



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101726588 A

(43) 申请公布日 2010.06.09

(21) 申请号 200810201227.7

(22) 申请日 2008.10.15

(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 王绍成 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 3 页 说明书 78 页 附图 6 页

(54) 发明名称

体外检测类风湿关节炎抗体的组合物及其应用

(57) 摘要

本发明公开了一种抗原组合物,所述的组合物包含多肽 I 和多肽 II,多肽 I 与多肽 I 和多肽 II 之和的摩尔比比值为 0-1。通过序列上两个不相邻的半胱氨酸侧链巯基形成二硫键的方式,产生环状的多肽。这类多肽不仅能与类风湿关节炎自身免疫抗体相结合,同时还能对 HLA-DR 具有高亲和力。经过实验验证,该类多肽与类风湿关节炎自身免疫抗体相结合的专一性大于 95%,对类风湿关节炎自身免疫抗体的检测灵敏度大于 75%。与市场上销售的同类产品相比,其灵敏度得到显著提高,更有利于类风湿关节炎自身免疫抗体的体外检测。

1. 一种抗原组合物,包含多肽 I 和多肽 II,其特征在于所述的多肽 I 与多肽 I 和多肽 II 之和的摩尔比比值为 0-1;

所述的多肽 I 包含如下氨基酸序列:His-Gln-Cys-Xaa1-Xaa2-Phe-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Cys-Gly,

其中,Xaa1 为 His 或 Ala ;Xaa2 为 Gln 或 Arg ;Xaa3 为 Arg 或 Gln ;Xaa4 为 Phe 或 Met ;Xaa5 为修饰的 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,其中至少有两个精氨酸被修饰;

所述的多肽 II 包含如下氨基酸序列:His-Gln-Cys-Xaa1-Xaa2-Phe-Xaa3-Xaa4-Arg-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Cys-Gly,

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

2. 如权利要求 1 所述的抗原组合物,其特征在于所述的多肽 I 包含如下氨基酸序列:

His-Gln-Cys-His-Gln-Phe-Arg-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Cys-Gly,

其中,Xaa1 为 His 或 Ala ;Xaa2 为 Gln 或 Arg ;Xaa3 为 Arg 或 Gln ;Xaa4 为 Phe 或 Met ;Xaa5 为修饰的 Arg ;Xaa6 为 Gly 或 His ;Xaa7 为修饰的 Arg ;Xaa8 为 Ser 或 Arg ;Xaa9 为 Arg 或 Leu ;Xaa10 为 Ala 或 Ile ;Xaa11 为 Ala 或 Arg ;

所述的多肽 II 包含如下氨基酸序列:His-Gln-Cys-Xaa1-Xaa2-Phe-Xaa3-Xaa4-Arg-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Cys-Gly,

其中,Xaa1 为 His 或 Ala ;Xaa2 为 Gln 或 Arg ;Xaa3 为 Arg 或 Gln ;Xaa4 为 Phe 或 Met ;Xaa5 为 Gly 或 His ;Xaa6 为修饰的 Arg ;Xaa7 为 Ser 或 Arg ;Xaa8 为 Arg 或 Leu ;Xaa9 为 Ala 或 Ile ;Xaa10 为 Ala 或 Arg。

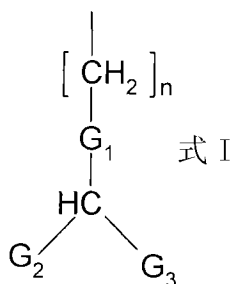
3. 如权利要求 1 所述的抗原组合物,其特征在于所述多肽 I 包含如下氨基酸序列:His-Gln-Cys-His-Gln-Phe-Arg-Phe-Xaa1-Gly-Xaa2-Ser-Arg-Ala-Ala-Cys-Gly,

其中,Xaa1 为修饰的 Arg ;Xaa2 为修饰的 Arg ;

所述的多肽 II 包含如下氨基酸序列:His-Gln-Cys-Ala-Arg-Phe-Gln-Met-Arg-His-Xaa1-Arg-Leu-Ile-Arg-Cys-Gly,

其中,Xaa1 为修饰的 Arg。

4. 如权利要求 1 所述的抗原组合物,其特征在于所述的修饰的精氨酸具有通式 (I) 所述的结构:



其中 G1 为 O、NH 或 CH₂;G2 为 NH₂、CH₃、NHCH₃ 或 N(CH₃)₂;G3 为 O、NH、NHCH₃、NHCH₃;n 为 2、3 或 4。

其中当 G1 为 NH, G2 为 NH₂ 时, G3 不为 NH。

5. 如权利要求 4 所述的抗原组合物,其特征在于能所述的修饰的精氨酸为瓜氨酸。

6. 如权利要求 2 所述的抗原组合物,其特征在于所述多肽 I 包含具体氨基酸序列为 SEQ ID No 1 ;所述多肽 II 包含具体氨基酸序列为 SEQ ID No 119。

7. 如权利要求 2 所述的抗原组合物,其特征在于所述多肽 I 包含具体氨基酸序列为 SEQ ID No 2-118 ;所述多肽 II 包含具体氨基酸序列为 SEQ ID No 120-261。

8. 如权利要求 1-7 所述的抗原组合物,其特征在于多肽在第三位 Cys 与第十六位 Cys 之间形成二硫键。

9. 如权利要求 8 所述的抗原组合物,其特征在于多肽 I 与多肽 I 和多肽 II 之和的摩尔比比值为 0.5。

10. 如权利要求 8 所述的抗原组合物,其特征在于所述多肽 I 或 II 能与 HLA-DR 结合,形成 HLA-DR-多肽 I 或 II 复合物。

11. 如权利要求 8 所述的抗原组合物,其特征在于所述多肽 I 或 II 能与类风湿关节炎免疫抗体结合,形成抗原-抗体复合物。

12. 如权利要求 8 所述的抗原组合物,其特征在于该多肽在类风湿关节炎自身免疫抗体体外检测中的应用。

13. 一种包含权利要求 8 所述抗原的免疫抗体体外检测试剂组合物,其特征在于还包括亲和素或链霉亲和素、酶标记抗人 IgG 抗体和显色底物。

14. 如权利要求 13 所述的体外检测试剂组合物,其特征在于所述的抗人 IgG 抗体经辣根过氧化物酶标记。

15. 如权利要求 13 所述的体外检测试剂组合物,其特征在于所述的显色底物为四甲基联苯氨。

16. 如权利要求 14 或 15 所述的体外检测试剂组合物,其特征在于所述的多肽结合有生物素。

17. 如权利要求 16 所述的体外检测方法,其特征在于所述的多肽 N 末端结合有生物素标记。

18. 如权利要求 17 所述的体外检测试剂组合物在类风湿关节炎免疫抗体体外检测中的应用。

19. 如权利要求 14 所述的体外检测试剂组合物,其特征在于所述的亲和素或链霉亲和素直接结合于疏水性器材表面,所述多肽 I 或 II 通过其上标记的生物素与上述亲和素或链霉亲和素非共价亲和。

20. 如权利要求 19 所述的体外检测试剂组合物,其特征在于通过如下具体步骤制备:

- a) 配置包被液;
- b) 将包被液加入疏水性器材表面;
- c) 在 0-40℃ 条件下保存 6 小时以上;
- d) 洗涤疏水性器材表面 2 次以上;
- e) 加入含有经生物素标记的抗原组合物的溶液于洗涤后的疏水性器材表面;
- f) 10-30℃ 条件下保存 1 小时以上;
- g) 洗涤疏水性器材表面 2 次以上;

所述的包被液 pH 为 7.0-8.0 的缓冲液,其中溶解有浓度为 0.1-10 μ g/mL 的亲合素或链霉亲和素;所述的疏水性器材为容器或直板。

21. 如权利要求 20 所述的制备方法,其特征在于所述的包被液为 pH7.4 的磷酸缓冲液或磷酸缓冲盐溶液,所述的链霉亲和素浓度为 2 μ g/mL。

22. 如权利要求 20 所述的制备方法,其特征在于所述的疏水性器材为酶标板。

23. 如权利要求 20 所述的制备方法,其特征在于所述的疏水性器材由聚苯乙烯、聚乙烯或聚氯乙烯制成。

24. 如权利要求 20 所述的制备方法,其特征在于在所述的 0-40 $^{\circ}$ C 温度范围选择 0-10 $^{\circ}$ C。

25. 如权利要求 20 所述的制备方法,其特征在于在所述的 10-30 $^{\circ}$ C 温度范围选择 20-25 $^{\circ}$ C。

26. 如权利要求 20-25 之一所述的制备方法在类风湿关节炎免疫抗体体外检测中的应用。

体外检测类风湿关节炎抗体的组合物及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及检测自身免疫抗体的抗原,尤其涉及检测类风湿关节炎自身免疫抗体的抗原,更具体的是涉及一种检测类风湿关节炎自身免疫抗体的抗原组合物。

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症为主要表现的系统性自身免疫疾病,其病程长,多反复,且对组织损伤是不可逆的,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。最近流行病学统计有逐年增加趋势,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、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,关节功能丧失等,可损伤脏器、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] 由于类风湿关节炎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。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,但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是,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(ClinApplied 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 ArchAllergy 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-collagentype 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 Immunol2001,2,746-53)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) (AutoimmunityReviews 2006,6,37-41;MEDICINE 2006,34,441-4)。

[0007] 类风湿因子 (rheumatoid factor,RF) 抗体是应用于 ACR 标准中的血清学检测,被公认为是 IgG 分子上 Fc 结构域的直接抗体。但其对于类风湿关节炎的专一性也比较一般,为 60%,灵敏度范围可以达到 60-80%。RF 还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 Dis2003,62,261-3)。

[0008] 抗 BiP (p68),抗 Sa 和抗环状胍氨酸化蛋白抗体 (APF, AKA, 抗 filaggrin, 抗 CCP) 则对类风湿关节炎有更好的专一性。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,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 抗体则需要等待进一步通过独立的临床研究来确认 (Clinica ChimicaActa 2004,350,17-34)。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 Rheumatol1994,21,1027-33;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) (Young BJ et al BMJ 1979,2,97-9)。之后的研究证实了,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 (Sebbag M et al 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。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 (ClinApplied Immunol Rev 2004,4,239-62)。

[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 (ClinApplied 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,大大提高检测的灵敏度 (达到63%)。实验还证明,只有含有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,即第一代环瓜氨酸肽 (the first generation cyclic citrullinated peptide, CCP1) 被人工合成出来 (Schellekens GA et al Arthritis Rheum 2000,43,155-63)。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有明显提高,分别为 68% 和 49%,二者专一性相似。

[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 (ClinApplied 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 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)。这不同地区的人群中,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、QRRAA 或 RRRRAA (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 DRB1 等位基因能激活类风湿关节炎患者自身免疫反应。

[0020] 目前类风湿关节炎检测方法通常使用单一的多肽抗原。虽然这些从 filaggrin 衍生出的或人工设计的环形或直线型多肽在类风湿关节炎检测中都表现出较高的专一性 (> 90%), 但是由于类风湿关节炎患者存在众多的 HLA-DR 等位基因, 由此产生的抗体也相应地有所差异, 这使得检测灵敏度则始终得不到明显提高 (< 70%)。

发明内容

[0021] 本发明的一个目的在于提供一种检测类风湿关节炎自身免疫抗体的抗原组合物。

[0022] 本发明的另一个目的在于提供一种类风湿关节炎自身免疫抗体检测试剂组合物。

[0023] 本发明的又一个目的在于提供一种类风湿关节炎自身免疫抗体的体外检测方法。

[0024] 本发明的再一个目的在于提供一种类风湿关节炎自身免疫抗体的 ELISA 体外检测方法。

[0025] 本发明所述的抗原组合物 (多肽) 包含有如下氨基酸序列:

