릴렌 박막을 증착한 구조체를 펩티드 합성용 고체상 기질로 사용할 수 있음을 의미한다.
- [0066] 실시예 3 FT-IR을 이용한 아민기의 도입 확인
- [0067] FT-IR을 이용한 아민기의 도입을 확인하기 위하여, 시료 2 및 시료 3에 따른 고체상 기질 구조체를 attenuated transmission refraction을 이용한 FT-IR (Perkin Elmer, LS1000) 측정을 하였으며 그 결과는 도 5에 도시된다. 도 5에서 보듯이, 아민기의 스트레칭 운동에 의하여 파장영역 1800cm^{-1} 내지 2000cm^{-1} 에서 IR

감응 피크를 확인할 수 있으며, 이는 시료 2 및 시료 3에 따른 고체상 기질 구조체의 표면에 아민기가 도입되었음을 의미한다.

[0068] 펩티드 합성 중 개별 아미노산 결합반응 모니터링

[0069] 펩티드 합성은 고체상에 결합된 아미노산의 말단 아민기와 새로 결합시키고자하는 아미노산의 말단 카르복실기 사이에 펩티드 결합(아마이드 결합)이 이루어져야 한다. 이때 새로 결합하는 아미노산의 아민부분은 Fmoc 혹은 Boc로 보호하여 고체상에 결합 후 아미노산이 더 이상 결합되는 것을 막는다. 즉, 원하는 서열의 펩티드를 얻기 위해서는 합성중인 펩티드에 아미노산이 결합한 후에는 더 이상 다른 아미노산과 반응하지 않아야 한다. 이를 위해서는 도 1과 같이 합성중인 펩티드의 말단에 노출되는 아민기와 반응하는 아미노산은 말단 카르복실기만 노출되어 있고, 말단 아민기는 Fmoc 또는 Boc으로 보호되어야 한다. 일단, 고체상에 결합된 아미노산의 말단 아민기와 새로 결합시키고자하는 아미노산의 말단 카르복실기 사이에 펩티드 결합(아마이드 결합)이 이루어지면, 다음번 반응을 위해서 고체상에 결합된 아미노산 말단의 보호 기능기인 Fmoc 혹은 Boc를 분리하여 아민기를 노출한 후 다른 아미노산과의 반응을 유도한다.

[0070] 본 실시예에서는 이때 유리되는 Fmoc를 정량하여 결합된 아미노산의 결합 수율을 측정하는 방법을 이용하여 파릴렌 박막을 이용한 펩티드 합성을 모니터링하는 방법으로 제시한다. 먼저, Fmoc의 분리는 일반적으로 20% 농도의 피페리딘을 처리하여 수행된다. 이때 용액에 분리된 Fmoc의 양은 결합된 아미노산의 양과 직접 관련되므로, 분리된 Fmoc의 양을 정량함으로써 해당 아미노산의 결합 수율을 계산할 수 있다. 또한, 도 6에서 도시한 바와 같이, Fmoc 분자는 269nm에서 최고 흡광을 보이므로, 농도를 알고 있는 Fmoc 용액을 이용한 UV-VIS 스펙트럼 상에서 흡광도는 269nm에서 최고 흡광율을 갖게 된다. 따라서 상기 흡광도 상에서 Fmoc를 정량하여 표준곡선을 작성하고, 상기 표준곡선을 이용한 Fmoc의 정량을 통하여 파릴렌 박막을 이용한 펩티드 합성 효율의 모니터링을 수행할 수 있다.

