



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101865913 A

(43) 申请公布日 2010. 10. 20

(21) 申请号 200910049453. 2

(22) 申请日 2009. 04. 16

(71) 申请人 上海荣盛生物药业有限公司
地址 201108 上海市闵行区向阳路 888 号

(72) 发明人 朱绍荣

(74) 专利代理机构 上海开祺知识产权代理有限
公司 31114

代理人 包文超 费开逵

(51) Int. Cl.

G01N 33/53 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 74 页

(54) 发明名称

用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的
组合物

(57) 摘要

一种用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,包括 CCP 肽、与其共价结合的高分子聚合物和载体介质。该组合物不仅能够实现类风湿关节炎免疫抗体的快速体外检测,而且便于患者自助诊断,并及时了解病情发展提供参考。将不同序列的 CCP 肽同时共价结合于高分子聚合物后,该组合物提高了抗体检测的灵敏度和专一性,增加了检测的准确性,扩大了检测的适用人群。

1. 一种用于检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,包括 CCP 肽、与其共价结合的高分子聚合物与高分子聚合物结合的载体介质。
2. 根据权利要求 1 所述的用于检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,其特征在于所述 CCP 肽的序列当中至少有一个瓜氨酸。
3. 根据权利要求 1 所述的用于检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,其特征在于所述载体介质上结合的 CCP 肽含量为 100ng-1000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。
4. 根据权利要求 1 所述的用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,其特征在于所述检测介质上结合的 CCP 肽含量为 1 μg -100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。
5. 根据权利要求 1 所述的用于检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,其特征在于所述的 CCP 肽选自于 SEQ ID No :1-261 中任意一种。
6. 根据权利要求 1 所述的用于检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,其特征在于所述的 CCP 肽选自于 SEQ ID No :1-261 中任意几种以任意比例的组合。
7. 根据权利要求 1 所述的用于检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,其特征在于所述的 CCP 肽选自于 SEQ ID No :1、3 和 119 的 CCP 肽,以任意摩尔比共价结合于高分子聚合物。
8. 一种用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,包括 CCP 肽、与其共价结合的高分子聚合物与高分子聚合物结合的检测介质。
9. 根据权利要求 8 所述的用于检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,其特征在于所述 CCP 肽的序列当中至少有一个瓜氨酸。
10. 根据权利要求 8 所述的用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,其特征在于所述检测介质上结合的 CCP 肽含量为 100ng-1000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。
11. 根据权利要求 8 所述的用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,其特征在于所述检测介质上结合的 CCP 肽含量为 1 μg -100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。
12. 根据权利要求 8 所述的用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,其特征在于所述的 CCP 肽选自于 SEQ ID No :1-261 中任意一种。
13. 根据权利要求 8 所述的用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,其特征在于所述的 CCP 肽选自于 SEQ ID No :1-261 中任意几种以任意比例的组合。
14. 根据权利要求 8 所述的用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,其特征在于所述的 CCP 肽选自于 SEQ ID No :1、3 和 119 的 CCP 肽,以任意摩尔比共价结合于高分子聚合物。
15. 根据权利要求 8 所述的用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,其特征在于所述的 CCP 肽选自于 SEQ ID No :1、3 和 119 的 CCP 肽,以摩尔比 1 : 1 : 1 共价结合于高分子聚合物。
16. 根据权利要求 8 所述的用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,其特征在于所述高分子聚合物分子量大于 2,000Da。
17. 根据权利要求 8 所述的用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,其特征在于所述高分子聚合物选自于牛血清白蛋白、人血清白蛋白、兔血清白蛋白、鸡卵清白蛋白、钥孔血蓝蛋白、分叉型聚合物、聚乙二醇或抗体。
18. 根据权利要求 8 所述的用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,其特征在于所述检测介质上还结合有标记物。

19. 根据权利要求 8 所述的用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,其特征在于所述检测介质上还结合有增强剂银盐。

20. 根据权利要求 8 所述的用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,其特征在于所述检测介质上还结合有胶体金。

21. 根据权利要求 20 所述的用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,其特征在于所述胶体金粒径为 40-100nm。

22. 根据权利要求 8-21 之一所述的用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,其特征在于所述 CCP 肽与高分子聚合物之间的共价键选自于酰胺键、尿键、酯键、硫醚键、腙键、肟键或二硫键。

用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种检测类风湿关节炎抗体的组合物,尤其涉及一种用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,实现对类风湿关节炎免疫抗体的快速检测。

背景技术

[0002] 临床上自身免疫疾病主要有系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征、皮炎、多发性肌炎、系统(多发)性硬化症、硬皮病等,这些疾病曾被命名为“结缔组织病”,后来国外和国内均将它们归为风湿性疾病。

[0003] 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是一种较常见的以慢性多关节炎为主要表现的系统性自身免疫疾病,其病程长,多反复,且会造成组织不可逆的损伤,而给患者造成很大痛苦。该病的发病率在世界范围内为0.5-1%,中国的发病率约为0.36%。患者发病年龄多在20~50岁,女性多于男性,男女之比为1:3。最近流行病学统计,类风湿关节炎有逐年增加的趋势,其突出的早期临床表现为对称性关节红肿热痛、常见四肢小关节、指间近端关节肿胀、掌指、腕、肘和踝等关节肿痛及活动困难、晨间关节僵硬、午后逐渐减轻、关节外症状约有20%患者可出现皮下结节;长久不愈的晚期症状则有不同程度的关节畸形和强直,以及关节功能丧失等现象,还会损伤脏器和多组织器官,造成骨头缺血性坏死,对人体消耗大,致残率高。

[0004] 类风湿关节炎的病因至今尚不十分清楚,且早期临床表现也不典型。在国内外临床实践中,该疾病的常用诊断工具是美国风湿学学会(American College of Rheumatology, ACR)在1987年制定的类风湿分类标准(Arthritis Rheum 1988,31,315-24),该标准更依赖于类风湿关节炎所表现出的临床病症。但是,在该疾病早期,这些临床指标通常是不易操作的。因此,目前普遍认为这一标准不能较好适应于早期类风湿关节炎的诊断(Arthritis Rheum 2001,44,2485-91;Neth J Med 2002,60,383-8)。而目前使用的治疗类风湿关节炎的方法主要是采用消炎方法,这种方法虽能使得关节肿胀(swelling)和侵蚀(erosive)的程度得以减慢,却无法使疾病得到治愈。当前人们共同的观点认为,在该疾病早期采用多种方法治疗能得到最佳的治疗效果(Autoimmunity Reviews 2006,6,37-41)。由此,具有高专一性(Specificity)和高灵敏度(Sensitivity)的血清学检测标记对于类风湿关节炎在骨关节遭受损伤之前的早期诊断就显得尤为必要(Clin Applied Immunol Rev 2004,4,239-62)。

[0005] 研究发现一些自身免疫抗体虽然与类风湿关节炎疾病相联系,如:抗calpastatin抗体(Proc Natl Acad Sci USA 1995,92,7267-71)、抗中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)(Int Arch Allergy Immunol 1996,109,201-6)、核抗原抗体(anti-nuclear antigens, ANA)(Scand J Rheumatol 1986,15,185-92)、抗II型胶原抗体(anti-collagen type II)(J Immunol Methods 2001,247,191-203)和抗葡萄糖6磷酸异构酶(anti-glucose-6-phosphate isomerase, anti-GPI)(Nat Immunol 2001,2,746-53)等也都能在患有其它自身免疫疾病的病人中,甚至于在健

康个体中检测出来 (Clin Applied Immunol Rev 2004,4,239-62)。其中的某些抗体虽然能应用于风湿性疾病的识别,而且筛选这些抗体也有助于疾病监测和预测,但由于其对类风湿关节炎缺乏专一性,这些抗体中的绝大多数都很少应用于类风湿关节炎早期诊断 (Clinica Chimica Acta 2004,350,17-34)。

[0006] 对于类风湿关节炎早期诊断的理想标记 (Marker) 应当至少满足 4 个标准:(1) 高灵敏度,能检测的病人达到高百分比;(2) 高专一性,尽可能地限制错误阳性结果的发生;(3) 能适用于早期诊断;(4) 能预见到某些病人会发展成侵蚀性疾病 (erosive disease) (Autoimmunity Reviews 2006,6,37-41;MEDICINE 2006,34,441-4)。

[0007] 类风湿因子 (rheumatoid factor, RF) 抗体作为血清学检测方法应用于 ACR 标准中,被公认为是 IgG 分子上 Fc 结构域的直接抗体。虽然其检测灵敏度范围可以达到 60-80%,但其对于类风湿关节炎的专一性也比较一般,为 60%。此外,RF 同样可以在其它患有自身免疫疾病的病人中、患有感染性疾病的病人中以及 3-5% 健康人群中 (其中 10-30% 的老年人) 检测到 (Ann Rheum Dis 2003,62,261-3)。

[0008] 抗 BiP (p68) 抗体,抗 Sa 抗体和抗环状胍氨酸化蛋白抗体 (APF、AKA、抗 filaggrin 和抗 CCP) 则对类风湿关节炎有更高的专一性。64% 的类风湿关节炎病人能产生直接针对 BiP 的抗体,还有报道称其对该疾病具有高度的专一性,但目前没有数据支持 BiP 在预测类风湿关节炎方面具有作用,而且这些报道的 BiP 抗体还需要等待进一步通过独立的临床研究加以确认 (Clinica Chimica Acta 2004,350,17-34)。抗 Sa 抗体是源自于人脾脏和胎盘的提取物当中,分子量为 50kDa 的蛋白 (Internal Medicine 2005,44,1122-6)。另有研究揭示 Sa 抗原对于类风湿关节炎的专一性可以高达 92-99%,但其灵敏度则显得一般,仅为 30-40% (J Rheumatol 1994,21,1027-33;J Rheumatol 1999,26,7-13)。

[0009] 抗核周因子 (antiperinuclear factor, APF) 首次披露于 1964 年。经研究这些自身免疫抗体对类风湿关节炎具有专一性,并能通过以人颊粘膜细胞为抗原底物的免疫荧光法间接测得 (Ann Rheum Dis 1964,23,302-5)。

[0010] 1979 年研究者描述了一种类风湿关节炎专一性角质蛋白抗体,它能直接抑制角质层上皮细胞角质化,并将这类抗体的名称暂定为抗角质蛋白抗体 (anti-keratin antibody, AKA) (BMJ 1979,2,97-9)。之后的研究证实,虽然 AKA 和 APF 的发现是互相独立的,但是两者所直接对应的抗原是一致的 (J. Clin. Invest 1995,95,2672-9)。许多研究进一步表明 AKA 和 APF 具有许多共同的特性,它们均对于 RA 患者表现出高度的专一性 (Internal Medicine 2005,44,1122-6)。Filaggrin (filament aggregating protein) 是一种互相交联的角蛋白丝状体,作用是形成非常坚固的细胞骨架结构,其也是 AKA 和 APF 的常见抗原 (Clin Applied Immunol Rev 2004,4,239-62)。其中,APF 的目标抗原为 profilaggrin,而 AKA 的抗原为 filaggrin (J Clin Invest 1995,95,2672-9)。

[0011] 虽然 AKA 和 APF 对于类风湿关节炎具有专一性,但其缺陷也很突出。这两种抗体的检测灵敏度严重依赖于 filaggrin 的纯化方法。实践中,由于难以分离得到纯的且胍基含量具有可重复性的抗原,再加上其检测手段不简便,以及荧光免疫检测过程需要耗费较大的工作量,从而使得实验室间难以形成标准化,导致 AKA 和 APF 没有成为类风湿关节炎检测的主流方法 (Clin Applied Immunol Rev 2004,4,239-62)。

[0012] 基于 filaggrin 和 profilaggrin 是 AKA 和 APF 抗体靶点的知识,人们合成了

含有瓜氨酸的多肽以检测类风湿关节炎血清中 AKA 和 APF 抗体的活性。由于瓜氨酸不是基本氨基酸而无法在蛋白质翻译中加入,因此通常的方法是通过肽精氨酸脱亚胺酶 (peptidylarginine deiminase, PAD, EC3.5.3.15) 催化精氨酸残基脱氨基得到。根据这些事实,一些从 filaggrin 序列中衍生出来的精氨酸侧链经修饰的,尤其是含有瓜氨酸的多肽被合成出来,并用于类风湿关节炎抗体的体外检测 (US6,858,438)。在用酶联免疫吸附 (Enzyme-Linked immunosorbent Assay, ELISA) 方法检测实验中,这一方法合成的含有瓜氨酸直线性多肽能从类风湿关节炎患者血清中检测出抗瓜氨酸肽抗体,在保持高专一性 (大于 90%) 的情况下,还大大提高了检测的灵敏度 (达到 63%)。实验还证明,只有含瓜氨酸的多肽才能实现该反应,若将多肽中的瓜氨酸用其它氨基酸代替则完全没有反应发生。这些结果表明,瓜氨酸部分是决定能被 AKA 和 APF 抗体识别的抗原决定因子 (J Clin Invest 1998,101,273-81)。

[0013] 其它研究者发现将含有瓜氨酸的直线性多肽通过二硫键 (S-S 键) 形成环形结构的方式能模拟类似 β -转角结构,从而模仿最初抗原决定簇的 β -转角结构,并可增加多肽-抗体的亲和力 (FASEB J 1995,9,37-42; Mol Immunol 1985,22,1255-64)。由此,一种环状肽被人工合成出来,其将 filaggrin 主要表位上的两个丝氨酸换成半胱氨酸后,再由二硫键环化形成,即第一代环瓜氨酸肽 (the first generation cyclic citrullinated peptide, CCP1) (Internal Medicine 2005,44,1122-6)。研究者将一条由 19 个氨基酸残基组成的瓜氨酸肽中两个丝氨酸替换为半胱氨酸形成与 β -转角具有相似结构的二硫键,得到人工合成 CCP,并将 CCP1 与直线性肽的检测结果作了比较。结果显示,采用 CCP1 为抗原的多肽用 ELISA 法检测 RA 患者的抗 CCP 抗体,灵敏度较用直线性瓜氨酸肽为抗原显著提高,分别为 68% 和 49%,二者专一性相似 (Arthritis Rheum 2000,43,155-63)。穆荣等人在 266 例 RA 患者和 186 例对照者血清中检测 RF 和 AKA 抗体、APF 和抗 CCP 抗体的方式,评估了抗聚丝蛋白抗体群 (anti-filaggrin antibodies, AFAs) 与 RF 联合检测的意义。由于 AKA 和 APF 的敏感性太低,临床上以 RF 和抗 CCP 抗体的联合测定更为实用 (北京大学学报 (医学版) 2005,37,894)。研究还发现,通过检测抗 CCP 抗体还能作为类风湿关节炎早期病人一项重要指标,为这类人群的早期防治提供参考 (J India Rheumatol Assoc 2004,12,143-6),其还能预测侵蚀性疾病 (Clin Applied Immunol Rev 2004,4,239-62)。