[0026] His-Gln-Cys-Xaa1-Xaa2-Phe-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Cys-Gly,

[0027] 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。

[0028] 进一步地说, 所述的多肽具体包含有如下氨基酸序列:

[0029] His-Gln-Cys-Xaa1-Xaa2-Phe-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Cys-Gly,

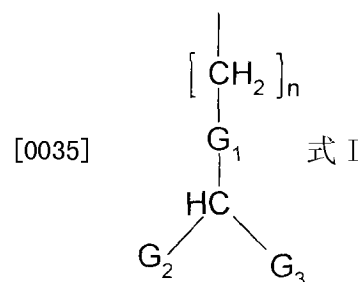
[0030] 其中, Xaa1 为 His 或 Ala; Xaa2 为 Gln 或 Arg; Xaa3 为 Arg 或 Gln; Xaa4 为 Phe 或 Met; Xaa5 为修饰或未修饰的 Arg; Xaa6 为 Gly 或 His; Xaa7 为修饰的 Arg; Xaa8 为 Ser 或 Arg; Xaa9 为 Arg 或 Leu; Xaa10 为 Ala 或 Ile; Xaa11 为 Ala 或 Arg。

[0031] 更进一步地说, 所述的多肽包含如下具体氨基酸序列:

[0032] His-Gln-Cys-Xaa1-Xaa2-Phe-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Cys-Gly,

[0033] 其中, Xaa1 为 His 或 Ala; Xaa2 为 Gln 或 Arg; Xaa3 为 Arg 或 Gln; Xaa4 为 Phe 或 Met; Xaa5 为修饰或未修饰的 Arg; Xaa6 为 Gly 或 His; Xaa7 为修饰的 Arg; Xaa8 为 Ser 或 Arg; Xaa9 为 Arg 或 Leu; Xaa10 为 Ala 或 Ile; Xaa11 为 Ala 或 Arg。

[0034] 本发明所述的修饰的精氨酸为侧链修饰的 Arg, 具有通式 (I) 所述的结构。



[0036] 其中 G1 为 O、NH 或 CH₂; G2 为 NH₂、CH₃、NHCH₃ 或 N(CH₃)₂; G3 为 O、NH、NHCH₃、NHCH₃; n 为 2、3 或 4;

[0037] 其中当 G1 为 NH, G2 为 NH₂ 时, G3 不为 NH。

[0038] 更进一步地说,所述的修饰的精氨酸为瓜氨酸 (Cit),即当 G1 为 NH, G2 为 NH₂, G3 为 O, 及 n 为 3。

[0039] 具体地说,所述的多肽包含具体氨基酸序列为 SEQ ID No 1-261。

[0040] 本发明所述的多肽能与自身免疫抗体相结合,形成抗原-抗体复合物 (Complex)。

[0041] 进一步地说,所述多肽能与 HLA-DR 分子具有高亲和力,与 HLA-DR 相结合形成 HLA-DR-多肽复合物。

[0042] 进一步地说,所述的多肽是通过序列中的不相邻的两个 Cys 之间形成二硫键。所形成的二硫键能使该多肽具有环状结构并能模拟 β -转角结构,使得该多肽不仅具有与 HLA-DR 分子具有高亲和力,与 HLA-DR 相结合形成 HLA-DR-多肽复合物;还能与抗 CCP 抗体高效结合,形成抗原-抗体复合物。

[0043] 更进一步地说,所述多肽的包含氨基酸序列为 His-Gln-Cys-Xaa1-Xaa2-Phe-Xaa3-Xaa4-Xaa-Xaa5-Xaa-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Cys-Gly,

[0044] 其中, Xaa1 为 His 或 Ala; Xaa2 为 Gln 或 Arg; Xaa3 为 Arg 或 Gln; Xaa4 为 Phe 或 Met; Xaa5 为 Gly 或 His; Xaa6 为 Ser 或 Arg; Xaa7 为 Arg 或 Leu; Xaa8 为 Ala 或 Ile; Xaa9 为 Ala 或 Arg, Xaa 为瓜氨酸;所述的多肽在第三位 Cys 与第十六位 Cys 之间形成二硫键。

[0045] 具体地说,所述多肽的包含氨基酸序列为 His-Gln-Cys-His-Gln-Phe-Arg-Phe-Xaa-Gly-Xaa-Ser-Arg-Ala-Ala-Cys-Gly, 其中 Xaa 为瓜氨酸;所述多肽的第三位 Cys 与第十六位 Cys 之间形成二硫键。

[0046] 具体地说,所述的多肽 (SEQ. ID No 2-118) 在第三位 Cys 与第十六位 Cys 之间形成二硫键。

[0047] 更进一步地说,所述多肽包含如下氨基酸序列: His-Gln-Cys-Xaa1-Xaa2-Phe-Xaa3-Xaa4-Arg-Xaa5-Xaa-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Cys-Gly,

[0048] 其中, Xaa1 为 His 或 Ala; Xaa2 为 Glu 或 Arg; Xaa3 为 Arg 或 Glu; Xaa4 为 Phe 或 Met; Xaa5 为 Gly 或 His; Xaa6 为 Ser 或 Arg; Xaa7 为 Arg 或 Leu; Xaa8 为 Ala 或 Ile; Xaa9 为 Ala 或 Arg, Xaa 为瓜氨酸;所述的多肽在第三位 Cys 与第十六位 Cys 之间形成二硫键。。

[0049] 具体地说,所述多肽的包含氨基酸序列为 His-Gln-Cys-Ala-Arg-Phe-Gln-Met-Arg-His-Xaa-Arg-Leu-Ile-Arg-Cys-Gly, 其中 Xaa 为瓜氨酸;所述的多肽在第三位 Cys 与第十六位 Cys 之间形成二硫键。

[0050] 具体地说,所述的多肽 (SEQ. ID No 120-261) 在第三位 Cys 与第十六位 Cys 之间形成二硫键。

[0051] 本发明所述的多肽还包括在其氨基酸序列骨架上进行化学修饰或生物修饰后所得的产物。所述的修饰包括聚乙二醇化 (PEGylation) (Adv. Drug deliv. Rev. 28, 275-299; Adv. Drug deliv. Rev. 54, 453-609; Adv. Drug deliv. Rev. 60, 1-88)、酰基化 (Acylation) (J. Pharma. Sci. 86, 768-773; J. Pharma. Sci. 86, 1365-1368)、糖基化 (Glycosylation) (J. Pharma. Sci. 87, 326-332; Adv. Drug deliv. Rev. 6, 103-131; Adv. Drug deliv. Rev. 13, 251-267) 和有机小分子修饰等。

[0052] 所述的有机小分子指具有 C、H、O 或 C、H、O、N、P、S 等几种元素组成的分子量小于 2000Da 的有机小分子。具体地指各类氨基酸、各类单糖或多糖、各类维生素 (Vitamin)、生物素和分子量在 20-2000Da 的聚合物,如:聚乙二醇、多肽、寡聚糖和多聚糖 (葡聚糖、淀粉、

甲壳素等)和核苷等。

[0053] 本发明所述的抗原组合物包含多肽 I 和多肽 II,多肽 I 与多肽 I 和多肽 II 之和的摩尔比比值为 0-1;

[0054] 所述的多肽 I 包含如下氨基酸序列:His-Gln-Cys-Xaa1-Xaa2-Phe-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Cys-Gly,

[0055] 其中,Xaa1 为 His 或 Ala;Xaa2 为 Gln 或 Arg;Xaa3 为 Arg 或 Gln;Xaa4 为 Phe 或 Met;Xaa5 为修饰的 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,其中至少有两个精氨酸被修饰;

[0056] 所述的多肽 II 包含如下氨基酸序列:His-Gln-Cys-Xaa1-Xaa2-Phe-Xaa3-Xaa4-Arg-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Cys-Gly,

[0057] 其中,Xaa1 为 His 或 Ala;Xaa2 为 Gln 或 Arg;Xaa3 为 Arg 或 Gln;Xaa4 为 Phe 或 Met;Xaa5 为 Gly 或 His;Xaa6 为 Arg;Xaa7 为 Ser 或 Arg;Xaa8 为 Arg 或 Leu;Xaa9 为 Ala 或 Ile;Xaa10 为 Ala 或 Arg,其中至少有一个精氨酸被修饰。

[0058] 进一步地说,所述的多肽 I 与多肽 I 和多肽 II 之和的摩尔比比值为 0.3-0.7;具体的,所述的摩尔比比值为 0.5。

[0059] 所述多肽 I 包含如下氨基酸序列:His-Gln-Cys-His-Gln-Phe-Arg-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Cys-Gly,

[0060] 其中,Xaa1 为 His 或 Ala;Xaa2 为 Gln 或 Arg;Xaa3 为 Arg 或 Gln;Xaa4 为 Phe 或 Met;Xaa5 为修饰的 Arg;Xaa6 为 Gly 或 His;Xaa7 为修饰的 Arg;Xaa8 为 Ser 或 Arg;Xaa9 为 Arg 或 Leu;Xaa10 为 Ala 或 Ile;Xaa11 为 Ala 或 Arg;

[0061] 所述的多肽 II 包含如下氨基酸序列:His-Gln-Cys-Xaa1-Xaa2-Phe-Xaa3-Xaa4-Arg-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Cys-Gly,

[0062] 其中,Xaa1 为 His 或 Ala;Xaa2 为 Gln 或 Arg;Xaa3 为 Arg 或 Gln;Xaa4 为 Phe 或 Met;Xaa5 为 Gly 或 His;Xaa6 为修饰的 Arg;Xaa7 为 Ser 或 Arg;Xaa8 为 Arg 或 Leu;Xaa9 为 Ala 或 Ile;Xaa10 为 Ala 或 Arg。

[0063] 具体地说,所述多肽 I 包含如下氨基酸序列:

[0064] His-Gln-Cys-His-Gln-Phe-Arg-Phe-Xaa1-Gly-Xaa2-Ser-Arg-Ala-Ala-Cys-Gly,

[0065] 其中,Xaa1 为修饰的 Arg;Xaa2 为修饰的 Arg;

[0066] 所述的多肽 II 包含如下氨基酸序列:His-Gln-Cys-Ala-Arg-Phe-Gln-Met-Arg-His-Xaa1-Arg-Leu-Ile-Arg-Cys-Gly,

[0067] 其中,Xaa1 为修饰的 Arg;

[0068] 具体地说,所述多肽 I 包含具体氨基酸序列为 SEQ ID No 1-118;所述多肽 II 包含具体氨基酸序列为 SEQ ID No 119-261。

[0069] 进一步地说,所述多肽 I 和多肽 II 能与自身免疫抗体相结合,形成抗原-抗体复合物。所述多肽能与 HLA-DR 分子具有高亲和力,与 HLA-DR 相结合形成 HLA-DR-多肽 I 或 II 复合物。

[0070] 进一步地说,所述的抗原组合物是通过序列中的不相邻的两个 Cys 之间形成二硫键。所形成的二硫键能使该多肽具有环状结构并能模拟 β -转角结构,使得该多肽不仅具

有与 HLA-DR 分子具有高亲和力,与 HLA-DR 相结合形成 HLA-DR-多肽 I 或 II 复合物;还能与抗 CCP 抗体高效结合,形成抗原-抗体复合物。

[0071] 进一步地说,所述的多肽 I 或 II 通过序列中两个不相邻的 Cys 之间形成二硫键;具体的,所述的多肽 I 或 II 通过序列中第三位 Cys 与第十六位 Cys 之间形成二硫键。