[0071] 실시예 4 아민 보호기인 Fmoc 정량을 이용한 아미노산 결합 수율 측정

[0072] 따라서, 펩티드 합성 반응으로 고체상 기질 구조체에 결합된 아미노산의 정량을 위해 결합 아미노산의 Fmoc를 20% 피페리딘으로 분리한 후 표준곡선을 이용하여 Fmoc를 정량하였다. 구체적으로, Fmoc는 UV-VIS 스펙트럼 상에서 흡광도는 269nm에서 최고 흡광율을 보이므로 Fmoc의 정량은 269nm인 흡광도 상에서 수행하였으며, 20nM 내지 10 μ M의 농도범위에 해당하는 Fmoc 표준 용액을 제조한 후 269nm에서 흡광도를 측정하여 Fmoc 정량을 위한 표준곡선을 도 7과 같이 작성하였다. 이때 아민기를 가진 파릴렌 A 박막을 유리 시약 병에 적층한 후 글라이신을 결합반응시키고, 이어서 20% 피페리딘을 처리하여 Fmoc를 분리하여 정량을 수행하였다. 이때 Fmoc 용액의 흡광도는 1.015 ± 0.015 (AU)로 측정되어 표준곡선의 정량농도범위 상에 존재하며, 농도는 표준곡선을 사용하면 $1.269 \mu\text{M}/\text{cm}^2$ 계산된다. 본 실시예는 표준곡선을 이용한 Fmoc의 정량을 통해 결합 아미노산의 표면 농도를 측정할 수 있음을 보여준다.

[0073] 파릴렌 상에 합성된 펩티드의 확인

[0074] 기능성 파릴렌 박막과 같이 아민기를 포함한 파릴렌 표면에서 펩티드를 합성하는 경우, 합성된 펩티드는 표면과 매우 안정한 아마이드 결합(-CONH-)을 형성하므로 표면에서 분리가 매우 어렵다. 즉, 도 8의 좌측 도면에서 보듯이, 종래의 파릴렌 표면의 아민에 글라이신(Gly)을 결합하는 반응의 경우 글라이신과 파릴렌 표면은 분리가 어려운 펩티드 결합(-CONH-; 아마이드 결합)을 형성하므로 표면에서 분리가 어렵다.

[0075] 따라서, 본 실시예에서는 본 발명에 따른 기능성 파릴렌 박막에 펩티드의 합성이 가능함을 입증하기 위해 도 8의 우측에 도시한 것과 같이 합성 펩티드를 표면과 분리가 가능하도록 파릴렌 표면을 개질하였다. 즉, 본 실시예에 따르면 펩티드의 분리를 위해 아민기가 포함된 파릴렌의 표면의 아민에 Boc로 블록된 세린(serine)을 결합시켜 하이드록실기(-OH)가 노출된 표면을 노출시킨다. 이어서, 하이드록실기와 펩티드의 첫 번째 아

미노산의 카르복실기(-COOH)가 에스터(-COOR)를 형성하도록 반응을 유도한다. 이러한 에스터 결합은 펩티드를 구성하는 최종 아미노산이 결합된 후, 강산(TFA)를 처리하여 파릴렌 표면에서 아마이드 결합으로 연결된 합성 펩티드를 가수분해 반응을 통해 분리가능하다.

[0076] 본 실시예는 상기와 같이 개질된 기능성 파릴렌 박막에서 모델 펩티드를 합성한 후 HPLC와 질량분석기를 이용한 합성 펩티드의 분석을 통해 파릴렌 박막 상에서 펩티드의 합성이 가능함을 입증하고자 한다.

[0077] 실시예 5. HPLC를 이용한 분리정제로 합성 펩티드 확인

[0078] 아민기가 노출된 파릴렌 표면에 도 8과 같이 세린을 결합시키고 아미노산을 결합하여 에스터 결합을 형성하고, 순차적으로 아미노산을 결합하여 6 가지의 모델 펩티드를 합성하였다. 최종단계에서는 처음 형성된 세린과 첫 번째 아미노산 사이에 형성된 에스터를 강산(TFA)처리를 통해 가수분해를 유도하는 방법으로 펩티드를 표면으로부터 분리한 후 HPLC를 통해 분석하였다.