[0014] 在含有不同瓜氨酸多肽的反应模式中,类风湿关节炎血清检测表现出巨大的可变性。类风湿关节炎患者的血清/血浆中除了 filaggrin 精氨酸残基被瓜氨酸化外, Sa 抗原、胶原蛋白 (I 和 II 型)、组蛋白、髓磷脂碱蛋白、纤维连接蛋白等也出现瓜氨酸化,并产生抗 CCP 抗体。深入研究表明,瓜氨酸化的自身抗原中并非所有精氨酸脱氨基转化为瓜氨酸;已瓜氨酸化的瓜氨酸也不完全参与形成抗原表位,即产生抗 CCP 抗体。综上,抗瓜氨酸抗体的产生与瓜氨酸密切相关,并且瓜氨酸的侧翼序列对抗瓜氨酸抗体的产生起重要作用,这一事实暗示着瓜氨酸残基的周边氨基酸对于抗原表位 (antigen episode) 具有重要作用,以及抗瓜氨酸化蛋白 (如: AKA 和 APF 抗体) 活性是多克隆反应 (J Clin Invest 1998,101,273-81)。基于 filaggrin 的属性,它被认为是模拟瓜氨酸抗原表位的天然库藏 (Clin Applied Immunol Rev 2004,4,239-62)。

[0015] 第二代 CCP (CCP2) 检测方法产生于 2002 年,通过将含有瓜氨酸的多肽库与类风湿关节炎血清筛选得到与 filaggrin 无关的第二代 CCP,其具有更有利于抗体检测的表位

(Report on the 5th Dresden symposium on autoantibodies. Lengerich, Germany :Pabst Science Publishers ;2000. p. 140-5)。将 CCP1 和 CCP2 经同一组病人测试后表明, CCP2 不仅保持了较高专一性 (96%), 而且其分析灵敏度也有显著的提高 (Ann. Rheum. Dis. 2005, 64, 1510-2)。许多研究者在最近 5 年的研究证明, 抗含瓜氨酸多肽的测试的灵敏度具有较高的可变性, 范围在 40% -94% (Clin. Exp Rheumatol. 2005, 23 (Suppl39), 569-76 ;Ann. Rheum. Dis. 2006, 65, 845-51)。CCP2 在类风湿关节炎自身免疫抗体体外检测中得到应用说明了在该领域的检测抗原的筛选并不需要仅仅依赖 filaggrin, 也说明与 filaggrin 不同的结合表位能更有利于体外检测。

[0016] Bizzaro N 等人 (Clin Chem 2007, 53, 1527-33) 和 Lutteri L 等人 (Clinica Chimica Acta 2007, 386, 76-81) 分别针对现在市场上使用的第二代和第三代 CCP 试剂盒 (Kit) 进行了比较, 结果发现, 伊诺瓦诊断 (Inova Diagnostics) 公司开发的三种检测方法中, 其 CCP3 试剂盒与使用 CCP2 为抗原的方法相比仅仅略有改善, 各自的灵敏度分别为 67% 和 64%。相反地, 用于抗 IgG 的 CCP3.0 与即能检测 IgG 又能检测 IgA 的 CCP3.1 的检测方法相比后发现, 两者竟然没有丝毫差别。可见, 同时检测 IgG 和 IgA 抗体的方法并没有象看上去那样有显著改进。他们的结论是由于测试的诊断试剂盒灵敏度可能与胍基化精氨酸残基的位置和数量有关, 而专一性则可能受到蛋白质或杂多肽序列的影响, 因此, 对此二者而言, 抗原的种类显得更为重要。两者综合考虑, 实验数据表明抗原的制备是决定测定方法优劣的最重要的可变因素。

[0017] Lutteri L 等人 (Clinica Chimica Acta 2007, 386, 76-81) 的研究还发现了抗 CCP 的另一个价值, 他们指出, IgM-RF 是最灵敏的标记, 能在 77.9% 的类风湿关节炎患者中发现。必须注意的是, 作为 ACR 标准中的 RF, 其类风湿关节炎诊断中灵敏度不能直接与那些没有包括在诊断标准中的其它方法相比较。IgM-RF 被认为在疾病专一性方面略有欠缺。使用 IgM-RF 检测类风湿关节炎患者, 其中有 13-19% 的人为 RF 阴性, 与之相比, 当这些患者使用抗 CCP 方法检测时均为阳性。

[0018] 类风湿关节炎的遗传因素会影响瓜氨酸化蛋白的出现和产生, 也会影响针对这些修饰蛋白的抗体产物 (Clinica Chimica Acta 2004, 350, 17-34)。一系列相关研究表明, 类风湿关节炎与某些 HLA-DR 等位基因有密切联系, 尤其是 HLA-DRB1*0401 和 HLA-DRB1*0404 (Cell 1996, 85, 307-10)。与相应的含有精氨酸的多肽相比, 将多肽瓜氨酸化就能与 HLA-DRB1*0401 和 HLA-DRB1*0404 两种“袋形”抗原更好地结合 (J India Rheumatol Assoc 2004, 12, 143-6)。在不同地区的人群中, 这些等位基因也略有不同。DRB1*0401 主要出现在北欧和北美地区的人群中, 有证据表明该基因与类风湿关节炎所导致的“特大关节”表征 (extraarticular manifestations) 有联系, 在 DRB1*0401/DRB1*0404 杂合基因型中尤为突出。DRB1*0403、DRB1*0406 和 DRB1*0407 与 DRB1*0401、*0404 或 *0101 基因组合后会增加类风湿关节炎病情的发展可能。DRB1*0404 与 DRB1*0408 只要存在于白色人种中。DRB1*0405 很少在北欧人群中, 但在亚洲和环地中海沿岸国家的人群中极其普遍。DRB1*0101 主要存在于北欧和北美人群中。美洲印第安人群中则为 DRB1*1402 和 *1406 (Hum Immuno 2000, 61, 1254-1261)。虽然这些与类风湿关节炎相关的基因在各地区人群中各有不同, 但研究发现在 DRB1 的第三高度可变区 (HV3) 具有共享表位 (shared epitope, SE), 在 70-74 位氨基酸残基都为 QKRAA、QRRRA 或 RRRRA (Clinica

Chimica Acta 2004,350,17-34)。

[0019] 将一群有几个共享表位基因型的类风湿关节炎患者与具有抗 CCP2 抗体的患者比较研究表明,一种共享表位等位基因与抗 CCP2 抗体的产生具有密切的内在联系 (Arthritis Rheum 2000,50,2113-21;Arthritis Res Ther 2004,6, R303-8)。经证实,这一关联是由于 MHC 分子共享表位 β 链的 70-74 位氨基酸残基 (Q/R,K/R,R,A,A) 形成第 4 个锚定袋 (P4),其与电中性或负电荷氨基酸具有高度亲和性 (J Immuno 2003,171,538-541)。当带正电荷精氨酸在 PAD 酶作用下转换成电中性的瓜氨酸后,得到的翻译后修饰蛋白 / 多肽亲和力远远大于精氨酸与 P4 的亲和力,并能够激活 CD4⁺T 细胞,这些“瓜氨酸特异 T 细胞”可有助于抗瓜氨酸蛋白 (多肽) 抗体的产生 (J Immuno 2003,171,538-541;Arthritis Rheum 1987,30,1205-13;Rheum Dis Clin North Am 1992,18,741-59;Arthritis Rheum 2005,52,1063-68)。这些结果表明具有共享表位的 DBR1 等位基因能激活类风湿关节炎患者自身免疫反应。

[0020] 综合目前的研究结果,抗 CCP 抗体对 RA 具有较高的专一性,能将 RA 与其它与 RA 相似的疾病相区分,这类抗体存在于绝大多数的病人体内,在疾病的早期就能检测到,有助于对疾病的预测,能通过简单的方式加以检测 (J India Rheumatol Assoc 2004,12,143-6)。

[0021] 将 CCP 肽用于类风湿关节炎的体外 ELISA 检测已得到广泛研究,也有诸多商业化的检测试剂盒。单次 ELISA 检测通常需要较大的样本数,检测所用的时间也较长,其检测过程还需要专业的人员进行操作,对医疗机构的依赖度较大,从而不利于普通病患对病程的自助监测。

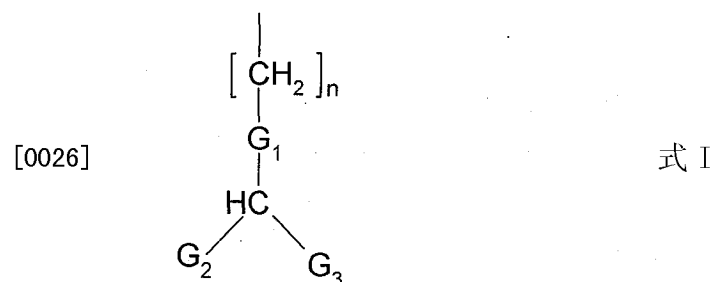
发明内容

[0022] 本发明的一个目的在于提供一种检测类风湿关节炎抗体的组合物,包括 CCP 肽、与其共价结合的高分子聚合物和载体介质。

[0023] 本发明的另一个目的在于提供一种用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,包括 CCP 肽、与其共价结合的高分子聚合物和检测介质,实现对类风湿关节炎免疫抗体的快速检测。

[0024] 本发明的又一个目的在于提供一种用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,包括 CCP 肽、与其共价结合的高分子聚合物、样品垫、胶体金结合垫、检测垫、吸水垫和底板,实现对类风湿关节炎免疫抗体的快速检测。

[0025] CCP 肽是一种由 5-50 个氨基酸通过酰胺键互相连接,且在不相邻的两个氨基酸侧链之间通过共价键形成的环形结构有机分子,氨基酸选自于 20 种基本氨基酸,在其序列当中至少有一个精氨酸侧链被修饰,修饰的精氨酸侧链具有式 I 所示的结构,



[0027] 其中 G1 为 O、NH 或 CH₂;G2 为 NH₂、CH₃、NHCH₃ 或 N(CH₃)₂;G3 为 O、NH、NHCH₃ 或 NHCH₃;

n 为 2、3 或 4；

[0028] 其中当 G1 为 NH, G2 为 NH₂ 时, G3 不为 NH。

[0029] 进一步的, 一种 CCP 肽由 10-40 个氨基酸通过酰胺键互相连接, 且通过序列上不相邻的两个半胱氨酸侧链巯基之间形成二硫键, 在其序列当中至少有一个瓜氨酸 (Cit)。

[0030] 一种上述 CCP 肽的氨基酸序列, 具体如下：

[0031] His-Gln-Cys-Xaa1-Xaa2-Phe-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Cys-Gly,

[0032] 其中, Xaa1 为 His 或 Ala ;Xaa2 为 Gln 或 Arg ;Xaa3 为 Arg 或 Gln ;Xaa4 为 Phe 或 Met ;Xaa5 为 Arg ;Xaa6 为 Gly 或 His ;Xaa7 为 Arg ;Xaa8 为 Ser 或 Arg ;Xaa9 为 Arg 或 Leu ;Xaa10 为 Ala 或 Ile ;Xaa11 为 Ala 或 Arg, 其中至少有一个精氨酸被修饰。

[0033] 另一种上述 CCP 肽的氨基酸序列, 具体如下：

[0034] His-Gln-Cys-Xaa1-Xaa2-Phe-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Cit-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Cys-Gly,

[0035] 其中, Xaa1 为 His 或 Ala ;Xaa2 为 Gln 或 Arg ;Xaa3 为 Arg 或 Gln ;Xaa4 为 Phe 或 Met ;Xaa5 为 Arg 或 Cit ;Xaa6 为 Gly 或 His ;Xaa7 为 Ser 或 Arg ;Xaa8 为 Arg 或 Leu ;Xaa9 为 Ala 或 Ile ;Xaa10 为 Ala 或 Arg。

[0036] 具体地, 上述 CCP 肽的氨基酸序列如 SEQ ID No :1-261, 其第三位 Cys 与第十六位 Cys 之间形成二硫键。

[0037] 高分子聚合物 (polymer) 是指分子量大于 2,000Da 的化合物, 分子间由结构单位 (structural unit) 或单体经由共价键相互连接在一起。其结构可以为直线型 (linear)、分枝型 (branch/multi-arm) 或分叉型 (dendrimer)。所述聚合物选自于聚乙二醇、聚氨基酸、聚核苷酸、聚乳酸、聚赖氨酸、聚亚胺和 10 个以上单糖通过糖苷键形成的多聚糖 (polysaccharide), 如 :淀粉及其水解产物、纤维素、甲壳素或葡聚糖。

[0038] 分叉型聚合物 (dendrimer) 一般为聚氨基胺 (poly(amidoamine), PAMAM), 可以分别由氨或乙二胺为起始物制备 (Clin. Chem., 1994, 40, 1845-1849), 也有使用氨基酸聚合而成 (J Immuno Method, 1996, 196, 17-32), 如 :赖氨酸和精氨酸。所得聚合物具有活性基团, 如 :氨基、羟基或羧基, 聚合次数越多, 其分子量越大, 官能团也越多, 所能结合的分子也相应增加。

[0039] 聚乙二醇选自于两端均未封闭或一端封闭的聚乙二醇, 封闭基团选自于 C1-C30 的烷基, C1-C30 的脂肪酸或糖基。聚乙二醇选自于分子量 2,000-100,000Da, 可以选择 2,000-50,000Da, 一般选择 5,000-50,000Da。进一步的, 所述封闭基团选自于 C1-C20 的烷基, 通常选择 C1-C10 的烷基, 优先选择甲基、乙基或丙基。

[0040] 聚氨基酸包括由相同氨基酸聚合而成的寡聚分子, 也包括由不同分子聚合而成的多聚分子, 蛋白质或多肽是其天然存在形式。

[0041] 上述 CCP 肽与高分子聚合物共价结合 (covalent conjugate), 形成的共价键如 :酰胺键 (amide bond)、尿键 (urine bond)、酯键或二硫键。CCP 肽通过其氨基酸侧链、N 末端氨基或 C 末端羧基与高分子聚合物相结合。这种结合可以通过如 :N- 羟基琥珀酰亚胺、马来酸酐或丙 / 乙醛基等试剂将氨基酸侧链、N 末端氨基或 C 末端羧基进行活化后与高分子聚合物相结合, 也可以适用前述相同或不同的方式, 先活化高分子聚合物的基团后, 再与

CCP 肽相结合。其它还有通过腙 (hydrazone)、肟 (oxime)、巯基或噻唑烷 (thiazolidine) 等方式结合 (J. Immuno. Method, 1996, 196, 17-32)。

[0042] 上述 CCP 肽与糖类分子之间的结合方式参见 J. Pharma. Sci. 87, 326-332 ; Adv. Drug deliv. Rev. , 6, 103-131 ; Adv. Drug deliv. Rev. , 13, 251-267。聚乙二醇与上述 CCP 肽的结合方式参见 Adv. Drug deliv. Rev. , 28, 275-299 ; Adv. Drug deliv. Rev. , 54, 453-609 ; Adv. Drug deliv. Rev. , 60, 1-88。由于 CCP 肽聚合物结合所涉及的化学反应相同或相似, 这些结合方式同样适用于 CCP 肽与其它聚合物结合的反应当中。

[0043] CCP 肽连接还可以通过连接子 (space linker) 以化学连接的方式与高分子聚合物间接连接。这种连接子选自于氨基酸长度 1-500 的多肽或蛋白质、分子量在 100-2, 000Da 的聚合物或有机小分子。如: 分子量为 200-2, 000Da 的两端活化的聚乙二醇 (NOF Corporation)、 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 、 $\text{SH}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 或两端活化的 C1-C30 的脂肪酸 (J. Gene. Med. , 2005, 7, 604-612)。化学连接可以是 CCP 肽 N 或 C 末端与上述连接子上的活化基团连接, 也可以由 CCP 肽某一个氨基酸侧链与连接子上的活化基团连接。连接子与抗原之间形成共价键, 如: 酰胺键、尿键、酯键、硫醚键、腙键 ($-\text{CH} = \text{N}-\text{NH}-$)、肟键 ($-\text{CH} = \text{N}-\text{O}-$) 和二硫键。