[0072] 更进一步地说,所述的抗原组合物 (SEQ. ID No 1-261) 在第三位 Cys 与第十六位 Cys 之间形成二硫键。

[0073] 本发明所述的多肽为通过化学方法直接合成或先通过化学合成或基因工程方法,即将从表达载体中分离纯化得到的多肽再经过修饰精氨酸侧链的步骤得到。

[0074] 进一步地说,所述的多肽为通过化学方法直接合成,或为先通过化学方法合成后,在由 PAD 酶修饰精氨酸侧链得到。

[0075] 本发明所述的抗原组合物能与类风湿关节炎自身免疫抗体相结合。

[0076] 进一步地说,所述的抗原组合物与类风湿关节炎自身免疫抗体相结合的专一性大于 90%,具体为大于 95%。

[0077] 进一步地说,所述的抗原组合物对类风湿关节炎自身免疫抗体的灵敏度大于 70%,具体为大于 75%。

[0078] 本发明所述的抗原组合物对 HLA-DR 具有高亲和力。

[0079] 所述的多肽 I 或 II 与生物素标记相结合的方法可以通过先由固相合成或基因工程表达并纯化,所得多肽再与生物素连接并纯化(如申请号为 200310108264.0 中国发明专利所公开的技术方案)。

[0080] 所述的多肽 I 或 II 与生物素标记相结合的方法还可以在多肽的固相合成过程中先与生物素连接再纯化的方式 (Pept. Res. 1989, 2, 189-194)。具体的,所述的结合有生物素标记的多肽 I 或 II,其上生物素与多肽 I 或 II 的 N 末端相结合。

[0081] 本发明所述的抗原组合物能应用于类风湿关节炎疾病自身免疫抗体的体外检测。

[0082] 本发明所述的类风湿关节炎疾病自身免疫抗体的体外检测方法为将待测血清 (serums) 与包含有上述的多肽(即抗原)试剂混合,检测所述多肽与血清中抗体所形成的复合物。检测结果呈阳性表明,该血清中具有类风湿关节炎疾病自身免疫抗体。

[0083] 具体地说,所述的体外检测方法为 ELISA 检测。

[0084] 本发明所述的免疫抗体体外检测试剂组合物,包括生物素标记的抗原组合物、疏水性器材、亲和素或链霉亲和素、酶标记抗人 IgG 抗体和显色底物,所述的抗原组合物具体为多肽 I 和 II,其中多肽 I 与多肽 I 和多肽 II 之和的摩尔比比值为 0-1。

[0085] 进一步地说,所述的多肽 I 与多肽 I 和多肽 II 之和的摩尔比比值为 0.3-0.7;具体的,所述的摩尔比比值为 0.5。

[0086] 所述的多肽 I 包含如下氨基酸序列:His-Gln-Cys-Xaa1-Xaa2-Phe-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Cys-Gly,

[0087] 其中, Xaa1 为 His 或 Ala; Xaa2 为 Gln 或 Arg; Xaa3 为 Arg 或 Gln; Xaa4 为 Phe 或 Met; Xaa5 为修饰的 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, 其中至少有两个精氨酸被修饰;

[0088] 所述的多肽 II 包含如下氨基酸序列:His-Gln-Cys-Xaa1-Xaa2-Phe-Xaa3-Xaa4-Arg-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Cys-Gly,

[0089] 其中, Xaa1 为 His 或 Ala ;Xaa2 为 Gln 或 Arg ;Xaa3 为 Arg 或 Gln ;Xaa4 为 Phe 或 Met ;Xaa5 为 Gly 或 His ;Xaa6 为 Arg ;Xaa7 为 Ser 或 Arg ;Xaa8 为 Arg 或 Leu ;Xaa9 为 Ala 或 Ile ;Xaa10 为 Ala 或 Arg, 其中至少有一个精氨酸被修饰。

[0090] 进一步地说, 所述多肽 I 包含如下氨基酸序列 :His-Gln-Cys-His-Gln-Phe-Arg-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Cys-Gly,

[0091] 其中, Xaa1 为 His 或 Ala ;Xaa2 为 Gln 或 Arg ;Xaa3 为 Arg 或 Gln ;Xaa4 为 Phe 或 Met ;Xaa5 为修饰的 Arg ;Xaa6 为 Gly 或 His ;Xaa7 为修饰的 Arg ;Xaa8 为 Ser 或 Arg ;Xaa9 为 Arg 或 Leu ;Xaa10 为 Ala 或 Ile ;Xaa11 为 Ala 或 Arg ;

[0092] 所述的多肽 II 包含如下氨基酸序列 :His-Gln-Cys-Xaa1-Xaa2-Phe-Xaa3-Xaa4-Arg-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Cys-Gly,

[0093] 其中, Xaa1 为 His 或 Ala ;Xaa2 为 Gln 或 Arg ;Xaa3 为 Arg 或 Gln ;Xaa4 为 Phe 或 Met ;Xaa5 为 Gly 或 His ;Xaa6 为修饰的 Arg ;Xaa7 为 Ser 或 Arg ;Xaa8 为 Arg 或 Leu ;Xaa9 为 Ala 或 Ile ;Xaa10 为 Ala 或 Arg。

[0094] 更进一步地说, 所述多肽 I 包含如下氨基酸序列 :His-Gln-Cys-His-Gln-Phe-Arg-Phe-Xaa1-Gly-Xaa2-Ser-Arg-Ala-Ala-Cys-Gly,

[0095] 其中, Xaa1 为修饰的 Arg ;Xaa2 为修饰的 Arg ;

[0096] 所述的多肽 II 包含如下氨基酸序列 :His-Gln-Cys-Ala-Arg-Phe-Gln-Met-Arg-His-Xaa1-Arg-Leu-Ile-Arg-Cys-Gly,

[0097] 其中, Xaa1 为修饰的 Arg ;

[0098] 具体地说, 所述多肽 I 包含具体氨基酸序列为 SEQ ID No 1-118 ;所述多肽 II 包含具体氨基酸序列为 SEQ ID No 119-261。

[0099] 进一步地说, 所述的疏水性器材选自于塑料或玻璃。

[0100] 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。

[0101] 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。

[0102] 具体地说, 所述的疏水性器材由聚苯乙烯、聚乙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯或玻璃等制成, 具有多孔构造的酶标板。

[0103] 进一步地说, 所述的亲和素 (Avidin) 是一种相对分子质量为 68, 000Da, pI 为 10.5 的一种碱性糖蛋白, 又称卵白素, 在鸡蛋清中含量比较丰富, 一般从蛋白清中提取。所述的链霉亲和素 (Streptavidin) 是一种从链霉菌 (*Streptomyces avidinii*) 培养物中提取的蛋白质, 相对分子质量 60, 000Da, 不具有糖链。其特性与亲和素一样, 也具有 4 个生物素结合位点, 与生物素具有高亲和力。所述的结合有生物素的多肽, 生物素标记的多肽 I 或 II

能与亲和素或链霉亲和素非共价结合。

[0104] 具体地说,所述的酶标记抗人 IgG 抗体使用辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP) 标记,所述的显色底物为四甲基联苯氨 (tetramethyl benzidine, TMB)。

[0105] 本发明所述的免疫抗体体外检测试剂组合物在类风湿关节炎 ELISA 体外检测中的应用。

[0106] 进一步地说,所述的 ELISA 检测方法具体的实验步骤可以参见 US6,858,438 中关于 ELISA 检测的相应部分。

[0107] 其基本原理是:多肽(抗原)包被在酶标板表面,将稀释后的待检血清/血浆和对照物加入反应板孔中,如果被检血清/血浆中存在抗 CCP 抗体,经温育后,则血清/血浆中特异性抗体与反应板孔中的 CCP 抗原多肽结合,形成固相抗原-抗体复合物,洗去未结合的血清/血浆中其它成分,加入酶标记的抗人 IgG 抗体,温育,固相 CCP 抗原(多肽)结合的抗 CCP 抗体再与酶标记的抗人 IgG 抗体结合,洗去未结合的酶标记抗体成分,加入酶底物,并被催化成为有色产物,最后加入终止液终止反应。根据试剂盒内的对照物,可对抗 CCP 抗体进行定量或定性测定。

[0108] 本发明所述的检测试剂组合物的制备方法,依次包括如下具体步骤:

[0109] 1、配置包被液;

[0110] 2、将包被液加入疏水性器材表面;

[0111] 3、在 0-40°C 条件下保存 6 小时以上

[0112] 4、洗涤疏水性器材表面 2 次以上;

[0113] 5、加入含有经生物素标记的抗原组合物的溶液于洗涤后的疏水性器材表面;

[0114] 6、10-30°C 条件下保存 1 小时以上;

[0115] 7、洗涤疏水性器材表面 2 次以上。

[0116] 进一步地说,所述的包被液 pH 为 7.0-8.0 的缓冲液,其中溶解有浓度为 0.1-10 μ g/mL 的亲和素,可以选择 0.5、1、2 或 5 μ g/mL。所述的缓冲液具体可以为磷酸缓冲液 (Phosphate Buffer, PB)、磷酸缓冲盐溶液 (Phosphate Buffer Saline, PBS)、柠檬酸缓冲液、碳酸盐缓冲液、Tris-HCl、三羟甲基氨基甲烷缓冲液 (TBS) 和巴比妥缓冲液。所述的亲和素具体为链霉亲和素。

[0117] 具体地说,所述的缓冲液 pH 选择 7.4,所述的缓冲液选择磷酸缓冲盐溶液。

[0118] 进一步地说,所述的疏水性器材为具有一定体积的容器或直板,可以为酶标板,具体为 96 或 48 孔酶标板。

[0119] 进一步地说,所述的 0-40°C 温度范围选择 0-10°C。

[0120] 更进一步地说,所述的 0-10°C 温度范围选择 2-8°C,具体为 4°C。

[0121] 进一步地说,所述的 6 小时以上的孵育时间,可以选择 12 小时以上,具体为 12-18 小时。

[0122] 进一步地说,所述的洗涤液 pH 为 7.4 的缓冲液。所述的缓冲液具体可以为磷酸缓冲液、磷酸缓冲盐溶液、柠檬酸缓冲液、碳酸盐缓冲液、Tris-HCl、三羟甲基氨基甲烷缓冲液 (TBS) 和巴比妥缓冲液。具体地选择磷酸缓冲盐溶液。

[0123] 进一步地说,所述的抗原组合物选自于蛋白质、多肽、核酸或有机小分子。具体地选自于多肽 I 和多肽 II,多肽 I 与多肽 I 和多肽 II 之和的摩尔比比值为 0-1。

[0124] 所述的蛋白质和核酸还包括在其氨基酸或核苷序列骨架上进行化学修饰或生物修饰后所得的产物。所述的修饰包括聚乙二醇化 (PEGylation) (Adv. Drug deliv. Rev. 28, 275-299 ; Adv. Drug deliv. Rev. 54, 453-609 ; Adv. Drug deliv. Rev. 60, 1-88)、酰基化 (Acylation) (J. Pharma. Sci. 86, 768-773 ; J. Pharma. Sci. 86, 1365-1368)、糖基化 (Glycosylation) (J. Pharma. Sci. 87, 326-332 ; Adv. Drug deliv. Rev. 6, 103-131 ; Adv. Drug deliv. Rev. 13, 251-267) 和有机小分子修饰等。