[0079] 도 9는 상기 방법에 따라 펩티드의 HPLC 분리 결과를 도시한다. 도 9에서 보듯이, 각 펩티드의 합성시 계획한 서열의 펩티드가 동시에 합성된 타 펩티드에 비해 높은 상대 수율을 가진 메이저(major) 피크를 보여주고 있는데, 이는 기능성 파릴렌 박막의 아민기에 펩티드를 직접 합성하는 경우 충분히 높은 상대 수율을 가질 수 있음을 의미한다.

[0080] 실시예 6. Maldi-Tof 질량분석기를 이용한 합성 펩티드의 확인

[0081] 실시예 5에서 HPLC 분석 시 major 피크를 분리하여 질량분석을 실시하였다. 질량분석에는 말디토프(Maldi-Tof) MS 방식의 ABI사 Voyager를 이용하였고, 매트릭스로는 CCA를 샌드위치 방식으로 사용하였다. 스펙트럼의 표준화를 위한 표준 시료로는 분석대상 펩티드와 유사한 분자량을 가진 펩티드인 엔케팔라린(enkephalin)을 이용하였다. 도 10의 질량 분석도에서 보듯이, 각각의 펩티드는 소듐 이온(sodium ion) 결합 형태로 검출되는데, 이것은 각각의 펩티드의 질량에 대응하는 피크가 관찰되어 모델 펩티드가 계획대로 합성되었음을 보여준다. 상기 결과는 아민기를 가진 기능성 파릴렌 박막의 표면에서 펩티드의 합성이 가능함을 입증하는 것이다.

[0082] 파릴렌 상에서 합성된 펩티드의 응용

[0083] 투명한 고체상 기질 구조체에 합성된 펩티드는 분리 과정을 거치지 않고 직접 임류노 어세이 등에 활용이 가능하다. 임류노 어세이는 항원과 항체 간에 존재하는 특이한 결합력을 이용한 것으로 선택성이 높아 복잡한 혼합물 내에 들어있는 항원 (혹은 항체)를 고정상에 결합된 항체 (혹은 항원)를 이용하여 검출하는 방법이다. 복잡한 혈액과 같은 단백질 혼합물 내에서 대개 단백질인 특정 분석대상물을 검출하여 의료진단 등의 목적으로 널리 사용되고 있다. 고체상 기질 구조체에 특정 분석 대상물에 대한 항체와 결합하는 펩티드를 합성하는 경우, 고체상 기질 구조체에 분석대상물이 포함된 것으로 의심되는 시료를 첨가하여 고체상 기질 구조체에 고정된 펩티드와 결합시킨 후 색반응을 위한 항체 등을 처리하여 시료 내에 분석 대상물이 포함되어 있는지 여부를 즉시 알 수 있게 된다. 본 발명에서 제공하는 파릴렌 박막이 코팅된 고체상 기질 구조체 및 상기 고체상 기질 구조체 상에 직접 펩티드를 합성하는 방법은 이와같은 임류노 어세이 응용을 지원할 수 있다.

[0084] 실시예 7. HPQ 펩티드서열을 이용한 스트렙타비딘 결합확인

[0085] 아미노산 서열중 HPQ가 포함된 펩티드는 아비딘 단백질과 높은 친화도를 갖는 것으로 보고되어 있다. (Nature 354, 82-84 (07 November 1991)) 즉, 펩티드에 HPQ가 포함된 경우 아비딘 단백질이 선택적으로 결합하며 아비딘에 색반응을 일으키는 HRP 등의 효소를 부착하는 경우 색반응 기질을 이용하여 펩티드와 아비딘의 결합 여부를 확인할 수 있다. 또한, 파릴렌 A 표면을 갖는 시약 병에 아미노산 서열 XHPQX를 순차적으로 합성하였다. 이후 100 µg/ml 농도의 아비딘-HRP 단백질을 30분간 처리한 후, 1 % 농도의 tween 20 용액으로 파릴렌 A 박막이 코팅된 고체상 기질 구조체를 세척한 후, 색 반응 기질인 TMB를 처리하고 450 nm의 파장에서 발색반응을 확인하였다. 도 11에서 보이는 바와 같이 같은 실험을 통하여 파릴렌 A 표면에 HPQ 서열이 포함되

지 않은 GGGGG를 합성한 경우 발색 반응은 발생하지 않는 것으로 확인되었다. 이상의 결과는 펩티드가 직접 합성된 고체상 기질 구조체를 이용하여 임무노 어세이 등의 분석검사에 응용이 가능함을 보여주는 것이다.