[0044] 有机小分子选自于各类氨基酸、各类单糖、各类维生素 (Vitamin)、由两个单糖单元通过糖苷键形成的二糖 (disaccharide) (如: 蔗糖、乳糖或麦芽糖)、由 2-10 单糖通过糖苷键形成的寡聚糖 (oligosaccharide) (如: 低聚异麦芽糖、低聚木糖或低聚半乳糖) 和分子量在 100-2, 000Da 的有机分子。

[0045] 一种用于检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物, 包括 CCP 肽、高分子聚合物和载体介质。其中, CCP 肽与高分子聚合物共价结合, 之后高分子聚合物通过共价或非共价形式结合于载体介质上。

[0046] 载体介质选择固相或液相。固相介质选择塑料或玻璃。

[0047] 塑料应当理解为全部或部份由碳与氧、氢、氮及其它有机及无机元素化合而成, 在制造的最后阶段成为固体, 在制造中某些阶段是液体 (塑料材料在成为最终产品以前, 在某些阶段必需要能够流动), 因而可以加热或加压力, 或二者并用的方式, 使其形成各种形状, 此庞大而变化多端的材料族类中的任何一种, 如树脂、热固性树脂、纤维素衍生物等, 在一条长链的分子结构中存在众多的重复原子或分子。塑料包括人工合成或自然界有机材料。制成载体介质的所用的塑料或使用一种塑料材料, 或使用几种塑料材料在物理上的叠加或相加后的复合, 其具体形态为塑料板或试纸条。

[0048] 玻璃应当被理解为易碎的非晶体物质, 这些物质可以是透明的也可以是半透明的, 通常由熔融硅和硅碳酸盐融合组成。玻璃还可以认为是一类不具有结晶过程, 而是由熔化状态固化而来的材料, 大体上由 Na_2O 、 CaO 和 6SiO_2 化学氧化物组成, 具有光学属性和各种机械属性。

[0049] 具体的, 塑料板是由聚苯乙烯、聚乙烯、聚氯乙烯或聚碳酸酯等制成的直板或具有多孔构造的酶标板; 试纸条是由聚苯乙烯、聚乙烯、聚氯乙烯、聚酯或纤维素及其衍生物等单独或复合制成的薄片或膜。

[0050] CCP 肽与高分子聚合物共价结合形成 CCP 肽聚合物, 其上高分子物质结合于载体介质, 使得每平方厘米介质上的 CCP 肽大于 20ng, 可以为 100ng-1000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 一般选择 100ng-500 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 优先选择 1 μg -100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

[0051] 另一种用于检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,包括 CCP 肽、高分子聚合物和载体介质。其中,CCP 肽选自于 SEQ ID No :1-261 中任意一种或几种以任意比例的组合,并与高分子聚合物共价结合,形成的 CCP 肽聚合物共价或非共价地结合于载体介质上,载体介质上结合的 CCP 肽含量为 $1\mu\text{g}-50\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

[0052] 另一种用于检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,包括 CCP 肽、高分子聚合物和检测介质。其中,CCP 肽选自于 SEQ ID No :1、3 和 119,以摩尔比 1 : 1 : 1 共价结合于高分子聚合物,形成的 CCP 肽聚合物共价或非共价地结合于载体介质上,载体介质上结合的 CCP 肽含量为 $1\mu\text{g}-50\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

[0053] 将上述各种组合物用于检测类风湿关节炎免疫抗体的检测,其检测方法可以有多种,例如:间接酶联免疫测定法、双抗原夹心酶免疫测定法、侧向层析快速检测法、免疫渗滤检测法和蛋白芯片检测法等。

[0054] 一种用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,包括 CCP 肽、与其共价结合的高分子聚合物,结合于检测垫的 CCP 肽含量为 $100\text{ng}-1000\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

[0055] 侧向层析 (Lateral Flow Immunoassay, LFIA) 通常采用试纸条,样品经样品垫 (sample pad) 上样,在毛细现象的作用下依次经过标记结合垫 (conjugate pad)、检测垫 (membrane) 和吸水垫 (wick) 后完成一次检测。样品中的待测分子与标记结合垫中的显色标记结合,当其检测垫的检测区 (test line, T 线) 分子特异结合时被留置,未被检测区分子留置的标记物被控制区 (control line, C 线) 的抗体结合,从而实现目标分子的检测。样品垫、标记结合垫、检测垫和吸水垫都固定于支撑底板 (backing)。

[0056] 侧向层析试纸条的各个组成部分由聚苯乙烯、聚乙烯、聚氯乙烯、聚酯或纤维素及其衍生物等制成。

[0057] 标记结合垫上结合有显色标记物,可以使用的标记物有:胶体碳、胶体金、胶体硒、脂质体、顺磁粒子、量子点、金属离子、有机荧光分子或彩色微球。这些标记物上通常结合有配基,配基能与待测样品中的分子结合并使分子标记上标记物。这些配基选自于葡萄球菌 A 蛋白、免疫球蛋白、毒素、糖蛋白、酶、多肽、抗生素、激素和牛血清白蛋白或与待测样品中的分子相结合的有机分子。

[0058] 由于脂质体具备包涵高浓度分子,将其应用于侧向流层析就能够将检测灵敏度增加 2-3 个数量级。根据检测的实际需要,可见光染料、荧光染料、酶或电活化复合物能直接包被于大小为 $50\text{nm}-800\text{nm}$ 的脂质体内。用于侧向流层析的脂质体一般为 $200\text{nm}-400\text{nm}$,染料通常为红色的硫氰酸盐。为了适应检测配基的种类,脂质体表面的功能基团衍生化后就能交联识别待测配基的其它分子。

[0059] 胶体碳 (Colloidal Carbon) 也称为“India Ink”,可作为一种标记物用于快速免疫化学检测 (J. Biotechnol., 1993, 30, 185-195)。美国专利 5,641,689 公开了一种用于蛋白质吸附的胶体碳制备方法,从而解决了胶体碳颗粒不稳定的问题。用于侧向流层析的胶体碳一般为 $100\text{nm}-200\text{nm}$ 。

[0060] 量子点 (Quantum Dots) 是一种直径在 $1-100\text{nm}$ 之间,能够接受激发光产生荧光的半导体纳米颗粒。其由 CdSe, CdS, ZnSe, InP 或 InAs 组成,或在 CdSe 的核上有一层 AnS 或 CdS。现有技术已能够将量子点大小制备成极度一致,并具有在 $10-50\text{nm}$ 内极窄的发射光带宽。

[0061] 根据所需要的颗粒大小,有多种方式能在实验室当中制备胶体金 (Colloidal Gold) (Methods for Synthesis of Colloidal Gold. In “Colloidal Gold: Principles, Methods, and Applications”, Academic Press, Inc. San Diego, Vol. 1, 1989)。几乎所有的方法都是使用还原剂在可控的范围内将金离子转化为单质金。所用的还原剂包括硼氢化钠、黄磷、乙醇、抗坏血酸、柠檬酸钠和柠檬酸-单宁酸。Frens 等人 (J. Microsc. (Oxford) 1981, 123, 201) 以氯金酸 (HAuCl_4) 为原料使用柠檬酸钠制备胶体金是最常用的方法。

[0062] 在加入还原剂之前,溶液中含有 100% 金离子。加入还原剂之后,溶液中金原子的含量立即出现急剧的上升,直到其达到过饱和。紧接着在一个被称作核化的过程中发生凝集,在核化位点形成由 11 个金原子构成的中央的二十面体金核心。还原剂越多,产生的晶核越多,从而产生的金颗粒也越多。在一个含既定数目氯化金的溶液中,形成的核化位点的数目越多,最终形成的每个金颗粒的尺寸就越小。因而微粒的大小可通过所加入的还原剂的量来精细调控。如果生产条件经过优化,所有的核化位点都可以在瞬间同时发生,使得所形成的金颗粒大小都完全一致(即单分散型)。

[0063] 金颗粒悬浮于液体当中形成了胶体金。由于溶液中残留有负离子,从而使每一个颗粒都由负电荷层所围绕。这种电荷层称之为 Zeta 电势,它能使金颗粒之间互相排斥并悬浮于液体中。随着溶液当中的总离子浓度改变,Zeta 电势也能被压缩或扩张。

[0064] 大分子配基(如:蛋白质、多肽或抗体)通过静电力 (electrostatic) 和疏水相互作用的吸附于胶体金上。胶体金上标记抗体时,不能有过量的待标记抗体存在。因为过量的游离的抗体会跟胶体金上的抗体与抗原发生竞争反应,导致出现假阴性,而且过量的抗体蛋白会影响到标记物的稳定性。蛋白质和胶体金结合的最佳条件在蛋白质的等电点附近。蛋白通过以下机制于几秒之内吸附于金表面:金粒子所带负电荷与蛋白内带阳性电荷氨基酸(如:赖氨酸)相互吸引;蛋白通过色氨酸与金粒子表面之间的疏水吸附作用;蛋白中的半胱氨酸的巯基与金粒子间的配价结合。

[0065] 在与胶体金结合的过程中,控制配基和胶体金的 pH 至关重要。在结合之前,应当将两者的 pH 调节至略高于配基等电点。低于配基的 pK_i ,会发生配基诱导的凝聚,而高于配基的 pK_i ,则会由于配基与胶体金之间的电荷排斥而限制吸附量。这种依赖 pH 的情况一般只在蛋白质配基上发生,可以采用聚乙二醇来作为胶体金的稳定剂来解决。结合胶体金最佳的 pH 值可以使用一种简单的方法来确定 (Experimentia 1975, 31, 1147)。对于大多数抗体而言, $\text{pH} 7.5$ 是一个具有普遍适用的值。碳酸钾、氯化钾和稀释的盐酸可用于胶体金 pH 的调节。制备好的胶体金结合体 (colloidal gold conjugate) 可以通过低速离心或切相流滤膜收集,为了避免结合体的大量损耗,最好用 BSA 溶液预处理切相流滤膜。

[0066] 随着特异蛋白的结合,胶体金结合体必须用适当的试剂进行稳定,通常使用 BSA、明胶、聚乙二醇或酪蛋白。使用稳定剂有双重功能,一是它可通过封闭胶体表面未和特异性蛋白结合的位点而减少了非特异性反应;二是它可有助于更稳定的悬液的形成。胶体金最常用的防腐剂为 0.1% 叠氮化合物。

[0067] 在标记抗体时,粒径在 40–100nm 的胶体金颗粒能比较顺利标记到 IgG 抗体上。40nm 的胶体金颗粒提供最大的可视性和最小的空间位阻。如果用于标记分子的分子量小于 160kDa, 20nm 胶体金颗粒更适合。20nm 胶体金颗粒通常用于标记链霉亲和素、A 蛋白和

抗原,这些被标记蛋白的分子量小于 60kDa。

[0068] 光吸收性胶体金在可见光范围内有一单一光吸收峰,这个光吸收峰的波长 (λ_{\max}) 在 510 ~ 550nm 范围内,随胶体金颗粒大小而变化,大颗粒胶体金的 λ_{\max} 偏向长波长,反之,小颗粒胶体金的 λ_{\max} 则偏于短波长。呈色性微小颗粒胶体呈红色,但不同大小的胶体呈色有一定的差别。最小的胶体金 (2 ~ 5nm) 是橙色的,中等大小的胶体金 (10 ~ 20nm) 是酒红色的,较大颗粒的胶体金 (30 ~ 80nm) 则是紫红色的。根据这一特点,用肉眼观察胶体金的颜色可粗略估计金颗粒的大小。

[0069] 由于胶体金的粒径不同其在可见光区的最大吸收波长 (λ_{\max}) 亦有区别,可以采用分光光度计扫描 λ_{\max} 来估计胶体金颗粒的粒径。电镜观察能比较精确地测定胶体金的平均粒径,如:用预先处理好的覆有 Formvar 膜的镍网浸入胶体金溶液内,取现放在空气中干燥或 37℃ 烤箱烤干,然后在透射电镜下观察,主要观察金颗粒的大小和颗粒是否均匀一致。

[0070] Danscher (Histochemistry, 1984, 81, 331 ;Histochemistry, 1981, 71, 81) 和 Holgate (J. Histochem. Cytochem., 1983, 31, 938) 在免疫组织染色中通过单质银来增强胶体金显色,从而发现银盐 (如:乳酸银或醋酸银) 可增强金标信号 (Mikroskopie (Vienna) 1985, 42, 318)。当在传统的胶体金侧向流免疫检测中使用银原子后,金标信号能提高 1-2 数量级 (J. Immunol. Meth., 140, 131-134)。所有的反应物 (包括金结合体及增强剂银盐) 都被干燥于测试条带上仅由样品溶开。这种间接的增强技术有望在 pg/ml 的范围内对待分析物进行检测。增强剂银盐通常置于试剂条上的样品垫与胶体金标记垫之间。

[0071] 检测垫使用的材料选自于醋酸纤维素、硝酸纤维素、再生纤维素、尼龙和聚偏二氟乙烯。其中,硝酸纤维素是最常用的材料。膜孔径在 15-20 μm 时,液体在膜上的流速会更快。由于普通膜孔平行于膜平面而无法测量,侧向流膜通常依据侧向流的流速进行分类,以“s/4cm”为单位,即每 4cm 膜水的层析时间。Millipore 公司提供的 6 种型号的膜 (Hi-Flow Plus 240、180、135、90、120、90 和 75), 其上数值就代表相应的每 4cm 膜水的层析时间,但是流速越快其检测灵敏度也越低,一般以 135s/4cm 和 180s/4cm 两种型号最为常用。

[0072] 另一种用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,包括 CCP 肽、与其共价结合的高分子聚合物,结合于检测垫的检测区的 CCP 肽含量为 100ng-1000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

[0073] 另一种用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,包括 CCP 肽,与其共价结合的高分子聚合物,结合于检测垫的检测区的 CCP 肽含量为 1 μg -50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,所述 CCP 肽选自于 SEQ ID No :1-261 中任意一种。

[0074] 另一种用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,包括 CCP 肽,与其共价结合的高分子聚合物,结合于检测垫的检测区的 CCP 肽含量为 1 μg -50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,所述 CCP 肽选自于 SEQ ID No :1-261 中任意几种以任意比例的组合。

[0075] 另一种用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,包括选自于 SEQ ID No :1、3 和 119 的 CCP 肽,以摩尔比 1 : 1 : 1 共价结合于高分子聚合物,结合于检测垫的检测区的 CCP 肽含量为 1 μg -50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

[0076] 上述用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物,其高分子聚合物可以选自于牛血清白蛋白 (bovine serum albumin, BSA)、人血清白蛋白 (Humal serum albumin,

HSA)、兔血清白蛋白 (RSA)、鸡卵清白蛋白 (ovalbumin, OVA) 钥孔血蓝蛋白 (keyhole limpet hemocyanin, KLH)、dendrimer、聚赖氨酸、聚乙二醇或抗体。检测垫的检测区面积一般为 3.3mm×0.8mm。