[0125] 进一步地说,所述的 10-30°C 温度范围选择 15-25°C, 优选 20-25°C。

[0126] 本发明所述的检测试剂组合物的制备方法,还包括的后续步骤有:干燥,真空封存等。

[0127] 本发明所述的检测试剂组合物的制备方法在 ELISA 检测中的应用。

[0128] 本发明所述的检测试剂组合物的制备方法在类风湿关节炎免疫抗体体外检测中的应用。

[0129] 本发明所述的多肽组合物,包含多肽 I 和多肽 II,多肽 I 与多肽 I 和多肽 II 之和的摩尔比比值为 0-1。通过序列上两个不相邻的半胱氨酸侧链巯基形成二硫键的方式,产生环状的多肽。这类多肽组合物不仅能与类风湿关节炎自身免疫抗体相结合,同时还能对 HLA-DR 具有高亲和力。经过实验验证,该类多肽与类风湿关节炎自身免疫抗体相结合的专一性大于 95%,对类风湿关节炎自身免疫抗体的检测灵敏度大于 75%。与市场上销售的同类产品相比,其灵敏度得到显著提高,更有利于类风湿关节炎自身免疫抗体的体外检测。

附图说明

[0130] 图 1:RP-HPLC 检测的多肽 1 纯度色谱图,横轴表示时间,单位:分钟 (min),纵轴表示电压,单位:毫伏 (mv) ;

[0131] 图 2:RP-HPLC 检测的多肽 2 纯度色谱图 ;

[0132] 图 3:ESI 检测的多肽 1 质谱图,横轴表示质 / 核比 (m/z) ;

[0133] 图 4:ESI 检测的多肽 2 质谱图。

[0134] 图 5:RP-HPLC 检测的生物素 - 多肽 1 纯度色谱图 ;

[0135] 图 6:RP-HPLC 检测的生物素 - 多肽 2 纯度色谱图 ;

[0136] 图 7:ESI 检测的生物素 - 多肽 1 质谱图 ;

[0137] 图 8:ESI 检测的生物素 - 多肽 2 质谱图。

具体实施方式

[0138] 以下结合附图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。

[0139] 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)。

[0140] 实施例 1 多肽的合成

[0141] 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。

[0142] 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

[0143] 通过上述步骤, 合成多肽的具体序列为 :

[0144] 多肽 1 : His-Glu-Cys-His-Glu-Phe-Arg-Phe-Cit-Gly-Cit-Ser-Arg-Ala-Ala-Cys-Glu (SEQ ID No 1), 其上第三位和第十六位 Cys 通过巯基形成二硫键, 并使多肽具有环状结构, 并能模拟 β -转角结构。

[0145] 多肽 2 : His-Glu-Cys-Ala-Arg-Phe-Glu-Met-Arg-His-Cit-Arg-Leu-Ile-Arg-Cys-Glu (SEQ ID No 119), 其上第三位和第十六位 Cys 通过巯基形成二硫键, 并使多肽具有环状结构, 并能模拟 β -转角结构。

[0146] 实施例 2 多肽的纯化

[0147] 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)

[0148] 实施例 3 多肽的纯度与分子量检测

[0149] 上述合成出的多肽 1 和多肽 2 分别通过反相色谱 (RP-HPLC) 测定, 其具体方法为 :

[0150] $4.6\times 250\text{mm}$ $5\ \mu\text{m}$ C18 分析柱 (Kromasil) ;

[0151] 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) ;

[0152] 流动相 B 为 TFA 加入 100% 水中, 使得 TFA 浓度为 0.1% (v/v) ;

[0153] 流速为 1.0ml/min ;

[0154] 检测波长为 220nm ;

[0155] 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。

[0156] 多肽 1 的保留时间 (Retention Time) 为 12.5 (图 1), 其纯度大于 95%。

[0157] 多肽 2 的保留时间 (Retention Time) 为 13.2 (图 2), 其纯度大于 95%。

[0158] 通过 ESI 质谱分别测定多肽 1 (图 3) 和多肽 2 的分子量 (图 4), 其具体条件为 :

[0159] 质谱 (Probe) ESI

[0160] 质谱电压 (Probe bias) +4.5kv

[0161] 喷雾器流速 (Nebulizer Gas Flow) 1.5L/min

[0162] 检测器 (Detector) 1.5kv

[0163] 样品电离化装置 (CDL) -20.0v

[0164]	流动相流速 (T. Flow)	0.2ml/min
[0165]	CDL 温度 (CDL Temp)	250℃
[0166]	缓冲液浓度 (B. conc)	50% H ₂ O, 50% ACN
[0167]	加热块温度 (Block Temp)	200℃

[0168] 多肽 1 分子量为 2017.26Da ;多肽 2 分子量为 2167.59Da。

[0169] 实施例 4 多肽的生物素标记

[0170] 生物素 - 多肽 1 (SEQ ID No 1) 和生物素 - 多肽 2 (SEQ ID No 119) 均采用在固相合成过程中先与生物素连接再纯化的方式分别进行,其具体方式参见 Deibel, M. R., Jr., Lobl, T. J. and Yem, A. W., A technique for rapid purification of low yield products: Biotinylation of chemically synthesized proteins on-resin. Pept. Res. 1989, 2, 189-194。

[0171] 当生物素通过缩合剂在多肽合成时直接缩合后,使用 Kaiser test 检测缩合反应是否完全。该反应的详细说明请参见 Sigma-Aldrich 60017 产品说明 (60017 Data Sheet),该方法可不仅应用于定性 (Analytical Biochemistry 1970, 34, 595),还能进行定量 (Analytical Biochemistry 1981, 117, 147) 检测。

[0172] 实施例 5 多肽与生物素结合后的分离和纯化

[0173] 在树脂上进行生物素标记。首先,蛋白质或多肽末端在二甲基酰胺 (DMF) 溶剂中脱保护,中和;然后与 N-羟基琥珀酰亚胺生物素反应 (即生物素化),反应条件为 45℃ 24 小时;再用氟化氢将标记有生物素的多肽切下,得到的粗产物经过亲和素偶联琼脂的亲和层析柱 (GE Healthcare),用磷酸盐缓冲液洗涤,去除未结合的成分,最后用 0.1M 的甘氨酸溶液 (pH 2.0) 洗脱,得到生物素化的蛋白质或多肽。

[0174] 实施例 6 多肽 (SEQ. ID No 2-118, SEQ. ID No 120-261) 的合成与生物素标记

[0175] 如实施例 1 的同样方法可以得到环形多肽 (SEQ. ID No 2-118, SEQ. ID No 120-261)。

[0176] 如实施例 4 的同样方法可以得到经生物素标记的环形多肽 (SEQ. ID No 2-118, SEQ. ID No 120-261)。

[0177] 实施例 7 生物素 - 多肽的纯度与分子量检测

[0178] 上述合成出的生物素 - 多肽 1 和生物素 - 多肽 2 分别通过反相色谱 (RP-HPLC) 测定,其具体方法为:

[0179] 4.6×250mm 5 μm C18 分析柱 (Kromasil);

[0180] 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);

[0181] 流动相 B 为 TFA 加入 100% 水中,使得 TFA 浓度为 0.1% (v/v);

[0182] 流速为 1.0ml/min;

[0183] 检测波长为 220nm;

[0184] 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。

[0185] 生物素 - 多肽 1 的保留时间 (Retention Time) 为 8.4 (图 1),其纯度大于 95%。

- [0186] 生物素-多肽 2 的保留时间 (Retention Time) 为 13.5 (图 2), 其纯度大于 95%。
- [0187] 通过 ESI 质谱分别测定多肽 1 和多肽 2 的分子量, 其具体条件为:
- [0188] 质谱 (Probe) ESI
- [0189] 质谱电压 (Probe bias) +4.5kv
- [0190] 喷雾器流速 (Nebulizer Gas Flow) 1.5L/min
- [0191] 检测器 (Detector) 1.5kv
- [0192] 样品电离化装置 (CDL) -20.0v
- [0193] 流动相流速 (T. Flow) 0.2ml/min
- [0194] CDL 温度 (CDL Temp) 250℃
- [0195] 缓冲液浓度 (B. conc) 50% H₂O, 50% ACN
- [0196] 加热块温度 (Block Temp) 200℃
- [0197] 根据峰值和其所带的电荷来计算, 生物素-多肽 1 实测分子量为, 748.80 峰值的 [M+3H]³⁺, 计算为 $748.80 \times 3 - 3 = 2243.40\text{Da}$; 生物素-多肽 2 中实测分子量为, 599.20 峰值的 [M+4H]⁴⁺, 计算为 $599.20 \times 4 - 4 = 2392.80\text{Da}$ 。
- [0198] 该数值与生物素-多肽 1 (Mw = 2243.56Da) 和生物素-多肽 2 (Mw = 2393.86Da) 的理论分子量一致。
- [0199] 实施例 8 检测载体的制备
- [0200] 浓缩洗涤液的配制
- [0201] 先根据下表配制 10 倍浓度的 pH7.4 磷酸盐缓冲液 (简称 10×PBS),
- [0202]

试剂名称	用量
NaCl	80g
KCl	2g
Na ₂ HPO ₄	14.2g
KH ₂ PO ₄	2.7g

[0203] 之后加入 Tween[®]-20 使其终浓度为 0.5% (v/v), 最终配制成加有 Tween[®] 的 10×PBST。

[0204] 样品稀释液用于稀释待检样品, 其配比如下:

	试剂名称	用量
	牛血清白蛋白 (BSA)	25g
[0205]	1% (w/v) 硫柳汞钠盐	12.5ml
	庆大霉素 (40mg/ml)	6.25ml
	1 倍浓度 PBST (1×PBST)	2482ml

[0206] 包被液的配制：

[0207] 1 倍浓度的 Tween 磷酸盐缓冲液 (1×PBST, pH7.4, 0.05% (v/v) Tween[®]-20) 用于稀释和包被亲和素到酶标板表面；1×PBST (pH7.4, 0.05% (v/v) Tween[®]-20) 用于稀释生物素标记的亲水性分子 (蛋白质、多肽或核酸)。

[0208] 亲水性分子具体包被方法如下：

[0209] 用磷酸盐缓冲液 (1×PBS, pH7.4) 稀释链霉亲和素 (5 μg/ml)，然后加入到酶标板各孔中 (140 μl/孔)，4℃ 过夜 (12-18 小时)，取出酶标板，去除包被液，用洗涤液 1×PBST (pH7.4, 0.05% (v/v) Tween[®]-20) 洗 2 次，然后加入 1×PBST (pH7.4, 0.05% (v/v) Tween[®]-20) 稀释生物素标记的多肽，在脱色摇床上混匀，室温孵育 1 小时，弃去未结合的生物素标记的多肽，350 μl 1×PBST (pH7.4, 0.05% (v/v) Tween[®]-20) 洗板 2 次，干燥。真空箱内保存待用。生产时，将酶标板条装入袋中，真空封口。

[0210] 实施例 9 对照物的制备

[0211] ①、校正品的制备

[0212] 本试剂盒采用 6 个不同相对浓度的校正品，浓度单位为相对单位 (RU/ml)，其设定方法如下：

[0213] $OD_{450} = 1.9 \sim 2.0$ 时，设定浓度单位为 100RU/ml，作为上限；

[0214] $OD_{450} = 0.9 \sim 1.0$ 时，设定浓度单位为 50RU/ml

[0215] $OD_{450} = 0.4 \sim 0.5$ 时，设定浓度单位为 25RU/ml

[0216] $OD_{450} = 0.2 \sim 0.3$ 时，设定浓度单位为 12RU/ml

[0217] $OD_{450} = 0.1 \sim 0.15$ 时，设定浓度单位为 6RU/ml

[0218] $OD_{450} = 0.05 \sim 0.08$ 时，设定浓度单位为 3RU/ml

[0219] $OD_{450} = 0.02 \sim 0.04$ 时，设定浓度单位为 0RU/ml，作为下限。

[0220] 绘制标准曲线，设定 6 个测定点，分别制备校正品 1～6 号 (0、6、12、25、50、100RU/ml)。

[0221] 6 号校正品的制备：取抗 CCP 抗体阳性且 $OD_{450} = 1.9 \sim 2.0$ 的 RA 患者血清 / 血浆 1ml，用 100ml 样品稀释液稀释，充分混匀；取其中的 50ml，分装标准小瓶中，每瓶 1ml，注明为“校正品 -6”，2～8℃ 下保存。