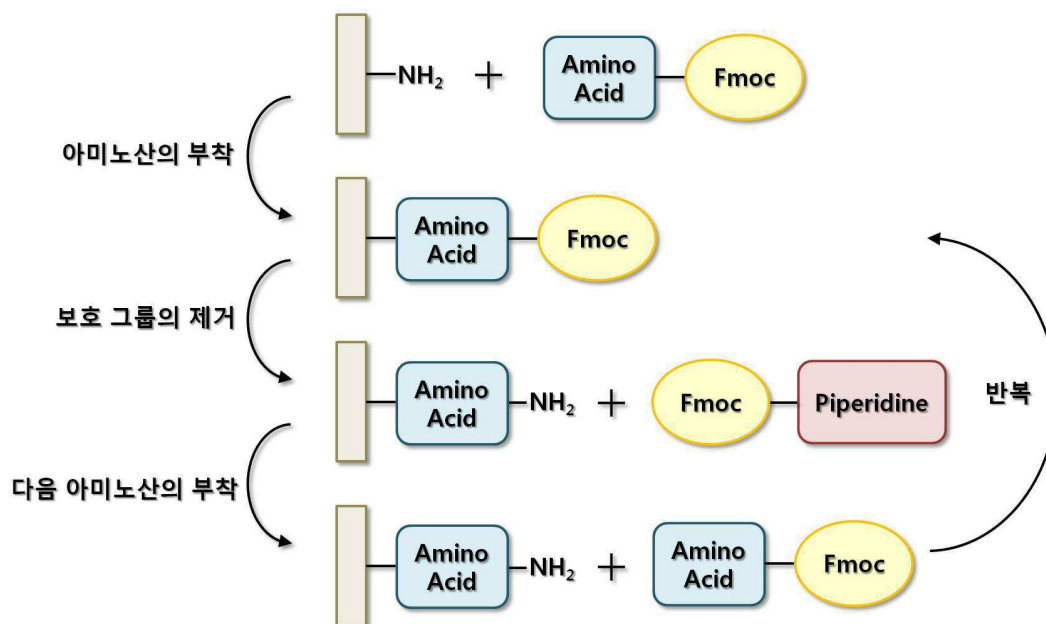
[0086] 또한, 일회용 폴리스타이렌 혹은 PMMA 재질의 큐벳에 파릴렌 박막을 코팅하면 유기 용매상에 녹아있는 Fmoc등 화학종이 UV-VIS 영역에서 일으키는 흡광을 측정할 수 있다. 즉, UV-VIS 영역에서 흡광량이 작아 큐벳 제조에 쓰이는 폴리스타이렌, PMMA 등의 재질 큐벳에 50 nm- 수 마이크로 미터의 두께로 파릴렌 (파릴렌 N 혹은 기능기부착 파릴렌 A, 파릴렌 H 등)을 도포하여, 각종 유기용매(아세톤, DMF, DCM, ethylacetate, hexanol 등)를 30분간 처리 후 흡광도 측정결과, 파릴렌 막이 없는 경우에 비교하여 5% 이내의 차이를 보이는 것으로 실험되어 파릴렌 도포 큐벳의 경우 유기용매하에서 사용가능하다는 결론을 얻었다.