[0077] 本发明技术方案实现的有益效果

[0078] 本发明将 CCP 肽共价结合于高分子聚合物后形成的抗原结合于检测介质上能够实现类风湿关节炎免疫抗体的体外检测。

[0079] CCP 肽聚合物用于侧向层析不仅能够实现类风湿关节炎免疫抗体的快速体外检测,而且便于患者自助诊断,为及时了解病情发展提供参考。

[0080] 将不同序列的 CCP 肽共价结合于高分子聚合物后形成的抗原用于侧向层析,提高了抗体检测的灵敏度和专一性,增加了检测的准确性,扩大了检测的适用人群。

[0081] 本发明所涉及的术语与其一般概念相同。

[0082] 所述的“CCP 肽与其共价结合的高分子聚合物”、“CCP 肽聚合物”或“CCP 肽与高分子聚合物共价结合体”指 CCP 肽直接或通过连接子间接与高分子聚合物共价结合。

[0083] 所述的“载体介质”由塑料或玻璃制成,能与 CCP 肽或 CCP 肽与高分子聚合物共价结合体共价或非共价结合,为 CCP 肽聚合物与抗体的结合提供支持。

[0084] 所述的“检测介质”由塑料或玻璃制成,能与 CCP 肽或 CCP 肽与高分子聚合物共价结合体共价或非共价结合,为 CCP 肽聚合物与抗体的结合与检测提供支持。在侧向层析当中,检测介质包括样品垫、标记结合垫、检测垫、吸水垫、支撑底板以及结合于介质上的必需物质,如:标记结合垫上的标记物,与标记物相结合的配基和结合于检测垫 C 线上的抗体等。其中,配基如:葡萄球菌 A 蛋白、免疫球蛋白、毒素、糖蛋白、酶、抗生素、激素和牛血清白蛋白等。

[0085] 所述的“检测线”或“检测区”均指在侧向层析中结合有 CCP 肽的区域。

[0086] 所述的“控制线”或“控制区”均指在侧向层析中结合有能与标记物上配基相结合的分子的区域,如:标记物上结合有鼠抗人 IgG,该区域可以结合有羊抗鼠 IgG,以实现与鼠抗人 IgG 相结合并在该区域显色。

[0087] 所述的“C1-C10 烷基”、“C1-C20 烷基”和“C1-C30 烷基”指直链或支链烷基,数字表示基团所含的碳原子数。

[0088] 所述的“C1-C30 的脂肪酸”指饱和或不饱和的直链或支链碳链,其上至少有一个羧基,数字表示基团所含的碳原子数。

[0089] 所述的“C1-C30 的糖基”,其数字表示基团所含的碳原子数。

具体实施方式

[0090] 以下详细描述本发明的技术方案。本发明实施例仅用以说明本发明的技术方案而非限制,尽管参照较佳实施例对本发明进行了详细说明,本领域的普通技术人员应当理解,可以对发明的技术方案进行修改或者等同替换,而不脱离本发明技术方案的精神和范围,其均应涵盖在本发明的权利要求范围中。

[0091] 本发明所用的试剂若未明确指明,则均购自于西格玛-奥德里奇 (Sigma-Aldrich)。

[0092] 实施例 1 多肽 I 的合成

[0093] 多肽采用 Fmoc 化学方法,通过固相合成技术合成。该方法的具体步骤参见 Eur. J. Immunol. 1994, 24, 3188-3193 ;J. Org. Chem. 1972, 37, 3404-3409 ;黄惟德,陈常庆多肽合成,北京:科学出版社,1985。

[0094] 二硫键的形成方法及其步骤可以参见文献:黄惟德,陈常庆多肽合成,北京:科学出版社,1985, p85 ;Michael W. Pennington Peptide Synthesis Protocols (Methods in Molecular Biology), Humana Press, 1994, p91-169。

[0095] 通过上述步骤,合成多肽的具体序列为:

[0096] 多肽 I: His-Gln-Cys-Ala-Arg-Phe-Gln-Met-Arg-His-Cit-Arg-Leu-Ile-Arg-Cys-Gly, 其上第三位和第十六位 Cys 通过巯基形成二硫键,并使多肽形成环状结构,并能模拟 β -转角结构。

[0097] 实施例 2 多肽 II 的合成

[0098] 根据实施例 1 所公开的方法合成多肽 II: His-Gln-Cys-Ala-Arg-Phe-Gln-Met-Cit-His-Cit-Arg-Leu-Ile-Arg-Cys-Gly, 其上第三位和第十六位 Cys 通过巯基形成二硫键,并使多肽形成环状结构,并能模拟 β -转角结构。

[0099] 实施例 3 多肽 III 的合成

[0100] 根据实施例 1 所公开的方法合成多肽 III: His-Gln-Cys-His-Gln-Phe-Arg-Phe-Cit-Gly-Cit-Ser-Arg-Ala-Ala-Cys-Gly, 其上第三位和第十六位 Cys 通过巯基形成二硫键,并使多肽形成环状结构,并能模拟 β -转角结构。

[0101] 实施例 4 多肽的纯化

[0102] 先将蛋白质或多肽末端的保护基在二甲基酰胺 (DMF) 溶剂中脱保护,中和。再用氟化氢将多肽从合成树脂上切下,得到的粗产物经过反相色谱 C18 或 C8 柱 (如: $5\ \mu\text{m}$, $250\times 4.6\text{mm}$), 以流动相 A (0.1% (v/v) 三氟乙酸乙腈溶液) 和流动相 B (0.1% (v/v) 三氟乙酸水溶液) 为梯度洗脱溶剂。在 45 分钟内,流动相 A 占 A、B 两相总体积 0% (v/v) 变化到 100% (v/v) 收集得到目标多肽,通过脱盐色谱柱 (GE Healthcare) 或旋转蒸发去除有机溶剂,目标多肽可以通过 LC-MS 连用或将收集得到的多肽直接进样的方式通过 ESI 质谱得到的分子量来确定。(参见:中国分析化学 2002, 30, 1126-9)

[0103] 实施例 5 多肽 I 和多肽 II 的纯度与分子量检测

[0104] 上述合成出的多肽 I 和多肽 II 分别通过反相色谱 (RP-HPLC) 测定,其具体方法为:

[0105] $4.6\times 250\text{mm}$ $5\ \mu\text{m}$ C18 分析柱 (Kromasil);

[0106] 流动相 A 为三氟乙酸 (trifluoroacetic, TFA) 加入 100% 乙腈 (acetonitrile, ACN) 中,使得 TFA 浓度为 0.1% (v/v);

[0107] 流动相 B 为 TFA 加入 100% 水中,使得 TFA 浓度为 0.1% (v/v);

[0108] 流速为 1.0ml/min;

[0109] 检测波长为 220nm;

[0110] 洗脱梯度:以流动相 A 占 A、B 两项总体积 15% (v/v) 的比例平衡,进样后,采用线性梯度洗脱 (Gradient Elution),在 25 分钟内流动相 A 占 A、B 两项总体积从 15% (v/v) 改变至 50% (v/v) 的比例,之后以 100% (v/v) 流动相 A 平衡 5 分钟。

[0111] 多肽 I 的保留时间 (Retention Time) 为 12.5,其纯度大于 95%。

- [0112] 多肽 II 的保留时间为 13.2, 其纯度大于 95%。
- [0113] 通过 ESI 质谱分别测定多肽 I 和多肽 II 的分子量, 其具体条件为:
- [0114] 质谱 (Probe) ESI
- [0115] 质谱电压 (Probe bias) +4.5kv
- [0116] 喷雾器流速 (Nebulizer Gas Flow) 1.5L/min
- [0117] 检测器 (Detector) 1.5kv
- [0118] 样品电离化装置 (CDL) -20.0v
- [0119] 流动相流速 (T. Flow) 0.2ml/min
- [0120] CDL 温度 (CDL Temp) 250℃
- [0121] 缓冲液浓度 (B. conc) 50% H₂O, 50% ACN
- [0122] 加热块温度 (Block Temp) 200℃
- [0123] 多肽 I 分子量为 2167.59Da; 多肽 II 分子量为 2168.58Da。
- [0124] 实施例 6 多肽 III 的纯度与分子量检测
- [0125] 上述合成出的多肽 III 通过反相色谱 (RP-HPLC) 测定, 其具体方法为:
- [0126] 4.6×250mm 5 μm C18 分析柱 (Kromasil);
- [0127] 流动相 A 为三氟乙酸 (trifluoroacetic, TFA) 加入 100% 乙腈 (acetonitrile, ACN) 中, 使得 TFA 浓度为 0.1% (v/v);
- [0128] 流动相 B 为 TFA 加入 100% 水中, 使得 TFA 浓度为 0.1% (v/v);
- [0129] 流速为 1.0ml/min;
- [0130] 检测波长为 220nm;
- [0131] 洗脱梯度: 以流动相 A 占 A、B 两相总体积 10% (v/v) 的比例平衡, 进样后, 采用线性梯度洗脱 (Gradient Elution), 在 25 分钟内流动相 A 占 A、B 两相总体积从 10% (v/v) 改变至 35% (v/v) 的比例, 之后以 100% (v/v) 流动相 A 平衡 5 分钟。
- [0132] 多肽 III 的保留时间为 9.32, 其纯度大于 95%。
- [0133] 使用与实施例 5 相同的质谱条件, 测定多肽 III 的分子量为 2017.26Da。
- [0134] 实施例 7 多肽与高分子聚合物的结合
- [0135] 将 2mg 载体蛋白 BSA 溶于 200 μl 去离子水, 2mg 上述三种 CCP (摩尔比为 1:1:1) 溶解于 0.5ml 偶联缓冲液 (0.1mol/L MES, 0.9mol/L NaCl, 0.2g/L NaN₃, pH4.7) 中。将 0.5ml CCP 溶液加入 200 μl 载体蛋白溶液。将 1ml 浓度为 10mg/ml 的 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺 (EDC) 溶液加入 CCP 和 BSA 的混合液中, 轻轻混匀, 在室温下反应 2h, 用 0.01mol/L pH7.4 磷酸缓冲液于 4℃ 透析 3 天, 分装后在 4℃ 保存。
- [0136] 实施例 8 IgG 标记胶体金
- [0137] 加热 100ml 超纯水至 80-90℃, 加入 1% (w/v) 的 H₂AuCl₄ 1.64ml, 继续加热搅拌至沸腾。充沸腾约 10s, 迅速加入现配的柠檬酸三钠溶液 (0.0236g 柠檬酸三钠, 配成约 1% (w/v) 的浓度)。搅拌沸腾反应 6min。室温冷却。
- [0138] 在每 100ml 制备好的已冷却至室温的金溶胶中, 加入 1ml 0.1M (PH7.0) 的磷酸缓冲液, 用 1M 的 NaOH, 调 pH 至 7.5。
- [0139] 加入 1mg 鼠抗人 IgG (杭州基隆生物技术有限公司) (0.1M 磷酸缓冲液稀释到 1mg/ml), 室温搅拌 40min。

[0140] 加入 BSA 溶液封闭 20min 以上 (10% (w/v) 的溶液, 加 1ml)。10,000rpm 离心 25min, 弃上清。

[0141] 沉淀用浓度为 0.01% (w/v) BSA 的磷酸缓冲液清洗 (0.002M, pH7.0); 10,000rpm 离心 25min, 弃上清; 沉淀用含 1% (w/v) BSA 的 PEG20,000 溶解, 加入 20% (w/v) 的蔗糖和 5% (w/v) 的海藻糖, 溶解, 用微孔滤膜过滤, 测 535nm 波长下的吸收值。

[0142] 实施例 9 多肽-BSA 结合于检测垫

[0143] 取适当浓度的 CCP-BSA 抗原, 用点膜机包被在检测区上, 包被后的纤维素膜经干燥箱适当干燥后备用。

[0144] 在硝酸纤维素膜上点控制线 (control line, C 线) 和检测线 (test line, T 线), 喷量为 $1.2 \mu\text{g}/\text{cm}$ 。

[0145] C 线溶液为用稀释液 $1 \times \text{PBS}$ (3% 海藻糖) 配制成 $1\text{mg}/\text{ml}$ 的羊抗鼠 IgG (杭州基隆生物技术有限公司)。

[0146] T 线溶液为用稀释液 0.02M Tris (2% 海藻糖, 0.5% NaCl, pH8.0) 配制成 CCP-BSA 抗原, 其中 CCP 肽的浓度为 $1.8\text{mg}/\text{ml}$ 。

[0147] 将点好的片材于 37°C 烘箱中烘 2h。

[0148] 实施例 10 金标检测实施例

[0149] 抗-CCP 抗体金标检测试纸, 包括底板、吸水垫、硝酸纤维素膜、结合有鼠抗人 IgG 单克隆抗体金标 (实施例 8) 的标记结合垫和样品垫; 底板中部为硝酸纤维素膜, 硝酸纤维素膜上设置有一条试验线 (T 线) 和一条控制线 (C 线), 底板一端为吸水垫, 另一端为样品吸收垫, 硝酸纤维素膜的两端分别与吸水垫和金标垫相互交叠连接, 采用侧向层析 (间接固相免疫金层析法) 定性检测样品中的抗-CCP 抗体。试验线上结合有实施例 7 制备的 CCP-BSA 结合物, 控制线上结合有羊抗鼠 IgG (实施例 9)。

[0150] 在胶体金颗粒上标记鼠抗人 IgG, 在试纸的检测区 (T 线) 包被 CCP 多肽, 控制区 (C 线) 包被有抗鼠 IgG 抗体。检测时, 样品中的抗-CCP 抗体与免疫金垫的胶体金标记鼠抗人的 IgG 结合成结合物, 该结合物随着膜的毛细管作用迁移到达检测区, 与膜上的 CCP 多肽起反应, 出现一条红色条带, 不管标本中是否存在抗-CCP 抗体, 当液面继续迁移至固定有抗鼠 IgG 区带时, 控制区必定会出现一条红色条带。如果检测区出现有色条带, 则提示阳性结果, 表明被检测者体内有类风湿关节炎抗体; 只有控制区出现红色条带, 则提示阴性结果, 表明被测者没有类风湿关节炎免疫抗体; 红色条带同时作为试纸的内控标准, 有助于判定样品量是否足够或层析过程是否正常。整个检测过程在 15 分钟内即可完成。

[0151] 序列表

[0152] <110> 上海荣盛生物药业有限公司

[0153] <120> 用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物

[0154] <130> 09111175

[0155] <160> 261

[0156] <170> Patent In version 3.3

[0157] <210> SEQ ID No 1

[0158] <211> 17

[0159] <212> PRT

- [0160] <213> 人工合成
- [0161] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0162] <400>1
- [0163] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
- [0164] 1 5 10 15
- [0165] Gly
- [0166] <210>SEQ ID No 2
- [0167] <211>17
- [0168] <212>PRT
- [0169] <213> 人工合成
- [0170] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0171] <400>2
- [0172] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
- [0173] 1 5 10 15
- [0174] Gly
- [0175] <210>SEQ ID No 3
- [0176] <211>17
- [0177] <212>PRT
- [0178] <213> 人工合成
- [0179] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0180] <400>3
- [0181] His Gln Cys His Arg Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
- [0182] 1 5 10 15
- [0183] Gly
- [0184] <210>SEQ ID No 4
- [0185] <211>17
- [0186] <212>PRT
- [0187] <213> 人工合成
- [0188] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0189] <400>4
- [0190] His Gln Cys His Gln Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
- [0191] 1 5 10 15
- [0192] Gly
- [0193] <210>SEQ ID No 5
- [0194] <211>17
- [0195] <212>PRT
- [0196] <213> 人工合成
- [0197] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0198] <400>5