[0222] 5 号校正品的制备：取上述余下的 50ml，加入样品稀释液 50ml，充分混匀，取其中的 50ml，分装标准小瓶中，每瓶 1ml，注明为“校正品 -5”，2～8℃ 下保存。

[0223] 4 号校正品的制备：取上述余下的 50ml，加入样品稀释液 50ml，充分混匀，取其中的 50ml，分装标准小瓶中，每瓶 1ml，注明为“校正品 -4”，2～8℃ 下保存。

[0224] 3 号校正品的制备：取上述余下的 50ml，加入样品稀释液 50ml，充分混匀，取其中的 50ml，分装标准小瓶中，每瓶 1ml，注明为“校正品 -3”，2～8℃ 下保存。

[0225] 2 号校正品的制备：取上述余下的 50ml，加入样品稀释液 50ml，充分混匀，取其中的 50ml，分装标准小瓶中，每瓶 1ml，注明为“校正品 -2”，2～8℃ 下保存。

[0226] 1 号校正品的制备：取样品稀释液，分装标准小瓶中，每瓶 1ml，注明为“校正品 -1”，2～8℃ 下保存。

[0227] ②、弱阳性对照品的制备

[0228] 取抗 CCP 抗体阳性且 $OD_{450} = 0.1 \sim 0.15$ 的 RA 患者血清 / 血浆 1ml，离心取上清，

用 0.22 μm 生物膜过滤除菌,用 100ml 样品稀释液稀释,充分混匀,分装标准小瓶中,每瓶 1ml,注明为“弱阳性对照品”,2 ~ 8 $^{\circ}\text{C}$ 下保存。

[0229] ③、阴性对照品的制备

[0230] 取正常人血清多份,等比例混合,取 1ml,离心取上清,用 0.22 μm 生物膜过滤除菌,用 100ml 样品稀释液稀释,充分混匀,分装标准小瓶中,每瓶 1ml,注明为“阴性对照品”,2 ~ 8 $^{\circ}\text{C}$ 下保存。

[0231] 实施例 10 二抗试剂配置

[0232] ①、HRP 标记的抗人 IgG 抗体配制:

[0233] 本试剂盒采用 HRP 标记的兔抗人 IgG 抗体,采购于武汉博士德生物工程有限公司(货号:BA1070)。取 20 μL 储存液,加 800ml 抗体稀释液作 1 : 40000 稀释,混匀,分装标准小瓶,每瓶 15ml,2 ~ 8 $^{\circ}\text{C}$ 下保存。抗体稀释液是购自 Pierce 公司(货号:37552)。

[0234] ②、HRP 标记的抗人 IgG 抗体底物 A 配制:

[0235] 称取柠檬酸 17.9g 和 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12_2\text{O}$ 4.67g 溶解于 400ml 去离子水中,然后缓慢加入 30% (w/w) H_2O_2 330 μL ,搅拌均匀后,加水至 500ml。分装成 10ml/瓶,2 ~ 8 $^{\circ}\text{C}$ 下保存。

[0236] ③、HRP 标记的抗人 IgG 抗体底物 B 配制:

[0237] 称取 TMB 0.1g 于 100ml 去离子水中,加入 DMSO 2.5ml,在搅拌的同时,缓慢加入 0.5ml 6M HCl,直至完全溶解,最后加水至 500ml。分装成 10ml 棕色小瓶,2 ~ 8 $^{\circ}\text{C}$ 下保存。

[0238] ④、HRP 标记的抗人 IgG 抗体底物反应终止液的配制:

[0239] 分别量取 98% H_2SO_4 55ml 和去离子水 445ml,然后将浓硫酸缓慢加入到去离子水中,混匀,分装成 10ml/瓶,2 ~ 8 $^{\circ}\text{C}$ 下保存。

[0240] 实施例 11 生物素标记多肽用于类风湿关节炎抗体的体外检测

[0241] 收集得到类风湿性关节炎患者血清 183 个样品,非 RA 自身免疫疾病患者血清 104 个样品,正常人血清 181 个样品。

[0242] 使用上述实施例所合成的第三位 Cys 与第十六位 Cys 之间形成二硫键,并经生物素标记的环形多肽 I (SEQ ID No 1) 和多肽 II (SEQ ID No119)。将多肽 I 与多肽 I 和多肽 II 之和的摩尔比比值为 0.5 的多肽混合物经实施例 8 所述方法包被于 96 孔酶标板。根据实施例 9 方式配制二抗相关试剂,所测定的结果如下:

[0243]

	RA 患者血清 (N=183)	非 RA 患者血清(N=285)	合计
阳性	真阳性 (N=144)	假阳性 (N=14)	158
阴性	假阴性 (N=39)	真阴性 (N=271)	310
合计	183	285	469

[0244] 注:括号中的数字表示实测样本数。

[0245] 灵敏度 = 真阳性 / (真阳性 + 假阴性) = 144/183 = 78.7%

[0246] 专一性 = 真阴性 / (真阴性 + 假阳性) = 271/285 = 95.1%

[0247] 实施例 12 类风湿关节炎免疫抗体体外检测试剂组合物标准操作规程

[0248] (1)、准备工作

[0249] ①、实验前 30 分钟将实验用试剂从冰箱中取出,待温度与室温平衡后使用。各试

剂在使用前应充分混匀。

[0250] ②、配制应用洗涤液：根据每次试验所需要的测试样本孔数，取试剂盒中相应量的浓缩洗涤液（10×），按 1 : 10 的比例稀释（如 100ml → 900ml）。

[0251] ③、稀释待检血清 / 血浆：将待检血清 / 血浆用样品稀释液，按 1 : 101 的比例稀释（即 5 μL → 500 μL），充分混匀，每份标本须做复孔检测，同时要加阴性对照品和阳性对照品，若定量检测，须同时做一系列的校正品检测。

[0252] (2)、操作步骤

[0253] ①、将试验所需的微孔板条放置在酶标板架上，需要的板条应立即放回有干燥剂的小袋中，并将其密封好，尽量减少与水蒸气的接触。

[0254] ②、洗板：每孔加入 300 μL 的应用洗涤液，甩干。如此重复三次，最后把板条倒扣拍干。

[0255] ③、加样品：分别向孔中加入校正品、对照品和稀释后的待检血清 / 血浆，每孔 100 μL，用封板纸把板条封好，室温（20℃ ~ 25℃）孵育一个小时（加完最后一个样品后开始计时）。

[0256] ④、洗板：把反应孔内的溶液倾出，每孔加入 300 μL 的应用洗涤液，甩干。如此重复三次，最后把板条倒扣拍干。

[0257] ⑤、加酶标二抗：每孔 100 μL，用封板纸把板条封好，室温（20℃ ~ 25℃）孵育半个小时。

[0258] ⑥、洗板：把反应孔内的溶液倾出，每孔加入 300 μL 的应用洗涤液，甩干。如此重复三次，最后把板条倒扣拍干。

[0259] ⑦、显色：每孔加入显色 A、B 液各 50 μL，混匀，在室温避光反应 30 分钟。

[0260] ⑧、终止反应：每孔加入 50 μL 终止液，轻轻震荡混匀，终止反应。

[0261] ⑨、酶标仪测定波长设定在 450nm，30 分钟内测定各孔 OD₄₅₀ 值。

[0262] ⑩、绘制标准曲线，分析结果。

[0263] (3)、结果计算与判定

[0264] ①、定性分析

[0265] 结果计算：比值 = 样本 OD₄₅₀ / 弱阳性对照 OD₄₅₀

[0266] 结果判定：

[0267] 比值 < 0.95 阴性

[0268] 0.95 < 比值 ≤ 1.0 临界值，建议重新测定

[0269] 比值 > 1.0 阳性

[0270] ②、定量分析

[0271] 绘制标准曲线：以 6 个校正品的 OD₄₅₀ 值为纵坐标，各自对应的浓度为横坐标，绘制出标准曲线。

[0272] 结果计算：计算样本测定的 OD₄₅₀ 平均值，然后在标准曲线上读出相应浓度（RU/ml）。

[0273] 结果判定：

[0274] ≥ 25 RU/ml 阳性

[0275] < 25 RU/ml 阴性

- [0276] 序列表
- [0277] <110> 上海荣盛生物药业有限公司
- [0278] <120> 体外检测类风湿关节炎抗体的组合物及其应用
- [0279] <130>0811485
- [0280] <160>261
- [0281] <170>PatentIn version 3.3
- [0282] <210>SEQ ID No 1
- [0283] <211>17
- [0284] <212>PRT
- [0285] <213> 人工合成
- [0286] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0287] <400>1
- [0288] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
- [0289] 1 5 10 15
- [0290] Gly
- [0291] <210>SEQ ID No 2
- [0292] <211>17
- [0293] <212>PRT
- [0294] <213> 人工合成
- [0295] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0296] <400>2
- [0297] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
- [0298] 1 5 10 15
- [0299] Gly
- [0300] <210>SEQ ID No 3
- [0301] <211>17
- [0302] <212>PRT
- [0303] <213> 人工合成
- [0304] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0305] <400>3
- [0306] His Gln Cys His Arg Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
- [0307] 1 5 10 15
- [0308] Gly
- [0309] <210>SEQ ID No 4
- [0310] <211>17
- [0311] <212>PRT
- [0312] <213> 人工合成
- [0313] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0314] <400>4

[0315] His Gln Cys His Gln Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
 [0316] 1 5 10 15
 [0317] Gly
 [0318] <210>SEQ ID No 5
 [0319] <211>17
 [0320] <212>PRT
 [0321] <213>人工合成
 [0322] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0323] <400>5
 [0324] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
 [0325] 1 5 10 15
 [0326] Gly
 [0327] <210>SEQ ID No 6
 [0328] <211>17
 [0329] <212>PRT
 [0330] <213>人工合成
 [0331] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0332] <400>6
 [0333] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
 [0334] 1 5 10 15
 [0335] Gly
 [0336] <210>SEQ ID No 7
 [0337] <211>17
 [0338] <212>PRT
 [0339] <213>人工合成
 [0340] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0341] <400>7
 [0342] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
 [0343] 1 5 10 15
 [0344] Gly
 [0345] <210>SEQ ID No 8
 [0346] <211>17
 [0347] <212>PRT
 [0348] <213>人工合成
 [0349] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0350] <400>8
 [0351] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
 [0352] 1 5 10 15
 [0353] Gly

- [0354] <210>SEQ ID No 9
 [0355] <211>17
 [0356] <212>PRT
 [0357] <213> 人工合成
 [0358] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0359] <400>9
 [0360] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
 [0361] 1 5 10 15
 [0362] Gly
 [0363] <210>SEQ ID No 10
 [0364] <211>17
 [0365] <212>PRT
 [0366] <213> 人工合成
 [0367] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0368] <400>10
 [0369] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
 [0370] 1 5 10 15
 [0371] Gly
 [0372] <210>SEQ ID No 11
 [0373] <211>17
 [0374] <212>PRT
 [0375] <213> 人工合成
 [0376] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0377] <400>11
 [0378] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
 [0379] 1 5 10 15
 [0380] Gly
 [0381] <210>SEQ ID No 12
 [0382] <211>17
 [0383] <212>PRT
 [0384] <213> 人工合成
 [0385] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0386] <400>12
 [0387] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
 [0388] 1 5 10 15
 [0389] Gly
 [0390] <210>SEQ ID No 13
 [0391] <211>17
 [0392] <212>PRT