[0087] 이와 같은 파릴렌 박막이 코팅된 큐벳의 경우, 유기용매에 용해되며 UV-VIS영역에서 흡광을 일으키는 화학종의 정량을 위해 사용이 가능하다. 또한, 큐벳의 형태는 다르지만 같은 용도로 사용되는 96-well, 386-well 형태의 폴리스타이렌, PMMA 등 유기용매에 용해되는 재질의 마이크로 플레이트에도 동일한 파릴렌 박막을 도포하여 UV-VIS 영역에서 화학종이 일으키는 흡광도의 측정에 사용이 가능하다.

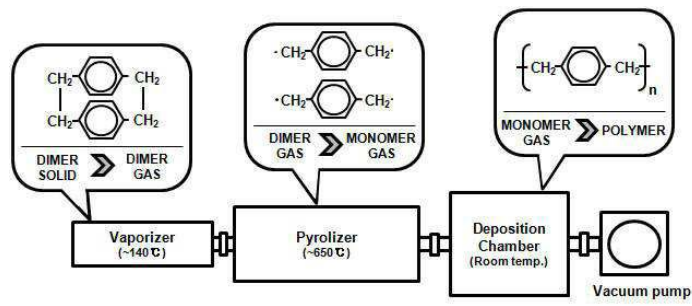
[0088] 이상으로 본 발명의 바람직한 실시예에 따른 펩티드 합성용 고체상 기질 구조체, 상기 고체상 기질 구조체의 제조방법, 펩티드 합성 중 개별 아미노산의 결합반응을 모니터링하는 방법, 및 상기 방법에 의하여 형성된 펩티드의 응용 분야를 상세하게 설명하였다. 하지만, 본 발명이 속한 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 상기 실시예에 대한 다양한 수정 및 변형이 가능하다는 점을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 범위는 오직 뒤에서 설명할 특허청구범위에 의해서만 한정된다.