[0199] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
[0200] 1 5 10 15
[0201] Gly
[0202] <210>SEQ ID No 6
[0203] <211>17
[0204] <212>PRT
[0205] <213>人工合成
[0206] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0207] <400>6
[0208] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
[0209] 1 5 10 15
[0210] Gly
[0211] <210>SEQ ID No 7
[0212] <211>17
[0213] <212>PRT
[0214] <213>人工合成
[0215] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0216] <400>7
[0217] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
[0218] 1 5 10 15
[0219] Gly
[0220] <210>SEQ ID No 8
[0221] <211>17
[0222] <212>PRT
[0223] <213>人工合成
[0224] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0225] <400>8
[0226] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
[0227] 1 5 10 15
[0228] Gly
[0229] <210>SEQ ID No 9
[0230] <211>17
[0231] <212>PRT
[0232] <213>人工合成
[0233] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0234] <400>9
[0235] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
[0236] 1 5 10 15
[0237] Gly

- [0238] <210>SEQ ID No 10
[0239] <211>17
[0240] <212>PRT
[0241] <213>人工合成
[0242] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0243] <400>10
[0244] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
[0245] 1 5 10 15
[0246] Gly
[0247] <210>SEQ ID No 11
[0248] <211>17
[0249] <212>PRT
[0250] <213>人工合成
[0251] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0252] <400>11
[0253] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
[0254] 1 5 10 15
[0255] Gly
[0256] <210>SEQ ID No 12
[0257] <211>17
[0258] <212>PRT
[0259] <213>人工合成
[0260] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0261] <400>12
[0262] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
[0263] 1 5 10 15
[0264] Gly
[0265] <210>SEQ ID No 13
[0266] <211>17
[0267] <212>PRT
[0268] <213>人工合成
[0269] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0270] <400>13
[0271] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
[0272] 1 5 10 15
[0273] Gly
[0274] <210>SEQ ID No 14
[0275] <211>17
[0276] <212>PRT

- [0277] <213> 人工合成
- [0278] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0279] <400>14
- [0280] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
- [0281] 1 5 10 15
- [0282] Gly
- [0283] <210>SEQ ID No 15
- [0284] <211>17
- [0285] <212>PRT
- [0286] <213> 人工合成
- [0287] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0288] <400>15
- [0289] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
- [0290] 1 5 10 15
- [0291] Gly
- [0292] <210>SEQ ID No 16
- [0293] <211>17
- [0294] <212>PRT
- [0295] <213> 人工合成
- [0296] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0297] <400>16
- [0298] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Leu Ile Ala Cys
- [0299] 1 5 10 15
- [0300] Gly
- [0301] <210>SEQ ID No 17
- [0302] <211>17
- [0303] <212>PRT
- [0304] <213> 人工合成
- [0305] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0306] <400>17
- [0307] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
- [0308] 1 5 10 15
- [0309] Gly
- [0310] <210>SEQ ID No 18
- [0311] <211>17
- [0312] <212>PRT
- [0313] <213> 人工合成
- [0314] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0315] <400>18

[0316] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
 [0317] 1 5 10 15
 [0318] Gly
 [0319] <210>SEQ ID No 19
 [0320] <211>17
 [0321] <212>PRT
 [0322] <213>人工合成
 [0323] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0324] <400>19
 [0325] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
 [0326] 1 5 10 15
 [0327] Gly
 [0328] <210>SEQ ID No 20
 [0329] <211>17
 [0330] <212>PRT
 [0331] <213>人工合成
 [0332] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0333] <400>20
 [0334] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Xaa His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
 [0335] 1 5 10 15
 [0336] Gly
 [0337] <210>SEQ ID No 21
 [0338] <211>17
 [0339] <212>PRT
 [0340] <213>人工合成
 [0341] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0342] <400>21
 [0343] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
 [0344] 1 5 10 15
 [0345] Gly
 [0346] <210>SEQ ID No 22
 [0347] <211>17
 [0348] <212>PRT
 [0349] <213>人工合成
 [0350] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0351] <400>22
 [0352] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
 [0353] 1 5 10 15
 [0354] Gly

- [0355] <210>SEQ ID No 23
[0356] <211>17
[0357] <212>PRT
[0358] <213>人工合成
[0359] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0360] <400>23
[0361] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
[0362] 1 5 10 15
[0363] Gly
[0364] <210>SEQ ID No 24
[0365] <211>17
[0366] <212>PRT
[0367] <213>人工合成
[0368] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0369] <400>24
[0370] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
[0371] 1 5 10 15
[0372] Gly
[0373] <210>SEQ ID No 25
[0374] <211>17
[0375] <212>PRT
[0376] <213>人工合成
[0377] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0378] <400>25
[0379] His Gln Cys His Arg Phe Glu Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
[0380] 1 5 10 15
[0381] Gly
[0382] <210>SEQ ID No 26
[0383] <211>17
[0384] <212>PRT
[0385] <213>人工合成
[0386] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0387] <400>26
[0388] His Gln Cys His Arg Phe Arg Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
[0389] 1 5 10 15
[0390] Gly
[0391] <210>SEQ ID No 27
[0392] <211>17
[0393] <212>PRT

- [0394] <213> 人工合成
- [0395] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0396] <400>27
- [0397] His Gln Cys His Arg Phe Arg Phe Xaa His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
- [0398] 1 5 10 15
- [0399] Gly
- [0400] <210>SEQ ID No 28
- [0401] <211>17
- [0402] <212>PRT
- [0403] <213> 人工合成
- [0404] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0405] <400>28
- [0406] His Gln Cys His Arg Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
- [0407] 1 5 10 15
- [0408] Gly
- [0409] <210>SEQ ID No 29
- [0410] <211>17
- [0411] <212>PRT
- [0412] <213> 人工合成
- [0413] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0414] <400>29
- [0415] His Gln Cys His Arg Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Leu Ala Cys
- [0416] 1 5 10 15
- [0417] Gly
- [0418] <210>SEQ ID No 30
- [0419] <211>17
- [0420] <212>PRT
- [0421] <213> 人工合成
- [0422] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0423] <400>30
- [0424] His Gln Cys His Arg Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ile Cys
- [0425] 1 5 10 15
- [0426] Gly
- [0427] <210>SEQ ID No 31
- [0428] <211>17
- [0429] <212>PRT
- [0430] <213> 人工合成
- [0431] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0432] <400>31

- [0433] His Gln Cys His Gln Phe Gln Phe Xaa His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
 [0434] 1 5 10 15
 [0435] Gly
 [0436] <210>SEQ ID No 32
 [0437] <211>17
 [0438] <212>PRT
 [0439] <213>人工合成
 [0440] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0441] <400>32
 [0442] His Gln Cys His Gln Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
 [0443] 1 5 10 15
 [0444] Gly
 [0445] <210>SEQ ID No 33
 [0446] <211>17
 [0447] <212>PRT
 [0448] <213>人工合成
 [0449] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0450] <400>33
 [0451] His Gln Cys His Gln Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
 [0452] 1 5 10 15
 [0453] Gly
 [0454] <210>SEQ ID No 34
 [0455] <211>17
 [0456] <212>PRT
 [0457] <213>人工合成
 [0458] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0459] <400>34
 [0460] His Gln Cys His Gln Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
 [0461] 1 5 10 15
 [0462] Gly
 [0463] <210>SEQ ID No 35
 [0464] <211>17
 [0465] <212>PRT
 [0466] <213>人工合成
 [0467] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0468] <400>35
 [0469] His Gln Cys His Gln Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
 [0470] 1 5 10 15
 [0471] Gly

- [0472] <210>SEQ ID No 36
 [0473] <211>17
 [0474] <212>PRT
 [0475] <213>人工合成
 [0476] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0477] <400>36
 [0478] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
 [0479] 1 5 10 15
 [0480] Gly
 [0481] <210>SEQ ID No 37
 [0482] <211>17
 [0483] <212>PRT
 [0484] <213>人工合成
 [0485] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0486] <400>37
 [0487] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa Gly Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
 [0488] 1 5 10 15
 [0489] Gly
 [0490] <210>SEQ ID No 38
 [0491] <211>17
 [0492] <212>PRT
 [0493] <213>人工合成
 [0494] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0495] <400>38
 [0496] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa Gly Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
 [0497] 1 5 10 15
 [0498] Gly
 [0499] <210>SEQ ID No 39
 [0500] <211>17
 [0501] <212>PRT
 [0502] <213>人工合成
 [0503] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0504] <400>39
 [0505] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
 [0506] 1 5 10 15
 [0507] Gly
 [0508] <210>SEQ ID No 40
 [0509] <211>17
 [0510] <212>PRT

- [0511] <213> 人工合成
- [0512] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0513] <400>40
- [0514] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
- [0515] 1 5 10 15
- [0516] Gly
- [0517] <210>SEQ ID No 41
- [0518] <211>17
- [0519] <212>PRT
- [0520] <213> 人工合成
- [0521] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0522] <400>41
- [0523] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
- [0524] 1 5 10 15
- [0525] Gly
- [0526] <210>SEQ ID No 42
- [0527] <211>17
- [0528] <212>PRT
- [0529] <213> 人工合成
- [0530] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0531] <400>42
- [0532] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
- [0533] 1 5 10 15
- [0534] Gly
- [0535] <210>SEQ ID No 43
- [0536] <211>17
- [0537] <212>PRT
- [0538] <213> 人工合成
- [0539] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0540] <400>43
- [0541] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Xaa His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
- [0542] 1 5 10 15
- [0543] Gly
- [0544] <210>SEQ ID No 44
- [0545] <211>17
- [0546] <212>PRT
- [0547] <213> 人工合成
- [0548] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0549] <400>44

[0550] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
 [0551] 1 5 10 15
 [0552] Gly
 [0553] <210>SEQ ID No 45
 [0554] <211>17
 [0555] <212>PRT
 [0556] <213>人工合成
 [0557] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0558] <400>45
 [0559] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
 [0560] 1 5 10 15
 [0561] Gly
 [0562] <210>SEQ ID No 46
 [0563] <211>17
 [0564] <212>PRT
 [0565] <213>人工合成
 [0566] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0567] <400>46
 [0568] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
 [0569] 1 5 10 15
 [0570] Gly
 [0571] <210>SEQ ID No 47
 [0572] <211>17
 [0573] <212>PRT
 [0574] <213>人工合成
 [0575] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0576] <400>47
 [0577] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
 [0578] 1 5 10 15
 [0579] Gly
 [0580] <210>SEQ ID No 48
 [0581] <211>17
 [0582] <212>PRT
 [0583] <213>人工合成
 [0584] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0585] <400>48
 [0586] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
 [0587] 1 5 10 15
 [0588] Gly

- [0589] <210>SEQ ID No 49
[0590] <211>17
[0591] <212>PRT
[0592] <213> 人工合成
[0593] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0594] <400>49
[0595] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
[0596] 1 5 10 15
[0597] Gly
[0598] <210>SEQ ID No 50
[0599] <211>17
[0600] <212>PRT
[0601] <213> 人工合成
[0602] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0603] <400>50
[0604] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
[0605] 1 5 10 15
[0606] Gly
[0607] <210>SEQ ID No 51
[0608] <211>17
[0609] <212>PRT
[0610] <213> 人工合成
[0611] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0612] <400>51
[0613] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
[0614] 1 5 10 15
[0615] Gly
[0616] <210>SEQ ID No 52
[0617] <211>17
[0618] <212>PRT
[0619] <213> 人工合成
[0620] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0621] <400>52
[0622] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
[0623] 1 5 10 15
[0624] Gly
[0625] <210>SEQ ID No 53
[0626] <211>17
[0627] <212>PRT

- [0628] <213> 人工合成
- [0629] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0630] <400>53
- [0631] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
- [0632] 1 5 10 15
- [0633] Gly
- [0634] <210>SEQ ID No 54
- [0635] <211>17
- [0636] <212>PRT
- [0637] <213> 人工合成
- [0638] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0639] <400>54
- [0640] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
- [0641] 1 5 10 15
- [0642] Gly
- [0643] <210>SEQ ID No 55
- [0644] <211>17
- [0645] <212>PRT
- [0646] <213> 人工合成
- [0647] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0648] <400>55
- [0649] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
- [0650] 1 5 10 15
- [0651] Gly
- [0652] <210>SEQ ID No 56
- [0653] <211>17
- [0654] <212>PRT
- [0655] <213> 人工合成
- [0656] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0657] <400>56
- [0658] His Gln Cys His Arg Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
- [0659] 1 5 10 15
- [0660] Gly
- [0661] <210>SEQ ID No 57
- [0662] <211>17
- [0663] <212>PRT
- [0664] <213> 人工合成
- [0665] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0666] <400>57

[0667] His Gln Cys His Gln Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
 [0668] 1 5 10 15
 [0669] Gly
 [0670] <210>SEQ ID No 58
 [0671] <211>17
 [0672] <212>PRT
 [0673] <213>人工合成
 [0674] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0675] <400>58
 [0676] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa Gly Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
 [0677] 1 5 10 15
 [0678] Gly
 [0679] <210>SEQ ID No 59
 [0680] <211>17
 [0681] <212>PRT
 [0682] <213>人工合成
 [0683] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0684] <400>59
 [0685] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
 [0686] 1 5 10 15
 [0687] Gly
 [0688] <210>SEQ ID No 60
 [0689] <211>17
 [0690] <212>PRT
 [0691] <213>人工合成
 [0692] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0693] <400>60
 [0694] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
 [0695] 1 5 10 15
 [0696] Gly
 [0697] <210>SEQ ID No 61
 [0698] <211>17
 [0699] <212>PRT
 [0700] <213>人工合成
 [0701] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0702] <400>61
 [0703] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
 [0704] 1 5 10 15
 [0705] Gly

- [0706] <210>SEQ ID No 62
[0707] <211>17
[0708] <212>PRT
[0709] <213> 人工合成
[0710] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0711] <400>62
[0712] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
[0713] 1 5 10 15
[0714] Gly
[0715] <210>SEQ ID No 63
[0716] <211>17
[0717] <212>PRT
[0718] <213> 人工合成
[0719] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0720] <400>63
[0721] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
[0722] 1 5 10 15
[0723] Gly
[0724] <210>SEQ ID No 64
[0725] <211>17
[0726] <212>PRT
[0727] <213> 人工合成
[0728] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0729] <400>64
[0730] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
[0731] 1 5 10 15
[0732] Gly
[0733] <210>SEQ ID No 65
[0734] <211>17
[0735] <212>PRT
[0736] <213> 人工合成
[0737] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0738] <400>65
[0739] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
[0740] 1 5 10 15
[0741] Gly
[0742] <210>SEQ ID No 66
[0743] <211>17
[0744] <212>PRT

- [0745] <213> 人工合成
- [0746] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0747] <400>66
- [0748] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
- [0749] 1 5 10 15
- [0750] Gly
- [0751] <210>SEQ ID No 67
- [0752] <211>17
- [0753] <212>PRT
- [0754] <213> 人工合成
- [0755] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0756] <400>67
- [0757] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
- [0758] 1 5 10 15
- [0759] Gly
- [0760] <210>SEQ ID No 68
- [0761] <211>17
- [0762] <212>PRT
- [0763] <213> 人工合成
- [0764] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0765] <400>68
- [0766] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Xaa His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
- [0767] 1 5 10 15
- [0768] Gly
- [0769] <210>SEQ ID No 69
- [0770] <211>17
- [0771] <212>PRT
- [0772] <213> 人工合成
- [0773] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0774] <400>69
- [0775] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
- [0776] 1 5 10 15
- [0777] Gly
- [0778] <210>SEQ ID No 70
- [0779] <211>17
- [0780] <212>PRT
- [0781] <213> 人工合成
- [0782] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0783] <400>70