- [0393] <213> 人工合成
- [0394] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0395] <400>13
- [0396] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
- [0397] 1 5 10 15
- [0398] Gly
- [0399] <210>SEQ ID No 14
- [0400] <211>17
- [0401] <212>PRT
- [0402] <213> 人工合成
- [0403] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0404] <400>14
- [0405] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
- [0406] 1 5 10 15
- [0407] Gly
- [0408] <210>SEQ ID No 15
- [0409] <211>17
- [0410] <212>PRT
- [0411] <213> 人工合成
- [0412] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0413] <400>15
- [0414] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
- [0415] 1 5 10 15
- [0416] Gly
- [0417] <210>SEQ ID No 16
- [0418] <211>17
- [0419] <212>PRT
- [0420] <213> 人工合成
- [0421] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0422] <400>16
- [0423] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Leu Ile Ala Cys
- [0424] 1 5 10 15
- [0425] Gly
- [0426] <210>SEQ ID No 17
- [0427] <211>17
- [0428] <212>PRT
- [0429] <213> 人工合成
- [0430] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0431] <400>17

- [0432] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
[0433] 1 5 10 15
[0434] Gly
[0435] <210>SEQ ID No 18
[0436] <211>17
[0437] <212>PRT
[0438] <213>人工合成
[0439] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0440] <400>18
[0441] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
[0442] 1 5 10 15
[0443] Gly
[0444] <210>SEQ ID No 19
[0445] <211>17
[0446] <212>PRT
[0447] <213>人工合成
[0448] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0449] <400>19
[0450] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
[0451] 1 5 10 15
[0452] Gly
[0453] <210>SEQ ID No 20
[0454] <211>17
[0455] <212>PRT
[0456] <213>人工合成
[0457] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0458] <400>20
[0459] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Xaa His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
[0460] 1 5 10 15
[0461] Gly
[0462] <210>SEQ ID No 21
[0463] <211>17
[0464] <212>PRT
[0465] <213>人工合成
[0466] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0467] <400>21
[0468] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
[0469] 1 5 10 15
[0470] Gly

- [0471] <210>SEQ ID No 22
[0472] <211>17
[0473] <212>PRT
[0474] <213>人工合成
[0475] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0476] <400>22
[0477] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
[0478] 1 5 10 15
[0479] Gly
[0480] <210>SEQ ID No 23
[0481] <211>17
[0482] <212>PRT
[0483] <213>人工合成
[0484] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0485] <400>23
[0486] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
[0487] 1 5 10 15
[0488] Gly
[0489] <210>SEQ ID No 24
[0490] <211>17
[0491] <212>PRT
[0492] <213>人工合成
[0493] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0494] <400>24
[0495] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
[0496] 1 5 10 15
[0497] Gly
[0498] <210>SEQ ID No 25
[0499] <211>17
[0500] <212>PRT
[0501] <213>人工合成
[0502] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0503] <400>25
[0504] His Gln Cys His Arg Phe Glu Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
[0505] 1 5 10 15
[0506] Gly
[0507] <210>SEQ ID No 26
[0508] <211>17
[0509] <212>PRT

- [0510] <213> 人工合成
- [0511] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0512] <400>26
- [0513] His Gln Cys His Arg Phe Arg Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
- [0514] 1 5 10 15
- [0515] Gly
- [0516] <210>SEQ ID No 27
- [0517] <211>17
- [0518] <212>PRT
- [0519] <213> 人工合成
- [0520] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0521] <400>27
- [0522] His Gln Cys His Arg Phe Arg Phe Xaa His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
- [0523] 1 5 10 15
- [0524] Gly
- [0525] <210>SEQ ID No 28
- [0526] <211>17
- [0527] <212>PRT
- [0528] <213> 人工合成
- [0529] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0530] <400>28
- [0531] His Gln Cys His Arg Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
- [0532] 1 5 10 15
- [0533] Gly
- [0534] <210>SEQ ID No 29
- [0535] <211>17
- [0536] <212>PRT
- [0537] <213> 人工合成
- [0538] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0539] <400>29
- [0540] His Gln Cys His Arg Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Leu Ala Cys
- [0541] 1 5 10 15
- [0542] Gly
- [0543] <210>SEQ ID No 30
- [0544] <211>17
- [0545] <212>PRT
- [0546] <213> 人工合成
- [0547] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0548] <400>30

[0549] His Gln Cys His Arg Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ile Cys
 [0550] 1 5 10 15
 [0551] Gly
 [0552] <210>SEQ ID No 31
 [0553] <211>17
 [0554] <212>PRT
 [0555] <213>人工合成
 [0556] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0557] <400>31
 [0558] His Gln Cys His Gln Phe Gln Phe Xaa His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
 [0559] 1 5 10 15
 [0560] Gly
 [0561] <210>SEQ ID No 32
 [0562] <211>17
 [0563] <212>PRT
 [0564] <213>人工合成
 [0565] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0566] <400>32
 [0567] His Gln Cys His Gln Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
 [0568] 1 5 10 15
 [0569] Gly
 [0570] <210>SEQ ID No 33
 [0571] <211>17
 [0572] <212>PRT
 [0573] <213>人工合成
 [0574] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0575] <400>33
 [0576] His Gln Cys His Gln Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
 [0577] 1 5 10 15
 [0578] Gly
 [0579] <210>SEQ ID No 34
 [0580] <211>17
 [0581] <212>PRT
 [0582] <213>人工合成
 [0583] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0584] <400>34
 [0585] His Gln Cys His Gln Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
 [0586] 1 5 10 15
 [0587] Gly

- [0588] <210>SEQ ID No 35
 [0589] <211>17
 [0590] <212>PRT
 [0591] <213>人工合成
 [0592] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0593] <400>35
 [0594] His Gln Cys His Gln Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
 [0595] 1 5 10 15
 [0596] Gly
 [0597] <210>SEQ ID No 36
 [0598] <211>17
 [0599] <212>PRT
 [0600] <213>人工合成
 [0601] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0602] <400>36
 [0603] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
 [0604] 1 5 10 15
 [0605] Gly
 [0606] <210>SEQ ID No 37
 [0607] <211>17
 [0608] <212>PRT
 [0609] <213>人工合成
 [0610] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0611] <400>37
 [0612] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa Gly Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
 [0613] 1 5 10 15
 [0614] Gly
 [0615] <210>SEQ ID No 38
 [0616] <211>17
 [0617] <212>PRT
 [0618] <213>人工合成
 [0619] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0620] <400>38
 [0621] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa Gly Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
 [0622] 1 5 10 15
 [0623] Gly
 [0624] <210>SEQ ID No 39
 [0625] <211>17
 [0626] <212>PRT

- [0627] <213> 人工合成
- [0628] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0629] <400>39
- [0630] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
- [0631] 1 5 10 15
- [0632] Gly
- [0633] <210>SEQ ID No 40
- [0634] <211>17
- [0635] <212>PRT
- [0636] <213> 人工合成
- [0637] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0638] <400>40
- [0639] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
- [0640] 1 5 10 15
- [0641] Gly
- [0642] <210>SEQ ID No 41
- [0643] <211>17
- [0644] <212>PRT
- [0645] <213> 人工合成
- [0646] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0647] <400>41
- [0648] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
- [0649] 1 5 10 15
- [0650] Gly
- [0651] <210>SEQ ID No 42
- [0652] <211>17
- [0653] <212>PRT
- [0654] <213> 人工合成
- [0655] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0656] <400>42
- [0657] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
- [0658] 1 5 10 15
- [0659] Gly
- [0660] <210>SEQ ID No 43
- [0661] <211>17
- [0662] <212>PRT
- [0663] <213> 人工合成
- [0664] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0665] <400>43

[0666] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Xaa His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
[0667] 1 5 10 15
[0668] Gly
[0669] <210>SEQ ID No 44
[0670] <211>17
[0671] <212>PRT
[0672] <213>人工合成
[0673] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0674] <400>44
[0675] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
[0676] 1 5 10 15
[0677] Gly
[0678] <210>SEQ ID No 45
[0679] <211>17
[0680] <212>PRT
[0681] <213>人工合成
[0682] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0683] <400>45
[0684] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
[0685] 1 5 10 15
[0686] Gly
[0687] <210>SEQ ID No 46
[0688] <211>17
[0689] <212>PRT
[0690] <213>人工合成
[0691] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0692] <400>46
[0693] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
[0694] 1 5 10 15
[0695] Gly
[0696] <210>SEQ ID No 47
[0697] <211>17
[0698] <212>PRT
[0699] <213>人工合成
[0700] <223>Xaa 为瓜氨酸
[0701] <400>47
[0702] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
[0703] 1 5 10 15
[0704] Gly

- [0705] <210>SEQ ID No 48
 [0706] <211>17
 [0707] <212>PRT
 [0708] <213> 人工合成
 [0709] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0710] <400>48
 [0711] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
 [0712] 1 5 10 15
 [0713] Gly
 [0714] <210>SEQ ID No 49
 [0715] <211>17
 [0716] <212>PRT
 [0717] <213> 人工合成
 [0718] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0719] <400>49
 [0720] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
 [0721] 1 5 10 15
 [0722] Gly
 [0723] <210>SEQ ID No 50
 [0724] <211>17
 [0725] <212>PRT
 [0726] <213> 人工合成
 [0727] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0728] <400>50
 [0729] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
 [0730] 1 5 10 15
 [0731] Gly
 [0732] <210>SEQ ID No 51
 [0733] <211>17
 [0734] <212>PRT
 [0735] <213> 人工合成
 [0736] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0737] <400>51
 [0738] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
 [0739] 1 5 10 15
 [0740] Gly
 [0741] <210>SEQ ID No 52
 [0742] <211>17
 [0743] <212>PRT

- [0744] <213> 人工合成
- [0745] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0746] <400>52
- [0747] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
- [0748] 1 5 10 15
- [0749] Gly
- [0750] <210>SEQ ID No 53
- [0751] <211>17
- [0752] <212>PRT
- [0753] <213> 人工合成
- [0754] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0755] <400>53
- [0756] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
- [0757] 1 5 10 15
- [0758] Gly
- [0759] <210>SEQ ID No 54
- [0760] <211>17
- [0761] <212>PRT
- [0762] <213> 人工合成
- [0763] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0764] <400>54
- [0765] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
- [0766] 1 5 10 15
- [0767] Gly
- [0768] <210>SEQ ID No 55
- [0769] <211>17
- [0770] <212>PRT
- [0771] <213> 人工合成
- [0772] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0773] <400>55
- [0774] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
- [0775] 1 5 10 15
- [0776] Gly
- [0777] <210>SEQ ID No 56
- [0778] <211>17
- [0779] <212>PRT
- [0780] <213> 人工合成
- [0781] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0782] <400>56