도면

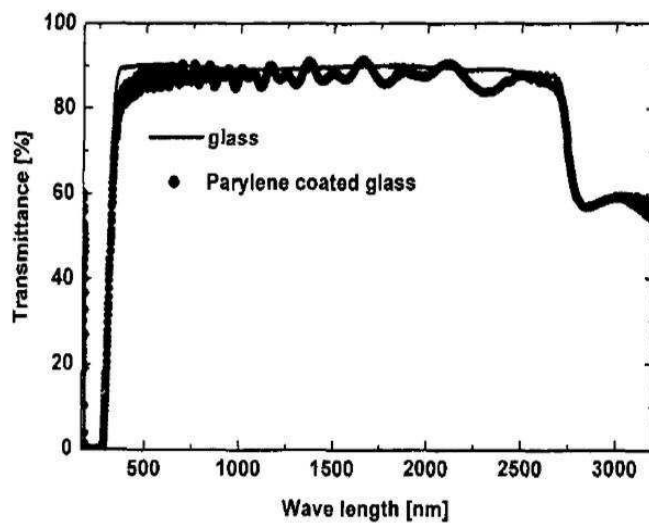
도면1



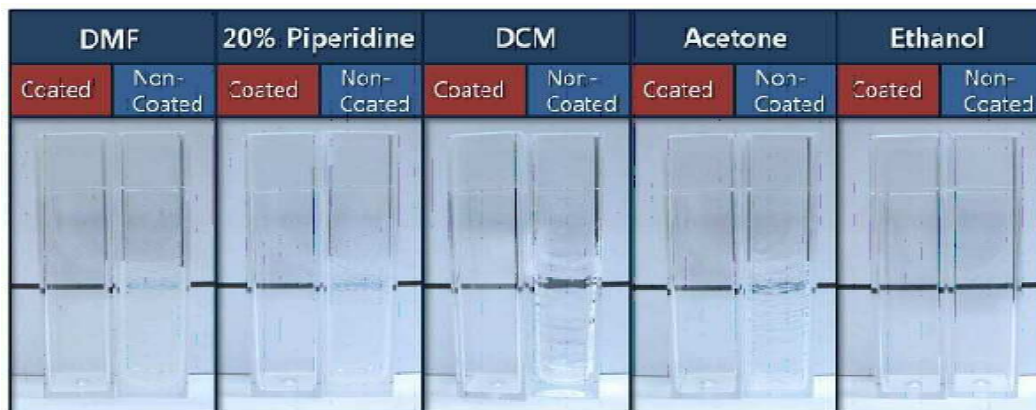
도면2



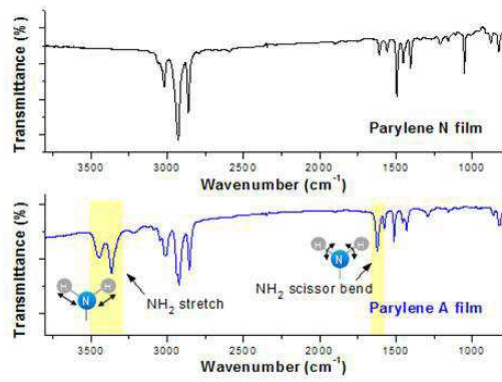
도면3



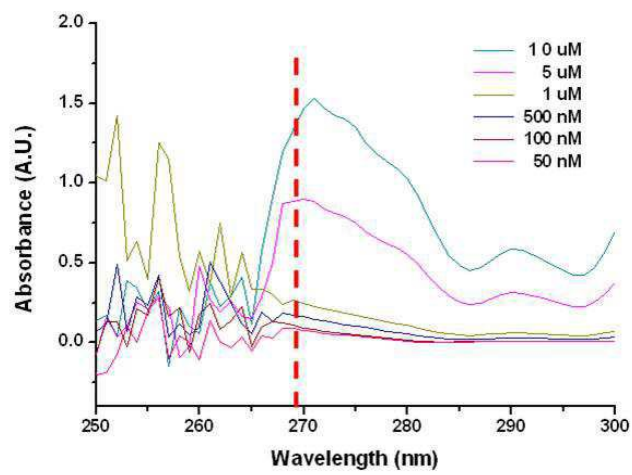
도면4