[0784] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
[0785] 1 5 10 15
[0786] Gly
[0787] <210>SEQ ID No 71
[0788] <211>17
[0789] <212>PRT
[0790] <213>人工合成
[0791] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0792] <400>71
[0793] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
[0794] 1 5 10 15
[0795] Gly
[0796] <210>SEQ ID No 72
[0797] <211>17
[0798] <212>PRT
[0799] <213>人工合成
[0800] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0801] <400>72
[0802] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
[0803] 1 5 10 15
[0804] Gly
[0805] <210>SEQ ID No 73
[0806] <211>17
[0807] <212>PRT
[0808] <213>人工合成
[0809] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0810] <400>73
[0811] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
[0812] 1 5 10 15
[0813] Gly
[0814] <210>SEQ ID No 74
[0815] <211>17
[0816] <212>PRT
[0817] <213>人工合成
[0818] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0819] <400>74
[0820] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
[0821] 1 5 10 15
[0822] Gly

- [0823] <210>SEQ ID No 75
[0824] <211>17
[0825] <212>PRT
[0826] <213>人工合成
[0827] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0828] <400>75
[0829] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
[0830] 1 5 10 15
[0831] Gly
[0832] <210>SEQ ID No 76
[0833] <211>17
[0834] <212>PRT
[0835] <213>人工合成
[0836] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0837] <400>76
[0838] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
[0839] 1 5 10 15
[0840] Gly
[0841] <210>SEQ ID No 77
[0842] <211>17
[0843] <212>PRT
[0844] <213>人工合成
[0845] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0846] <400>77
[0847] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
[0848] 1 5 10 15
[0849] Gly
[0850] <210>SEQ ID No 78
[0851] <211>17
[0852] <212>PRT
[0853] <213>人工合成
[0854] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0855] <400>78
[0856] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
[0857] 1 5 10 15
[0858] Gly
[0859] <210>SEQ ID No 79
[0860] <211>17
[0861] <212>PRT

- [0862] <213> 人工合成
- [0863] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0864] <400>79
- [0865] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
- [0866] 1 5 10 15
- [0867] Gly
- [0868] <210>SEQ ID No 80
- [0869] <211>17
- [0870] <212>PRT
- [0871] <213> 人工合成
- [0872] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0873] <400>80
- [0874] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa His Xaa Arg Arg Ile Ala Cys
- [0875] 1 5 10 15
- [0876] Gly
- [0877] <210>SEQ ID No 81
- [0878] <211>17
- [0879] <212>PRT
- [0880] <213> 人工合成
- [0881] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0882] <400>81
- [0883] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa His Xaa Arg Arg Ala Arg Cys
- [0884] 1 5 10 15
- [0885] Gly
- [0886] <210>SEQ ID No 82
- [0887] <211>17
- [0888] <212>PRT
- [0889] <213> 人工合成
- [0890] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0891] <400>82
- [0892] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
- [0893] 1 5 10 15
- [0894] Gly
- [0895] <210>SEQ ID No 83
- [0896] <211>17
- [0897] <212>PRT
- [0898] <213> 人工合成
- [0899] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0900] <400>83

[0901] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
[0902] 1 5 10 15
[0903] Gly
[0904] <210>SEQ ID No 84
[0905] <211>17
[0906] <212>PRT
[0907] <213>人工合成
[0908] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0909] <400>84
[0910] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
[0911] 1 5 10 15
[0912] Gly
[0913] <210>SEQ ID No 85
[0914] <211>17
[0915] <212>PRT
[0916] <213>人工合成
[0917] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0918] <400>85
[0919] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
[0920] 1 5 10 15
[0921] Gly
[0922] <210>SEQ ID No 86
[0923] <211>17
[0924] <212>PRT
[0925] <213>人工合成
[0926] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0927] <400>86
[0928] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
[0929] 1 5 10 15
[0930] Gly
[0931] <210>SEQ ID No 87
[0932] <211>17
[0933] <212>PRT
[0934] <213>人工合成
[0935] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0936] <400>87
[0937] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
[0938] 1 5 10 15
[0939] Gly

- [0940] <210>SEQ ID No 88
 [0941] <211>17
 [0942] <212>PRT
 [0943] <213>人工合成
 [0944] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0945] <400>88
 [0946] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
 [0947] 1 5 10 15
 [0948] Gly
 [0949] <210>SEQ ID No 89
 [0950] <211>17
 [0951] <212>PRT
 [0952] <213>人工合成
 [0953] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0954] <400>89
 [0955] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
 [0956] 1 5 10 15
 [0957] Gly
 [0958] <210>SEQ ID No 90
 [0959] <211>17
 [0960] <212>PRT
 [0961] <213>人工合成
 [0962] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0963] <400>90
 [0964] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
 [0965] 1 5 10 15
 [0966] Gly
 [0967] <210>SEQ ID No 91
 [0968] <211>17
 [0969] <212>PRT
 [0970] <213>人工合成
 [0971] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0972] <400>91
 [0973] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
 [0974] 1 5 10 15
 [0975] Gly
 [0976] <210>SEQ ID No 92
 [0977] <211>17
 [0978] <212>PRT

- [0979] <213> 人工合成
- [0980] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0981] <400>92
- [0982] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
- [0983] 1 5 10 15
- [0984] Gly
- [0985] <210>SEQ ID No 93
- [0986] <211>17
- [0987] <212>PRT
- [0988] <213> 人工合成
- [0989] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0990] <400>93
- [0991] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
- [0992] 1 5 10 15
- [0993] Gly
- [0994] <210>SEQ ID No 94
- [0995] <211>17
- [0996] <212>PRT
- [0997] <213> 人工合成
- [0998] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0999] <400>94
- [1000] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
- [1001] 1 5 10 15
- [1002] Gly
- [1003] <210>SEQ ID No 95
- [1004] <211>17
- [1005] <212>PRT
- [1006] <213> 人工合成
- [1007] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1008] <400>95
- [1009] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ile Ala Cys
- [1010] 1 5 10 15
- [1011] Gly
- [1012] <210>SEQ ID No 96
- [1013] <211>17
- [1014] <212>PRT
- [1015] <213> 人工合成
- [1016] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1017] <400>96

[1018] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ala Arg Cys
 [1019] 1 5 10 15
 [1020] Gly
 [1021] <210>SEQ ID No 97
 [1022] <211>17
 [1023] <212>PRT
 [1024] <213>人工合成
 [1025] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1026] <400>97
 [1027] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
 [1028] 1 5 10 15
 [1029] Gly
 [1030] <210>SEQ ID No 98
 [1031] <211>17
 [1032] <212>PRT
 [1033] <213>人工合成
 [1034] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1035] <400>98
 [1036] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
 [1037] 1 5 10 15
 [1038] Gly
 [1039] <210>SEQ ID No 99
 [1040] <211>17
 [1041] <212>PRT
 [1042] <213>人工合成
 [1043] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1044] <400>99
 [1045] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
 [1046] 1 5 10 15
 [1047] Gly
 [1048] <210>SEQ ID No 100
 [1049] <211>17
 [1050] <212>PRT
 [1051] <213>人工合成
 [1052] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1053] <400>100
 [1054] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
 [1055] 1 5 10 15
 [1056] Gly

- [1057] <210>SEQ ID No 101
 [1058] <211>17
 [1059] <212>PRT
 [1060] <213> 人工合成
 [1061] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1062] <400>101
 [1063] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
 [1064] 1 5 10 15
 [1065] Gly
 [1066] <210>SEQ ID No 102
 [1067] <211>17
 [1068] <212>PRT
 [1069] <213> 人工合成
 [1070] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1071] <400>102
 [1072] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
 [1073] 1 5 10 15
 [1074] Gly
 [1075] <210>SEQ ID No 103
 [1076] <211>17
 [1077] <212>PRT
 [1078] <213> 人工合成
 [1079] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1080] <400>103
 [1081] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
 [1082] 1 5 10 15
 [1083] Gly
 [1084] <210>SEQ ID No 104
 [1085] <211>17
 [1086] <212>PRT
 [1087] <213> 人工合成
 [1088] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1089] <400>1
 [1090] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ile Ala Cys
 [1091] 1 5 10 15
 [1092] Gly
 [1093] <210>SEQ ID No 105
 [1094] <211>17
 [1095] <212>PRT

- [1096] <213> 人工合成
- [1097] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1098] <400>105
- [1099] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ala Arg Cys
- [1100] 1 5 10 15
- [1101] Gly
- [1102] <210>SEQ ID No 106
- [1103] <211>17
- [1104] <212>PRT
- [1105] <213> 人工合成
- [1106] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1107] <400>106
- [1108] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
- [1109] 1 5 10 15
- [1110] Gly
- [1111] <210>SEQ ID No 107
- [1112] <211>17
- [1113] <212>PRT
- [1114] <213> 人工合成
- [1115] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1116] <400>107
- [1117] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
- [1118] 1 5 10 15
- [1119] Gly
- [1120] <210>SEQ ID No 108
- [1121] <211>17
- [1122] <212>PRT
- [1123] <213> 人工合成
- [1124] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1125] <400>108
- [1126] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
- [1127] 1 5 10 15
- [1128] Gly
- [1129] <210>SEQ ID No 109
- [1130] <211>17
- [1131] <212>PRT
- [1132] <213> 人工合成
- [1133] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1134] <400>109

- [1135] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
 [1136] 1 5 10 15
 [1137] Gly
 [1138] <210>SEQ ID No 110
 [1139] <211>17
 [1140] <212>PRT
 [1141] <213>人工合成
 [1142] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1143] <400>110
 [1144] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ile Ala Cys
 [1145] 1 5 10 15
 [1146] Gly
 [1147] <210>SEQ ID No 111
 [1148] <211>17
 [1149] <212>PRT
 [1150] <213>人工合成
 [1151] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1152] <400>111
 [1153] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ala Arg Cys
 [1154] 1 5 10 15
 [1155] Gly
 [1156] <210>SEQ ID No 112
 [1157] <211>17
 [1158] <212>PRT
 [1159] <213>人工合成
 [1160] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1161] <400>112
 [1162] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
 [1163] 1 5 10 15
 [1164] Gly
 [1165] <210>SEQ ID No 113
 [1166] <211>17
 [1167] <212>PRT
 [1168] <213>人工合成
 [1169] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1170] <400>113
 [1171] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
 [1172] 1 5 10 15
 [1173] Gly

- [1174] <210>SEQ ID No 114
[1175] <211>17
[1176] <212>PRT
[1177] <213>人工合成
[1178] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1179] <400>114
[1180] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
[1181] 1 5 10 15
[1182] Gly
[1183] <210>SEQ ID No 115
[1184] <211>17
[1185] <212>PRT
[1186] <213>人工合成
[1187] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1188] <400>115
[1189] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1190] 1 5 10 15
[1191] Gly
[1192] <210>SEQ ID No 116
[1193] <211>17
[1194] <212>PRT
[1195] <213>人工合成
[1196] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1197] <400>116
[1198] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
[1199] 1 5 10 15
[1200] Gly
[1201] <210>SEQ ID No 117
[1202] <211>17
[1203] <212>PRT
[1204] <213>人工合成
[1205] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1206] <400>117
[1207] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1208] 1 5 10 15
[1209] Gly
[1210] <210>SEQ ID No 118
[1211] <211>17
[1212] <212>PRT

- [1213] <213> 人工合成
- [1214] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1215] <400>118
- [1216] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
- [1217] 1 5 10 15
- [1218] Gly
- [1219] <210>SEQ ID No 119
- [1220] <211>17
- [1221] <212>PRT
- [1222] <213> 人工合成
- [1223] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1224] <400>119
- [1225] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
- [1226] 1 5 10 15
- [1227] Gly
- [1228] <210>SEQ ID No 120
- [1229] <211>17
- [1230] <212>PRT
- [1231] <213> 人工合成
- [1232] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1233] <400>120
- [1234] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
- [1235] 1 5 10 15
- [1236] Gly
- [1237] <210>SEQ ID No 121
- [1238] <211>17
- [1239] <212>PRT
- [1240] <213> 人工合成
- [1241] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1242] <400>121
- [1243] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
- [1244] 1 5 10 15
- [1245] Gly
- [1246] <210>SEQ ID No 122
- [1247] <211>17
- [1248] <212>PRT
- [1249] <213> 人工合成
- [1250] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1251] <400>122

- [1252] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [1253] 1 5 10 15
 [1254] Gly
 [1255] <210>SEQ ID No 123
 [1256] <211>17
 [1257] <212>PRT
 [1258] <213>人工合成
 [1259] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1260] <400>35
 [1261] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [1262] 1 5 10 15
 [1263] Gly
 [1264] <210>SEQ ID No 124
 [1265] <211>17
 [1266] <212>PRT
 [1267] <213>人工合成
 [1268] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1269] <400>36
 [1270] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [1271] 1 5 10 15
 [1272] Gly
 [1273] <210>SEQ ID No 125
 [1274] <211>17
 [1275] <212>PRT
 [1276] <213>人工合成
 [1277] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1278] <400>125
 [1279] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
 [1280] 1 5 10 15
 [1281] Gly
 [1282] <210>SEQ ID No 126
 [1283] <211>17
 [1284] <212>PRT
 [1285] <213>人工合成
 [1286] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1287] <400>126
 [1288] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
 [1289] 1 5 10 15
 [1290] Gly

- [1291] <210>SEQ ID No 127
 [1292] <211>17
 [1293] <212>PRT
 [1294] <213>人工合成
 [1295] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1296] <400>127
 [1297] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
 [1298] 1 5 10 15
 [1299] Gly
- [1300] <210>SEQ ID No 128
 [1301] <211>17
 [1302] <212>PRT
 [1303] <213>人工合成
 [1304] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1305] <400>128
 [1306] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
 [1307] 1 5 10 15
 [1308] Gly
- [1309] <210>SEQ ID No 129
 [1310] <211>17
 [1311] <212>PRT
 [1312] <213>人工合成
 [1313] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1314] <400>129
 [1315] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [1316] 1 5 10 15
 [1317] Gly
- [1318] <210>SEQ ID No 130
 [1319] <211>17
 [1320] <212>PRT
 [1321] <213>人工合成
 [1322] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1323] <400>131
 [1324] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [1325] 1 5 10 15
 [1326] Gly
- [1327] <210>SEQ ID No 132
 [1328] <211>17
 [1329] <212>PRT

- [1330] <213> 人工合成
- [1331] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1332] <400>132
- [1333] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
- [1334] 1 5 10 15
- [1335] Gly
- [1336] <210>SEQ ID No 133
- [1337] <211>17
- [1338] <212>PRT
- [1339] <213> 人工合成
- [1340] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1341] <400>133
- [1342] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
- [1343] 1 5 10 15
- [1344] Gly
- [1345] <210>SEQ ID No 134
- [1346] <211>17
- [1347] <212>PRT
- [1348] <213> 人工合成
- [1349] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1350] <400>134
- [1351] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
- [1352] 1 5 10 15
- [1353] Gly
- [1354] <210>SEQ ID No 135
- [1355] <211>17
- [1356] <212>PRT
- [1357] <213> 人工合成
- [1358] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1359] <400>135
- [1360] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
- [1361] 1 5 10 15
- [1362] Gly
- [1363] <210>SEQ ID No 136
- [1364] <211>17
- [1365] <212>PRT
- [1366] <213> 人工合成
- [1367] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1368] <400>136