[0783] His Gln Cys His Arg Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
 [0784] 1 5 10 15
 [0785] Gly
 [0786] <210>SEQ ID No 57
 [0787] <211>17
 [0788] <212>PRT
 [0789] <213>人工合成
 [0790] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0791] <400>57
 [0792] His Gln Cys His Gln Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
 [0793] 1 5 10 15
 [0794] Gly
 [0795] <210>SEQ ID No 58
 [0796] <211>17
 [0797] <212>PRT
 [0798] <213>人工合成
 [0799] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0800] <400>58
 [0801] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa Gly Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
 [0802] 1 5 10 15
 [0803] Gly
 [0804] <210>SEQ ID No 59
 [0805] <211>17
 [0806] <212>PRT
 [0807] <213>人工合成
 [0808] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0809] <400>59
 [0810] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
 [0811] 1 5 10 15
 [0812] Gly
 [0813] <210>SEQ ID No 60
 [0814] <211>17
 [0815] <212>PRT
 [0816] <213>人工合成
 [0817] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0818] <400>60
 [0819] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
 [0820] 1 5 10 15
 [0821] Gly

- [0822] <210>SEQ ID No 61
 [0823] <211>17
 [0824] <212>PRT
 [0825] <213>人工合成
 [0826] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0827] <400>61
 [0828] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
 [0829] 1 5 10 15
 [0830] Gly
 [0831] <210>SEQ ID No 62
 [0832] <211>17
 [0833] <212>PRT
 [0834] <213>人工合成
 [0835] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0836] <400>62
 [0837] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
 [0838] 1 5 10 15
 [0839] Gly
 [0840] <210>SEQ ID No 63
 [0841] <211>17
 [0842] <212>PRT
 [0843] <213>人工合成
 [0844] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0845] <400>63
 [0846] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
 [0847] 1 5 10 15
 [0848] Gly
 [0849] <210>SEQ ID No 64
 [0850] <211>17
 [0851] <212>PRT
 [0852] <213>人工合成
 [0853] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0854] <400>64
 [0855] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
 [0856] 1 5 10 15
 [0857] Gly
 [0858] <210>SEQ ID No 65
 [0859] <211>17
 [0860] <212>PRT

- [0861] <213> 人工合成
- [0862] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0863] <400>65
- [0864] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
- [0865] 1 5 10 15
- [0866] Gly
- [0867] <210>SEQ ID No 66
- [0868] <211>17
- [0869] <212>PRT
- [0870] <213> 人工合成
- [0871] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0872] <400>66
- [0873] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
- [0874] 1 5 10 15
- [0875] Gly
- [0876] <210>SEQ ID No 67
- [0877] <211>17
- [0878] <212>PRT
- [0879] <213> 人工合成
- [0880] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0881] <400>67
- [0882] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Xaa Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
- [0883] 1 5 10 15
- [0884] Gly
- [0885] <210>SEQ ID No 68
- [0886] <211>17
- [0887] <212>PRT
- [0888] <213> 人工合成
- [0889] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0890] <400>68
- [0891] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Xaa His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
- [0892] 1 5 10 15
- [0893] Gly
- [0894] <210>SEQ ID No 69
- [0895] <211>17
- [0896] <212>PRT
- [0897] <213> 人工合成
- [0898] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0899] <400>69

[0900] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
 [0901] 1 5 10 15
 [0902] Gly
 [0903] <210>SEQ ID No 70
 [0904] <211>17
 [0905] <212>PRT
 [0906] <213>人工合成
 [0907] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0908] <400>70
 [0909] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
 [0910] 1 5 10 15
 [0911] Gly
 [0912] <210>SEQ ID No 71
 [0913] <211>17
 [0914] <212>PRT
 [0915] <213>人工合成
 [0916] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0917] <400>71
 [0918] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
 [0919] 1 5 10 15
 [0920] Gly
 [0921] <210>SEQ ID No 72
 [0922] <211>17
 [0923] <212>PRT
 [0924] <213>人工合成
 [0925] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0926] <400>72
 [0927] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
 [0928] 1 5 10 15
 [0929] Gly
 [0930] <210>SEQ ID No 73
 [0931] <211>17
 [0932] <212>PRT
 [0933] <213>人工合成
 [0934] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0935] <400>73
 [0936] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
 [0937] 1 5 10 15
 [0938] Gly

- [0939] <210>SEQ ID No 74
 [0940] <211>17
 [0941] <212>PRT
 [0942] <213>人工合成
 [0943] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0944] <400>74
 [0945] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
 [0946] 1 5 10 15
 [0947] Gly
 [0948] <210>SEQ ID No 75
 [0949] <211>17
 [0950] <212>PRT
 [0951] <213>人工合成
 [0952] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0953] <400>75
 [0954] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
 [0955] 1 5 10 15
 [0956] Gly
 [0957] <210>SEQ ID No 76
 [0958] <211>17
 [0959] <212>PRT
 [0960] <213>人工合成
 [0961] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0962] <400>76
 [0963] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
 [0964] 1 5 10 15
 [0965] Gly
 [0966] <210>SEQ ID No 77
 [0967] <211>17
 [0968] <212>PRT
 [0969] <213>人工合成
 [0970] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [0971] <400>77
 [0972] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
 [0973] 1 5 10 15
 [0974] Gly
 [0975] <210>SEQ ID No 78
 [0976] <211>17
 [0977] <212>PRT

- [0978] <213> 人工合成
- [0979] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0980] <400>78
- [0981] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
- [0982] 1 5 10 15
- [0983] Gly
- [0984] <210>SEQ ID No 79
- [0985] <211>17
- [0986] <212>PRT
- [0987] <213> 人工合成
- [0988] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0989] <400>79
- [0990] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
- [0991] 1 5 10 15
- [0992] Gly
- [0993] <210>SEQ ID No 80
- [0994] <211>17
- [0995] <212>PRT
- [0996] <213> 人工合成
- [0997] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [0998] <400>80
- [0999] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa His Xaa Arg Arg Ile Ala Cys
- [1000] 1 5 10 15
- [1001] Gly
- [1002] <210>SEQ ID No 81
- [1003] <211>17
- [1004] <212>PRT
- [1005] <213> 人工合成
- [1006] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1007] <400>81
- [1008] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa His Xaa Arg Arg Ala Arg Cys
- [1009] 1 5 10 15
- [1010] Gly
- [1011] <210>SEQ ID No 82
- [1012] <211>17
- [1013] <212>PRT
- [1014] <213> 人工合成
- [1015] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1016] <400>82

- [1056] <210>SEQ ID No 87
[1057] <211>17
[1058] <212>PRT
[1059] <213>人工合成
[1060] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1061] <400>87
[1062] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
[1063] 1 5 10 15
[1064] Gly
[1065] <210>SEQ ID No 88
[1066] <211>17
[1067] <212>PRT
[1068] <213>人工合成
[1069] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1070] <400>88
[1071] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
[1072] 1 5 10 15
[1073] Gly
[1074] <210>SEQ ID No 89
[1075] <211>17
[1076] <212>PRT
[1077] <213>人工合成
[1078] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1079] <400>89
[1080] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
[1081] 1 5 10 15
[1082] Gly
[1083] <210>SEQ ID No 90
[1084] <211>17
[1085] <212>PRT
[1086] <213>人工合成
[1087] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1088] <400>90
[1089] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
[1090] 1 5 10 15
[1091] Gly
[1092] <210>SEQ ID No 91
[1093] <211>17
[1094] <212>PRT

- [1095] <213> 人工合成
- [1096] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1097] <400>91
- [1098] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
- [1099] 1 5 10 15
- [1100] Gly
- [1101] <210>SEQ ID No 92
- [1102] <211>17
- [1103] <212>PRT
- [1104] <213> 人工合成
- [1105] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1106] <400>92
- [1107] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
- [1108] 1 5 10 15
- [1109] Gly
- [1110] <210>SEQ ID No 93
- [1111] <211>17
- [1112] <212>PRT
- [1113] <213> 人工合成
- [1114] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1115] <400>93
- [1116] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
- [1117] 1 5 10 15
- [1118] Gly
- [1119] <210>SEQ ID No 94
- [1120] <211>17
- [1121] <212>PRT
- [1122] <213> 人工合成
- [1123] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1124] <400>94
- [1125] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
- [1126] 1 5 10 15
- [1127] Gly
- [1128] <210>SEQ ID No 95
- [1129] <211>17
- [1130] <212>PRT
- [1131] <213> 人工合成
- [1132] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1133] <400>95

- [1134] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ile Ala Cys
[1135] 1 5 10 15
[1136] Gly
[1137] <210>SEQ ID No 96
[1138] <211>17
[1139] <212>PRT
[1140] <213>人工合成
[1141] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1142] <400>96
[1143] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ala Arg Cys
[1144] 1 5 10 15
[1145] Gly
[1146] <210>SEQ ID No 97
[1147] <211>17
[1148] <212>PRT
[1149] <213>人工合成
[1150] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1151] <400>97
[1152] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
[1153] 1 5 10 15
[1154] Gly
[1155] <210>SEQ ID No 98
[1156] <211>17
[1157] <212>PRT
[1158] <213>人工合成
[1159] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1160] <400>98
[1161] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Xaa His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
[1162] 1 5 10 15
[1163] Gly
[1164] <210>SEQ ID No 99
[1165] <211>17
[1166] <212>PRT
[1167] <213>人工合成
[1168] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1169] <400>99
[1170] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
[1171] 1 5 10 15
[1172] Gly

- [1173] <210>SEQ ID No 100
[1174] <211>17
[1175] <212>PRT
[1176] <213>人工合成
[1177] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1178] <400>100
[1179] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
[1180] 1 5 10 15
[1181] Gly
[1182] <210>SEQ ID No 101
[1183] <211>17
[1184] <212>PRT
[1185] <213>人工合成
[1186] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1187] <400>101
[1188] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
[1189] 1 5 10 15
[1190] Gly
[1191] <210>SEQ ID No 102
[1192] <211>17
[1193] <212>PRT
[1194] <213>人工合成
[1195] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1196] <400>102
[1197] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
[1198] 1 5 10 15
[1199] Gly
[1200] <210>SEQ ID No 103
[1201] <211>17
[1202] <212>PRT
[1203] <213>人工合成
[1204] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1205] <400>103
[1206] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
[1207] 1 5 10 15
[1208] Gly
[1209] <210>SEQ ID No 104
[1210] <211>17
[1211] <212>PRT

- [1212] <213> 人工合成
- [1213] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1214] <400>1
- [1215] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ile Ala Cys
- [1216] 1 5 10 15
- [1217] Gly
- [1218] <210>SEQ ID No 105
- [1219] <211>17
- [1220] <212>PRT
- [1221] <213> 人工合成
- [1222] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1223] <400>105
- [1224] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ala Arg Cys
- [1225] 1 5 10 15
- [1226] Gly
- [1227] <210>SEQ ID No 106
- [1228] <211>17
- [1229] <212>PRT
- [1230] <213> 人工合成
- [1231] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1232] <400>106
- [1233] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
- [1234] 1 5 10 15
- [1235] Gly
- [1236] <210>SEQ ID No 107
- [1237] <211>17
- [1238] <212>PRT
- [1239] <213> 人工合成
- [1240] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1241] <400>107
- [1242] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
- [1243] 1 5 10 15
- [1244] Gly
- [1245] <210>SEQ ID No 108
- [1246] <211>17
- [1247] <212>PRT
- [1248] <213> 人工合成
- [1249] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1250] <400>108