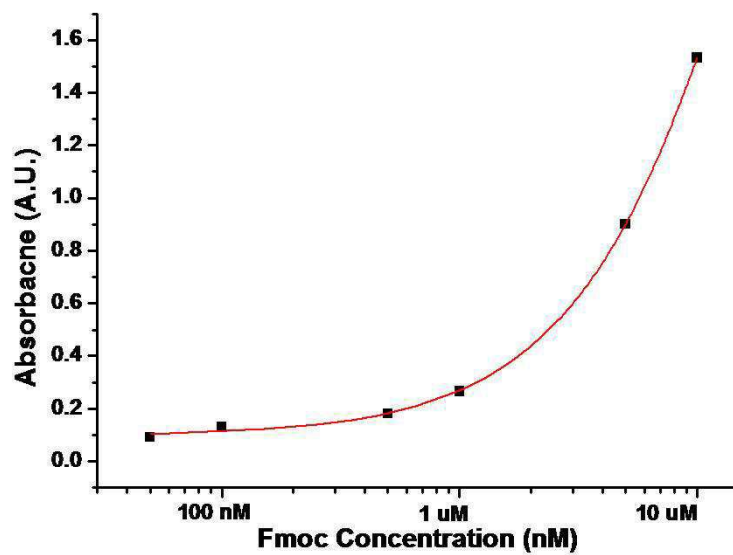
도면5



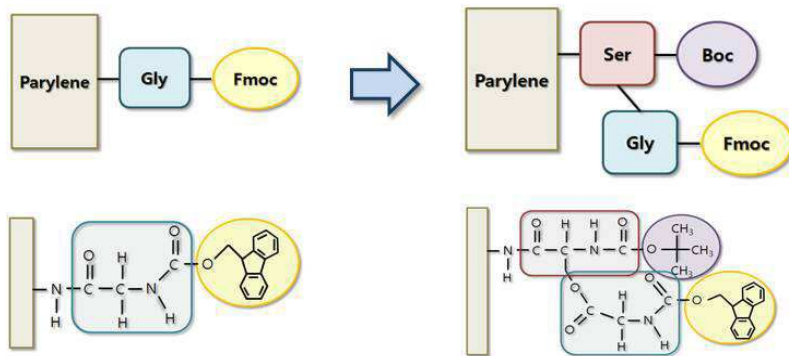
도면6



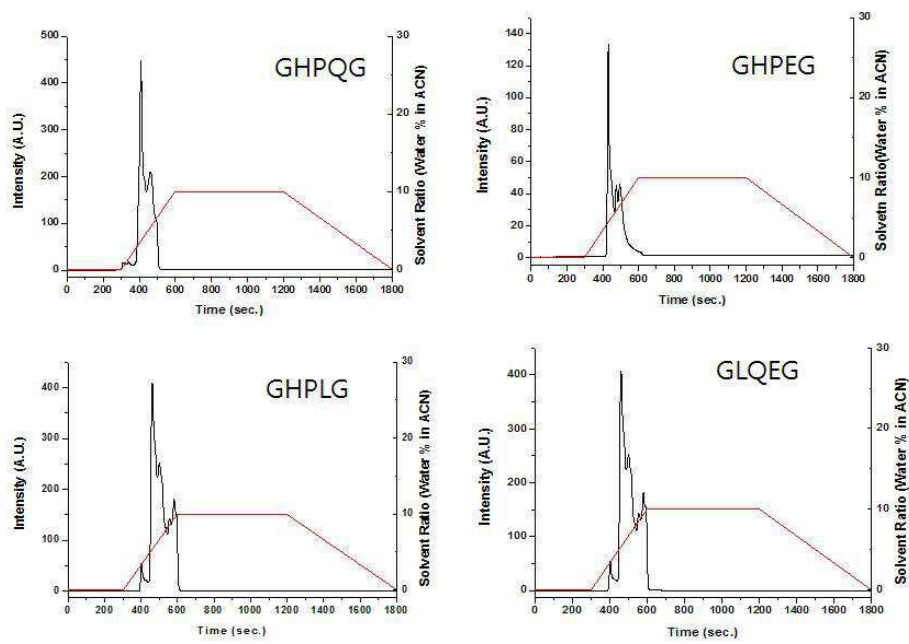
도면7



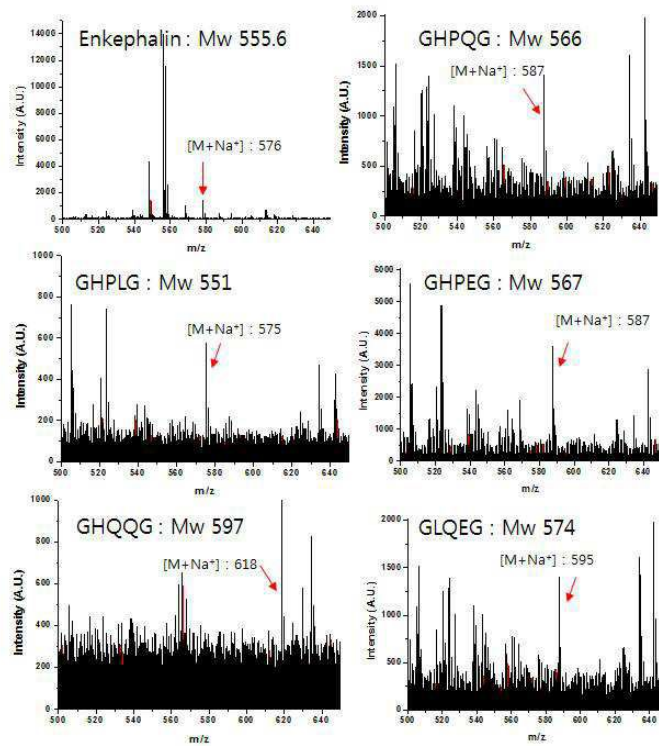
도면8



도면9



도면10



도면11