- [1369] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [1370] 1 5 10 15
 [1371] Gly
 [1372] <210>SEQ ID No 137
 [1373] <211>17
 [1374] <212>PRT
 [1375] <213>人工合成
 [1376] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1377] <400>137
 [1378] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [1379] 1 5 10 15
 [1380] Gly
 [1381] <210>SEQ ID No 138
 [1382] <211>17
 [1383] <212>PRT
 [1384] <213>人工合成
 [1385] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1386] <400>138
 [1387] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
 [1388] 1 5 10 15
 [1389] Gly
 [1390] <210>SEQ ID No 139
 [1391] <211>17
 [1392] <212>PRT
 [1393] <213>人工合成
 [1394] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1395] <400>139
 [1396] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
 [1397] 1 5 10 15
 [1398] Gly
 [1399] <210>SEQ ID No 140
 [1400] <211>17
 [1401] <212>PRT
 [1402] <213>人工合成
 [1403] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1404] <400>140
 [1405] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
 [1406] 1 5 10 15
 [1407] Gly

- [1408] <210>SEQ ID No 141
[1409] <211>17
[1410] <212>PRT
[1411] <213>人工合成
[1412] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1413] <400>141
[1414] His Gln Cys His Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1415] 1 5 10 15
[1416] Gly
[1417] <210>SEQ ID No 142
[1418] <211>17
[1419] <212>PRT
[1420] <213>人工合成
[1421] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1422] <400>142
[1423] His Gln Cys His Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1424] 1 5 10 15
[1425] Gly
[1426] <210>SEQ ID No 143
[1427] <211>17
[1428] <212>PRT
[1429] <213>人工合成
[1430] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1431] <400>143
[1432] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1433] 1 5 10 15
[1434] Gly
[1435] <210>SEQ ID No 144
[1436] <211>17
[1437] <212>PRT
[1438] <213>人工合成
[1439] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1440] <400>144
[1441] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
[1442] 1 5 10 15
[1443] Gly
[1444] <210>SEQ ID No 145
[1445] <211>17
[1446] <212>PRT

- [1447] <213> 人工合成
- [1448] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1449] <400>145
- [1450] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
- [1451] 1 5 10 15
- [1452] Gly
- [1453] <210>SEQ ID No 146
- [1454] <211>17
- [1455] <212>PRT
- [1456] <213> 人工合成
- [1457] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1458] <400>146
- [1459] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
- [1460] 1 5 10 15
- [1461] Gly
- [1462] <210>SEQ ID No 147
- [1463] <211>17
- [1464] <212>PRT
- [1465] <213> 人工合成
- [1466] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1467] <400>147
- [1468] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
- [1469] 1 5 10 15
- [1470] Gly
- [1471] <210>SEQ ID No 148
- [1472] <211>17
- [1473] <212>PRT
- [1474] <213> 人工合成
- [1475] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1476] <400>148
- [1477] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
- [1478] 1 5 10 15
- [1479] Gly
- [1480] <210>SEQ ID No 149
- [1481] <211>17
- [1482] <212>PRT
- [1483] <213> 人工合成
- [1484] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1485] <400>149

- [1486] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [1487] 1 5 10 15
 [1488] Gly
 [1489] <210>SEQ ID No 150
 [1490] <211>17
 [1491] <212>PRT
 [1492] <213>人工合成
 [1493] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1494] <400>150
 [1495] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [1496] 1 5 10 15
 [1497] Gly
 [1498] <210>SEQ ID No 151
 [1499] <211>17
 [1500] <212>PRT
 [1501] <213>人工合成
 [1502] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1503] <400>151
 [1504] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
 [1505] 1 5 10 15
 [1506] Gly
 [1507] <210>SEQ ID No 152
 [1508] <211>17
 [1509] <212>PRT
 [1510] <213>人工合成
 [1511] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1512] <400>152
 [1513] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
 [1514] 1 5 10 15
 [1515] Gly
 [1516] <210>SEQ ID No 153
 [1517] <211>17
 [1518] <212>PRT
 [1519] <213>人工合成
 [1520] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1521] <400>153
 [1522] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
 [1523] 1 5 10 15
 [1524] Gly

- [1525] <210>SEQ ID No 154
[1526] <211>17
[1527] <212>PRT
[1528] <213> 人工合成
[1529] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1530] <400>154
[1531] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
[1532] 1 5 10 15
[1533] Gly
[1534] <210>SEQ ID No 155
[1535] <211>17
[1536] <212>PRT
[1537] <213> 人工合成
[1538] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1539] <400>155
[1540] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1541] 1 5 10 15
[1542] Gly
[1543] <210>SEQ ID No 156
[1544] <211>17
[1545] <212>PRT
[1546] <213> 人工合成
[1547] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1548] <400>156
[1549] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
[1550] 1 5 10 15
[1551] Gly
[1552] <210>SEQ ID No 157
[1553] <211>17
[1554] <212>PRT
[1555] <213> 人工合成
[1556] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1557] <400>157
[1558] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
[1559] 1 5 10 15
[1560] Gly
[1561] <210>SEQ ID No 158
[1562] <211>17
[1563] <212>PRT

- [1564] <213> 人工合成
- [1565] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1566] <400>158
- [1567] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
- [1568] 1 5 10 15
- [1569] Gly
- [1570] <210>SEQ ID No 159
- [1571] <211>17
- [1572] <212>PRT
- [1573] <213> 人工合成
- [1574] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1575] <400>159
- [1576] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
- [1577] 1 5 10 15
- [1578] Gly
- [1579] <210>SEQ ID No 160
- [1580] <211>17
- [1581] <212>PRT
- [1582] <213> 人工合成
- [1583] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1584] <400>160
- [1585] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
- [1586] 1 5 10 15
- [1587] Gly
- [1588] <210>SEQ ID No 161
- [1589] <211>17
- [1590] <212>PRT
- [1591] <213> 人工合成
- [1592] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1593] <400>161
- [1594] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
- [1595] 1 5 10 15
- [1596] Gly
- [1597] <210>SEQ ID No 162
- [1598] <211>17
- [1599] <212>PRT
- [1600] <213> 人工合成
- [1601] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1602] <400>162

- [1603] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
 [1604] 1 5 10 15
 [1605] Gly
 [1606] <210>SEQ ID No 163
 [1607] <211>17
 [1608] <212>PRT
 [1609] <213>人工合成
 [1610] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1611] <400>163
 [1612] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
 [1613] 1 5 10 15
 [1614] Gly
 [1615] <210>SEQ ID No 164
 [1616] <211>17
 [1617] <212>PRT
 [1618] <213>人工合成
 [1619] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1620] <400>164
 [1621] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
 [1622] 1 5 10 15
 [1623] Gly
 [1624] <210>SEQ ID No 165
 [1625] <211>17
 [1626] <212>PRT
 [1627] <213>人工合成
 [1628] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1629] <400>165
 [1630] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
 [1631] 1 5 10 15
 [1632] Gly
 [1633] <210>SEQ ID No 166
 [1634] <211>17
 [1635] <212>PRT
 [1636] <213>人工合成
 [1637] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1638] <400>166
 [1639] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
 [1640] 1 5 10 15
 [1641] Gly

- [1642] <210>SEQ ID No 167
[1643] <211>17
[1644] <212>PRT
[1645] <213>人工合成
[1646] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1647] <400>167
[1648] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Leu Ala Arg Cys
[1649] 1 5 10 15
[1650] Gly
[1651] <210>SEQ ID No 168
[1652] <211>17
[1653] <212>PRT
[1654] <213>人工合成
[1655] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1656] <400>168
[1657] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Leu Ile Ala Cys
[1658] 1 5 10 15
[1659] Gly
[1660] <210>SEQ ID No 169
[1661] <211>17
[1662] <212>PRT
[1663] <213>人工合成
[1664] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1665] <400>169
[1666] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1667] 1 5 10 15
[1668] Gly
[1669] <210>SEQ ID No 170
[1670] <211>17
[1671] <212>PRT
[1672] <213>人工合成
[1673] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1674] <400>170
[1675] His Gln Cys His Gln Phe Gln Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1676] 1 5 10 15
[1677] Gly
[1678] <210>SEQ ID No 171
[1679] <211>17
[1680] <212>PRT

- [1681] <213> 人工合成
- [1682] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1683] <400>171
- [1684] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
- [1685] 1 5 10 15
- [1686] Gly
- [1687] <210>SEQ ID No 172
- [1688] <211>17
- [1689] <212>PRT
- [1690] <213> 人工合成
- [1691] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1692] <400>172
- [1693] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
- [1694] 1 5 10 15
- [1695] Gly
- [1696] <210>SEQ ID No 173
- [1697] <211>17
- [1698] <212>PRT
- [1699] <213> 人工合成
- [1700] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1701] <400>173
- [1702] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
- [1703] 1 5 10 15
- [1704] Gly
- [1705] <210>SEQ ID No 174
- [1706] <211>17
- [1707] <212>PRT
- [1708] <213> 人工合成
- [1709] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1710] <400>174
- [1711] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
- [1712] 1 5 10 15
- [1713] Gly
- [1714] <210>SEQ ID No 175
- [1715] <211>17
- [1716] <212>PRT
- [1717] <213> 人工合成
- [1718] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1719] <400>175

- [1720] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
 [1721] 1 5 10 15
 [1722] Gly
 [1723] <210>SEQ ID No 176
 [1724] <211>17
 [1725] <212>PRT
 [1726] <213>人工合成
 [1727] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1728] <400>176
 [1729] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [1730] 1 5 10 15
 [1731] Gly
 [1732] <210>SEQ ID No 177
 [1733] <211>17
 [1734] <212>PRT
 [1735] <213>人工合成
 [1736] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1737] <400>177
 [1738] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [1739] 1 5 10 15
 [1740] Gly
 [1741] <210>SEQ ID No 178
 [1742] <211>17
 [1743] <212>PRT
 [1744] <213>人工合成
 [1745] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1746] <400>178
 [1747] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
 [1748] 1 5 10 15
 [1749] Gly
 [1750] <210>SEQ ID No 179
 [1751] <211>17
 [1752] <212>PRT
 [1753] <213>人工合成
 [1754] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1755] <400>179
 [1756] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
 [1757] 1 5 10 15
 [1758] Gly

- [1759] <210>SEQ ID No 180
[1760] <211>17
[1761] <212>PRT
[1762] <213>人工合成
[1763] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1764] <400>180
[1765] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
[1766] 1 5 10 15
[1767] Gly
[1768] <210>SEQ ID No 181
[1769] <211>17
[1770] <212>PRT
[1771] <213>人工合成
[1772] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1773] <400>181
[1774] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
[1775] 1 5 10 15
[1776] Gly
[1777] <210>SEQ ID No 182
[1778] <211>17
[1779] <212>PRT
[1780] <213>人工合成
[1781] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1782] <400>182
[1783] His Gln Cys His Arg Phe Arg Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1784] 1 5 10 15
[1785] Gly
[1786] <210>SEQ ID No 183
[1787] <211>17
[1788] <212>PRT
[1789] <213>人工合成
[1790] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1791] <400>183
[1792] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1793] 1 5 10 15
[1794] Gly
[1795] <210>SEQ ID No 184
[1796] <211>17
[1797] <212>PRT

- [1798] <213> 人工合成
- [1799] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1800] <400>184
- [1801] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Arg His Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
- [1802] 1 5 10 15
- [1803] Gly
- [1804] <210>SEQ ID No 185
- [1805] <211>17
- [1806] <212>PRT
- [1807] <213> 人工合成
- [1808] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1809] <400>185
- [1810] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
- [1811] 1 5 10 15
- [1812] Gly
- [1813] <210>SEQ ID No 186
- [1814] <211>17
- [1815] <212>PRT
- [1816] <213> 人工合成
- [1817] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1818] <400>186
- [1819] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
- [1820] 1 5 10 15
- [1821] Gly
- [1822] <210>SEQ ID No 187
- [1823] <211>17
- [1824] <212>PRT
- [1825] <213> 人工合成
- [1826] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1827] <400>187
- [1828] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
- [1829] 1 5 10 15
- [1830] Gly
- [1831] <210>SEQ ID No 188
- [1832] <211>17
- [1833] <212>PRT
- [1834] <213> 人工合成
- [1835] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1836] <400>188

- [1837] His Gln Cys His Arg Phe Gln Phe Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [1838] 1 5 10 15
 [1839] Gly
 [1840] <210>SEQ ID No 189
 [1841] <211>17
 [1842] <212>PRT
 [1843] <213>人工合成
 [1844] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1845] <400>189
 [1846] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Phe Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [1847] 1 5 10 15
 [1848] Gly
 [1849] <210>SEQ ID No 190
 [1850] <211>17
 [1851] <212>PRT
 [1852] <213>人工合成
 [1853] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1854] <400>190
 [1855] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
 [1856] 1 5 10 15
 [1857] Gly
 [1858] <210>SEQ ID No 191
 [1859] <211>17
 [1860] <212>PRT
 [1861] <213>人工合成
 [1862] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1863] <400>191
 [1864] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg Gly Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
 [1865] 1 5 10 15
 [1866] Gly
 [1867] <210>SEQ ID No 192
 [1868] <211>17
 [1869] <212>PRT
 [1870] <213>人工合成
 [1871] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1872] <400>192
 [1873] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg Gly Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
 [1874] 1 5 10 15
 [1875] Gly

- [1876] <210>SEQ ID No 193
 [1877] <211>17
 [1878] <212>PRT
 [1879] <213> 人工合成
 [1880] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1881] <400>193
 [1882] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
 [1883] 1 5 10 15
 [1884] Gly
 [1885] <210>SEQ ID No 194
 [1886] <211>17
 [1887] <212>PRT
 [1888] <213> 人工合成
 [1889] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1890] <400>1
 [1891] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
 [1892] 1 5 10 15
 [1893] Gly
 [1894] <210>SEQ ID No 195
 [1895] <211>17
 [1896] <212>PRT
 [1897] <213> 人工合成
 [1898] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1899] <400>195
 [1900] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
 [1901] 1 5 10 15
 [1902] Gly
 [1903] <210>SEQ ID No 196
 [1904] <211>17
 [1905] <212>PRT
 [1906] <213> 人工合成
 [1907] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1908] <400>196
 [1909] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
 [1910] 1 5 10 15
 [1911] Gly
 [1912] <210>SEQ ID No 197
 [1913] <211>17
 [1914] <212>PRT

- [1915] <213> 人工合成
- [1916] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1917] <400>197
- [1918] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
- [1919] 1 5 10 15
- [1920] Gly
- [1921] <210>SEQ ID No 198
- [1922] <211>17
- [1923] <212>PRT
- [1924] <213> 人工合成
- [1925] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1926] <400>198
- [1927] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Leu Ala Arg Cys
- [1928] 1 5 10 15
- [1929] Gly
- [1930] <210>SEQ ID No 199
- [1931] <211>17
- [1932] <212>PRT
- [1933] <213> 人工合成
- [1934] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1935] <400>199
- [1936] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Ala Cys
- [1937] 1 5 10 15
- [1938] Gly
- [1939] <210>SEQ ID No 200
- [1940] <211>17
- [1941] <212>PRT
- [1942] <213> 人工合成
- [1943] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1944] <400>200
- [1945] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
- [1946] 1 5 10 15
- [1947] Gly
- [1948] <210>SEQ ID No 201
- [1949] <211>17
- [1950] <212>PRT
- [1951] <213> 人工合成
- [1952] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1953] <400>201

- [1954] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
 [1955] 1 5 10 15
 [1956] Gly
 [1957] <210>SEQ ID No 202
 [1958] <211>17
 [1959] <212>PRT
 [1960] <213>人工合成
 [1961] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1962] <400>202
 [1963] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
 [1964] 1 5 10 15
 [1965] Gly
 [1966] <210>SEQ ID No 203
 [1967] <211>17
 [1968] <212>PRT
 [1969] <213>人工合成
 [1970] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1971] <400>203
 [1972] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
 [1973] 1 5 10 15
 [1974] Gly
 [1975] <210>SEQ ID No 204
 [1976] <211>17
 [1977] <212>PRT
 [1978] <213>人工合成
 [1979] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1980] <400>204
 [1981] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
 [1982] 1 5 10 15
 [1983] Gly
 [1984] <210>SEQ ID No 205
 [1985] <211>17
 [1986] <212>PRT
 [1987] <213>人工合成
 [1988] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1989] <400>205
 [1990] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
 [1991] 1 5 10 15
 [1992] Gly

- [1993] <210>SEQ ID No 206
[1994] <211>17
[1995] <212>PRT
[1996] <213> 人工合成
[1997] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1998] <400>206
[1999] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
[2000] 1 5 10 15
[2001] Gly
[2002] <210>SEQ ID No 207
[2003] <211>17
[2004] <212>PRT
[2005] <213> 人工合成
[2006] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2007] <400>207
[2008] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Arg Ala Arg Cys
[2009] 1 5 10 15
[2010] Gly
[2011] <210>SEQ ID No 208
[2012] <211>17
[2013] <212>PRT
[2014] <213> 人工合成
[2015] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2016] <400>208
[2017] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Arg Ala Arg Cys
[2018] 1 5 10 15
[2019] Gly
[2020] <210>SEQ ID No 209
[2021] <211>17
[2022] <212>PRT
[2023] <213> 人工合成
[2024] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2025] <400>209
[2026] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Arg Ala Arg Cys
[2027] 1 5 10 15
[2028] Gly
[2029] <210>SEQ ID No 210
[2030] <211>17
[2031] <212>PRT

- [2032] <213> 人工合成
- [2033] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2034] <400>210
- [2035] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Arg Arg Ala Arg Cys
- [2036] 1 5 10 15
- [2037] Gly
- [2038] <210>SEQ ID No 211
- [2039] <211>17
- [2040] <212>PRT
- [2041] <213> 人工合成
- [2042] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2043] <400>211
- [2044] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Ser Arg Arg Ala Arg Cys
- [2045] 1 5 10 15
- [2046] Gly
- [2047] <210>SEQ ID No 212
- [2048] <211>17
- [2049] <212>PRT
- [2050] <213> 人工合成
- [2051] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2052] <400>212
- [2053] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
- [2054] 1 5 10 15
- [2055] Gly
- [2056] <210>SEQ ID No 213
- [2057] <211>17
- [2058] <212>PRT
- [2059] <213> 人工合成
- [2060] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2061] <400>213
- [2062] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
- [2063] 1 5 10 15
- [2064] Gly
- [2065] <210>SEQ ID No 214
- [2066] <211>17
- [2067] <212>PRT
- [2068] <213> 人工合成
- [2069] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2070] <400>214

- [2071] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
[2072] 1 5 10 15
[2073] Gly
[2074] <210>SEQ ID No 215
[2075] <211>17
[2076] <212>PRT
[2077] <213>人工合成
[2078] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2079] <400>215
[2080] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
[2081] 1 5 10 15
[2082] Gly
[2083] <210>SEQ ID No 216
[2084] <211>17
[2085] <212>PRT
[2086] <213>人工合成
[2087] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2088] <400>216
[2089] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
[2090] 1 5 10 15
[2091] Gly
[2092] <210>SEQ ID No 217
[2093] <211>17
[2094] <212>PRT
[2095] <213>人工合成
[2096] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2097] <400>217
[2098] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
[2099] 1 5 10 15
[2100] Gly
[2101] <210>SEQ ID No 218
[2102] <211>17
[2103] <212>PRT
[2104] <213>人工合成
[2105] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2106] <400>218
[2107] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[2108] 1 5 10 15
[2109] Gly

- [2110] <210>SEQ ID No 219
[2111] <211>17
[2112] <212>PRT
[2113] <213> 人工合成
[2114] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2115] <400>219
[2116] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[2117] 1 5 10 15
[2118] Gly
[2119] <210>SEQ ID No 220
[2120] <211>17
[2121] <212>PRT
[2122] <213> 人工合成
[2123] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2124] <400>220
[2125] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
[2126] 1 5 10 15
[2127] Gly
[2128] <210>SEQ ID No 221
[2129] <211>17
[2130] <212>PRT
[2131] <213> 人工合成
[2132] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2133] <400>221
[2134] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
[2135] 1 5 10 15
[2136] Gly
[2137] <210>SEQ ID No 222
[2138] <211>17
[2139] <212>PRT
[2140] <213> 人工合成
[2141] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2142] <400>222
[2143] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
[2144] 1 5 10 15
[2145] Gly
[2146] <210>SEQ ID No 223
[2147] <211>17
[2148] <212>PRT

- [2149] <213> 人工合成
- [2150] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2151] <400>223
- [2152] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
- [2153] 1 5 10 15
- [2154] Gly
- [2155] <210>SEQ ID No 224
- [2156] <211>17
- [2157] <212>PRT
- [2158] <213> 人工合成
- [2159] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2160] <400>224
- [2161] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
- [2162] 1 5 10 15
- [2163] Gly
- [2164] <210>SEQ ID No 225
- [2165] <211>17
- [2166] <212>PRT
- [2167] <213> 人工合成
- [2168] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2169] <400>225
- [2170] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Arg His Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
- [2171] 1 5 10 15
- [2172] Gly
- [2173] <210>SEQ ID No 226
- [2174] <211>17
- [2175] <212>PRT
- [2176] <213> 人工合成
- [2177] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2178] <400>226
- [2179] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
- [2180] 1 5 10 15
- [2181] Gly
- [2182] <210>SEQ ID No 227
- [2183] <211>17
- [2184] <212>PRT
- [2185] <213> 人工合成
- [2186] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2187] <400>227

- [2188] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
[2189] 1 5 10 15
[2190] Gly
[2191] <210>SEQ ID No 228
[2192] <211>17
[2193] <212>PRT
[2194] <213>人工合成
[2195] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2196] <400>228
[2197] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
[2198] 1 5 10 15
[2199] Gly
[2200] <210>SEQ ID No 229
[2201] <211>17
[2202] <212>PRT
[2203] <213>人工合成
[2204] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2205] <400>229
[2206] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
[2207] 1 5 10 15
[2208] Gly
[2209] <210>SEQ ID No 230
[2210] <211>17
[2211] <212>PRT
[2212] <213>人工合成
[2213] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2214] <400>230
[2215] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
[2216] 1 5 10 15
[2217] Gly
[2218] <210>SEQ ID No 231
[2219] <211>17
[2220] <212>PRT
[2221] <213>人工合成
[2222] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2223] <400>231
[2224] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
[2225] 1 5 10 15
[2226] Gly

- [2227] <210>SEQ ID No 232
[2228] <211>17
[2229] <212>PRT
[2230] <213> 人工合成
[2231] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2232] <400>232
[2233] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
[2234] 1 5 10 15
[2235] Gly
[2236] <210>SEQ ID No 233
[2237] <211>17
[2238] <212>PRT
[2239] <213> 人工合成
[2240] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2241] <400>233
[2242] His Gln Cys His Arg Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[2243] 1 5 10 15
[2244] Gly
[2245] <210>SEQ ID No 234
[2246] <211>17
[2247] <212>PRT
[2248] <213> 人工合成
[2249] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2250] <400>234
[2251] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg Gly Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
[2252] 1 5 10 15
[2253] Gly
[2254] <210>SEQ ID No 235
[2255] <211>17
[2256] <212>PRT
[2257] <213> 人工合成
[2258] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2259] <400>235
[2260] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg Gly Xaa Ser Leu Ala Arg Cys
[2261] 1 5 10 15
[2262] Gly
[2263] <210>SEQ ID No 236
[2264] <211>17
[2265] <212>PRT

- [2266] <213> 人工合成
- [2267] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2268] <400>236
- [2269] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Ala Cys
- [2270] 1 5 10 15
- [2271] Gly
- [2272] <210>SEQ ID No 237
- [2273] <211>17
- [2274] <212>PRT
- [2275] <213> 人工合成
- [2276] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2277] <400>237
- [2278] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
- [2279] 1 5 10 15
- [2280] Gly
- [2281] <210>SEQ ID No 238
- [2282] <211>17
- [2283] <212>PRT
- [2284] <213> 人工合成
- [2285] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2286] <400>238
- [2287] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
- [2288] 1 5 10 15
- [2289] Gly
- [2290] <210>SEQ ID No 239
- [2291] <211>17
- [2292] <212>PRT
- [2293] <213> 人工合成
- [2294] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2295] <400>239
- [2296] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg Gly Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
- [2297] 1 5 10 15
- [2298] Gly
- [2299] <210>SEQ ID No 240
- [2300] <211>17
- [2301] <212>PRT
- [2302] <213> 人工合成
- [2303] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2304] <400>240

- [2305] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
 [2306] 1 5 10 15
 [2307] Gly
 [2308] <210>SEQ ID No 241
 [2309] <211>17
 [2310] <212>PRT
 [2311] <213>人工合成
 [2312] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [2313] <400>241
 [2314] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
 [2315] 1 5 10 15
 [2316] Gly
 [2317] <210>SEQ ID No 242
 [2318] <211>17
 [2319] <212>PRT
 [2320] <213>人工合成
 [2321] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [2322] <400>242
 [2323] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
 [2324] 1 5 10 15
 [2325] Gly
 [2326] <210>SEQ ID No 243
 [2327] <211>17
 [2328] <212>PRT
 [2329] <213>人工合成
 [2330] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [2331] <400>243
 [2332] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
 [2333] 1 5 10 15
 [2334] Gly
 [2335] <210>SEQ ID No 244
 [2336] <211>17
 [2337] <212>PRT
 [2338] <213>人工合成
 [2339] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [2340] <400>244
 [2341] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
 [2342] 1 5 10 15
 [2343] Gly

- [2344] <210>SEQ ID No 245
[2345] <211>17
[2346] <212>PRT
[2347] <213>人工合成
[2348] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2349] <400>245
[2350] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
[2351] 1 5 10 15
[2352] Gly
[2353] <210>SEQ ID No 246
[2354] <211>17
[2355] <212>PRT
[2356] <213>人工合成
[2357] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2358] <400>246
[2359] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
[2360] 1 5 10 15
[2361] Gly
[2362] <210>SEQ ID No 247
[2363] <211>17
[2364] <212>PRT
[2365] <213>人工合成
[2366] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2367] <400>247
[2368] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
[2369] 1 5 10 15
[2370] Gly
[2371] <210>SEQ ID No 248
[2372] <211>17
[2373] <212>PRT
[2374] <213>人工合成
[2375] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2376] <400>248
[2377] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
[2378] 1 5 10 15
[2379] Gly
[2380] <210>SEQ ID No 249
[2381] <211>17
[2382] <212>PRT

- [2383] <213> 人工合成
- [2384] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2385] <400>249
- [2386] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
- [2387] 1 5 10 15
- [2388] Gly
- [2389] <210>SEQ ID No 250
- [2390] <211>17
- [2391] <212>PRT
- [2392] <213> 人工合成
- [2393] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2394] <400>250
- [2395] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
- [2396] 1 5 10 15
- [2397] Gly
- [2398] <210>SEQ ID No 251
- [2399] <211>17
- [2400] <212>PRT
- [2401] <213> 人工合成
- [2402] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2403] <400>251
- [2404] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
- [2405] 1 5 10 15
- [2406] Gly
- [2407] <210>SEQ ID No 252
- [2408] <211>17
- [2409] <212>PRT
- [2410] <213> 人工合成
- [2411] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2412] <400>252
- [2413] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
- [2414] 1 5 10 15
- [2415] Gly
- [2416] <210>SEQ ID No 253
- [2417] <211>17
- [2418] <212>PRT
- [2419] <213> 人工合成
- [2420] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2421] <400>253

- [2422] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[2423] 1 5 10 15
[2424] Gly
[2425] <210>SEQ ID No 254
[2426] <211>17
[2427] <212>PRT
[2428] <213>人工合成
[2429] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2430] <400>47
[2431] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
[2432] 1 5 10 15
[2433] Gly
[2434] <210>SEQ ID No 255
[2435] <211>17
[2436] <212>PRT
[2437] <213>人工合成
[2438] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2439] <400>255
[2440] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
[2441] 1 5 10 15
[2442] Gly
[2443] <210>SEQ ID No 256
[2444] <211>17
[2445] <212>PRT
[2446] <213>人工合成
[2447] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2448] <400>256
[2449] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
[2450] 1 5 10 15
[2451] Gly
[2452] <210>SEQ ID No 257
[2453] <211>17
[2454] <212>PRT
[2455] <213>人工合成
[2456] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2457] <400>257
[2458] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
[2459] 1 5 10 15
[2460] Gly

- [2461] <210>SEQ ID No 258
[2462] <211>17
[2463] <212>PRT
[2464] <213> 人工合成
[2465] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2466] <400>258
[2467] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Ala Cys
[2468] 1 5 10 15
[2469] Gly
[2470] <210>SEQ ID No 259
[2471] <211>17
[2472] <212>PRT
[2473] <213> 人工合成
[2474] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2475] <400>259
[2476] His Gln Cys His Gln Phe Gln Phe Arg Gly Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
[2477] 1 5 10 15
[2478] Gly
[2479] <210>SEQ ID No 260
[2480] <211>17
[2481] <212>PRT
[2482] <213> 人工合成
[2483] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2484] <400>260
[2485] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
[2486] 1 5 10 15
[2487] Gly
[2488] <210>SEQ ID No 261
[2489] <211>17
[2490] <212>PRT
[2491] <213> 人工合成
[2492] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2493] <400>261
[2494] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Arg Gly Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
[2495] 1 5 10 15
[2496] Gly

专利名称(译)	用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物		
公开(公告)号	CN101865913A	公开(公告)日	2010-10-20
申请号	CN200910049453.2	申请日	2009-04-16
[标]申请(专利权)人(译)	上海荣盛生物药业有限公司		
申请(专利权)人(译)	上海荣盛生物药业有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	上海荣盛生物药业有限公司		
[标]发明人	朱绍荣		
发明人	朱绍荣		
IPC分类号	G01N33/53		
代理人(译)	包文超		
其他公开文献	CN101865913B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种用于侧向层析检测类风湿关节炎免疫抗体的组合物，包括CCP肽、与其共价结合的高分子聚合物和载体介质。该组合物不仅能够实现类风湿关节炎免疫抗体的快速体外检测，而且便于患者自助诊断，并及时了解病情发展提供参考。将不同序列的CCP肽同时共价结合于高分子聚合物后，该组合物提高了抗体检测的灵敏度和专一性，增加了检测的准确性，扩大了检测的适用人群。