[1251] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
 [1252] 1 5 10 15
 [1253] Gly
 [1254] <210>SEQ ID No 109
 [1255] <211>17
 [1256] <212>PRT
 [1257] <213>人工合成
 [1258] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1259] <400>109
 [1260] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
 [1261] 1 5 10 15
 [1262] Gly
 [1263] <210>SEQ ID No 110
 [1264] <211>17
 [1265] <212>PRT
 [1266] <213>人工合成
 [1267] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1268] <400>110
 [1269] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ile Ala Cys
 [1270] 1 5 10 15
 [1271] Gly
 [1272] <210>SEQ ID No 111
 [1273] <211>17
 [1274] <212>PRT
 [1275] <213>人工合成
 [1276] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1277] <400>111
 [1278] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Arg Ala Arg Cys
 [1279] 1 5 10 15
 [1280] Gly
 [1281] <210>SEQ ID No 112
 [1282] <211>17
 [1283] <212>PRT
 [1284] <213>人工合成
 [1285] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1286] <400>112
 [1287] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
 [1288] 1 5 10 15
 [1289] Gly

- [1290] <210>SEQ ID No 113
[1291] <211>17
[1292] <212>PRT
[1293] <213>人工合成
[1294] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1295] <400>113
[1296] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
[1297] 1 5 10 15
[1298] Gly
[1299] <210>SEQ ID No 114
[1300] <211>17
[1301] <212>PRT
[1302] <213>人工合成
[1303] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1304] <400>114
[1305] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
[1306] 1 5 10 15
[1307] Gly
[1308] <210>SEQ ID No 115
[1309] <211>17
[1310] <212>PRT
[1311] <213>人工合成
[1312] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1313] <400>115
[1314] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1315] 1 5 10 15
[1316] Gly
[1317] <210>SEQ ID No 116
[1318] <211>17
[1319] <212>PRT
[1320] <213>人工合成
[1321] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1322] <400>116
[1323] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
[1324] 1 5 10 15
[1325] Gly
[1326] <210>SEQ ID No 117
[1327] <211>17
[1328] <212>PRT

- [1329] <213> 人工合成
- [1330] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1331] <400>117
- [1332] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
- [1333] 1 5 10 15
- [1334] Gly
- [1335] <210>SEQ ID No 118
- [1336] <211>17
- [1337] <212>PRT
- [1338] <213> 人工合成
- [1339] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1340] <400>118
- [1341] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Xaa His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
- [1342] 1 5 10 15
- [1343] Gly
- [1344] <210>SEQ ID No 119
- [1345] <211>17
- [1346] <212>PRT
- [1347] <213> 人工合成
- [1348] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1349] <400>119
- [1350] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
- [1351] 1 5 10 15
- [1352] Gly
- [1353] <210>SEQ ID No 120
- [1354] <211>17
- [1355] <212>PRT
- [1356] <213> 人工合成
- [1357] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1358] <400>120
- [1359] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
- [1360] 1 5 10 15
- [1361] Gly
- [1362] <210>SEQ ID No 121
- [1363] <211>17
- [1364] <212>PRT
- [1365] <213> 人工合成
- [1366] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1367] <400>121

- [1368] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [1369] 1 5 10 15
 [1370] Gly
 [1371] <210>SEQ ID No 122
 [1372] <211>17
 [1373] <212>PRT
 [1374] <213>人工合成
 [1375] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1376] <400>122
 [1377] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [1378] 1 5 10 15
 [1379] Gly
 [1380] <210>SEQ ID No 123
 [1381] <211>17
 [1382] <212>PRT
 [1383] <213>人工合成
 [1384] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1385] <400>35
 [1386] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [1387] 1 5 10 15
 [1388] Gly
 [1389] <210>SEQ ID No 124
 [1390] <211>17
 [1391] <212>PRT
 [1392] <213>人工合成
 [1393] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1394] <400>36
 [1395] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [1396] 1 5 10 15
 [1397] Gly
 [1398] <210>SEQ ID No 125
 [1399] <211>17
 [1400] <212>PRT
 [1401] <213>人工合成
 [1402] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1403] <400>125
 [1404] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
 [1405] 1 5 10 15
 [1406] Gly

- [1407] <210>SEQ ID No 126
[1408] <211>17
[1409] <212>PRT
[1410] <213>人工合成
[1411] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1412] <400>126
[1413] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
[1414] 1 5 10 15
[1415] Gly
[1416] <210>SEQ ID No 127
[1417] <211>17
[1418] <212>PRT
[1419] <213>人工合成
[1420] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1421] <400>127
[1422] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
[1423] 1 5 10 15
[1424] Gly
[1425] <210>SEQ ID No 128
[1426] <211>17
[1427] <212>PRT
[1428] <213>人工合成
[1429] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1430] <400>128
[1431] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
[1432] 1 5 10 15
[1433] Gly
[1434] <210>SEQ ID No 129
[1435] <211>17
[1436] <212>PRT
[1437] <213>人工合成
[1438] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1439] <400>129
[1440] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1441] 1 5 10 15
[1442] Gly
[1443] <210>SEQ ID No 130
[1444] <211>17
[1445] <212>PRT

- [1446] <213> 人工合成
- [1447] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1448] <400>131
- [1449] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
- [1450] 1 5 10 15
- [1451] Gly
- [1452] <210>SEQ ID No 132
- [1453] <211>17
- [1454] <212>PRT
- [1455] <213> 人工合成
- [1456] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1457] <400>132
- [1458] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
- [1459] 1 5 10 15
- [1460] Gly
- [1461] <210>SEQ ID No 133
- [1462] <211>17
- [1463] <212>PRT
- [1464] <213> 人工合成
- [1465] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1466] <400>133
- [1467] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
- [1468] 1 5 10 15
- [1469] Gly
- [1470] <210>SEQ ID No 134
- [1471] <211>17
- [1472] <212>PRT
- [1473] <213> 人工合成
- [1474] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1475] <400>134
- [1476] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
- [1477] 1 5 10 15
- [1478] Gly
- [1479] <210>SEQ ID No 135
- [1480] <211>17
- [1481] <212>PRT
- [1482] <213> 人工合成
- [1483] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1484] <400>135

- [1485] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
[1486] 1 5 10 15
[1487] Gly
[1488] <210>SEQ ID No 136
[1489] <211>17
[1490] <212>PRT
[1491] <213>人工合成
[1492] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1493] <400>136
[1494] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1495] 1 5 10 15
[1496] Gly
[1497] <210>SEQ ID No 137
[1498] <211>17
[1499] <212>PRT
[1500] <213>人工合成
[1501] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1502] <400>137
[1503] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1504] 1 5 10 15
[1505] Gly
[1506] <210>SEQ ID No 138
[1507] <211>17
[1508] <212>PRT
[1509] <213>人工合成
[1510] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1511] <400>138
[1512] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
[1513] 1 5 10 15
[1514] Gly
[1515] <210>SEQ ID No 139
[1516] <211>17
[1517] <212>PRT
[1518] <213>人工合成
[1519] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1520] <400>139
[1521] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
[1522] 1 5 10 15
[1523] Gly

- [1524] <210>SEQ ID No 140
[1525] <211>17
[1526] <212>PRT
[1527] <213>人工合成
[1528] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1529] <400>140
[1530] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
[1531] 1 5 10 15
[1532] Gly
[1533] <210>SEQ ID No 141
[1534] <211>17
[1535] <212>PRT
[1536] <213>人工合成
[1537] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1538] <400>141
[1539] His Gln Cys His Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1540] 1 5 10 15
[1541] Gly
[1542] <210>SEQ ID No 142
[1543] <211>17
[1544] <212>PRT
[1545] <213>人工合成
[1546] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1547] <400>142
[1548] His Gln Cys His Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1549] 1 5 10 15
[1550] Gly
[1551] <210>SEQ ID No 143
[1552] <211>17
[1553] <212>PRT
[1554] <213>人工合成
[1555] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1556] <400>143
[1557] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1558] 1 5 10 15
[1559] Gly
[1560] <210>SEQ ID No 144
[1561] <211>17
[1562] <212>PRT

- [1563] <213> 人工合成
[1564] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1565] <400>144
[1566] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
[1567] 1 5 10 15
[1568] Gly
[1569] <210>SEQ ID No 145
[1570] <211>17
[1571] <212>PRT
[1572] <213> 人工合成
[1573] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1574] <400>145
[1575] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
[1576] 1 5 10 15
[1577] Gly
[1578] <210>SEQ ID No 146
[1579] <211>17
[1580] <212>PRT
[1581] <213> 人工合成
[1582] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1583] <400>146
[1584] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
[1585] 1 5 10 15
[1586] Gly
[1587] <210>SEQ ID No 147
[1588] <211>17
[1589] <212>PRT
[1590] <213> 人工合成
[1591] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1592] <400>147
[1593] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
[1594] 1 5 10 15
[1595] Gly
[1596] <210>SEQ ID No 148
[1597] <211>17
[1598] <212>PRT
[1599] <213> 人工合成
[1600] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1601] <400>148

- [1602] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [1603] 1 5 10 15
 [1604] Gly
 [1605] <210>SEQ ID No 149
 [1606] <211>17
 [1607] <212>PRT
 [1608] <213>人工合成
 [1609] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1610] <400>149
 [1611] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [1612] 1 5 10 15
 [1613] Gly
 [1614] <210>SEQ ID No 150
 [1615] <211>17
 [1616] <212>PRT
 [1617] <213>人工合成
 [1618] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1619] <400>150
 [1620] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [1621] 1 5 10 15
 [1622] Gly
 [1623] <210>SEQ ID No 151
 [1624] <211>17
 [1625] <212>PRT
 [1626] <213>人工合成
 [1627] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1628] <400>151
 [1629] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
 [1630] 1 5 10 15
 [1631] Gly
 [1632] <210>SEQ ID No 152
 [1633] <211>17
 [1634] <212>PRT
 [1635] <213>人工合成
 [1636] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1637] <400>152
 [1638] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
 [1639] 1 5 10 15
 [1640] Gly

- [1641] <210>SEQ ID No 153
[1642] <211>17
[1643] <212>PRT
[1644] <213>人工合成
[1645] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1646] <400>153
[1647] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
[1648] 1 5 10 15
[1649] Gly
[1650] <210>SEQ ID No 154
[1651] <211>17
[1652] <212>PRT
[1653] <213>人工合成
[1654] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1655] <400>154
[1656] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
[1657] 1 5 10 15
[1658] Gly
[1659] <210>SEQ ID No 155
[1660] <211>17
[1661] <212>PRT
[1662] <213>人工合成
[1663] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1664] <400>155
[1665] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1666] 1 5 10 15
[1667] Gly
[1668] <210>SEQ ID No 156
[1669] <211>17
[1670] <212>PRT
[1671] <213>人工合成
[1672] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1673] <400>156
[1674] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
[1675] 1 5 10 15
[1676] Gly
[1677] <210>SEQ ID No 157
[1678] <211>17
[1679] <212>PRT

- [1680] <213> 人工合成
- [1681] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1682] <400>157
- [1683] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
- [1684] 1 5 10 15
- [1685] Gly
- [1686] <210>SEQ ID No 158
- [1687] <211>17
- [1688] <212>PRT
- [1689] <213> 人工合成
- [1690] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1691] <400>158
- [1692] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
- [1693] 1 5 10 15
- [1694] Gly
- [1695] <210>SEQ ID No 159
- [1696] <211>17
- [1697] <212>PRT
- [1698] <213> 人工合成
- [1699] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1700] <400>159
- [1701] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
- [1702] 1 5 10 15
- [1703] Gly
- [1704] <210>SEQ ID No 160
- [1705] <211>17
- [1706] <212>PRT
- [1707] <213> 人工合成
- [1708] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1709] <400>160
- [1710] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
- [1711] 1 5 10 15
- [1712] Gly
- [1713] <210>SEQ ID No 161
- [1714] <211>17
- [1715] <212>PRT
- [1716] <213> 人工合成
- [1717] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1718] <400>161

- [1719] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
 [1720] 1 5 10 15
 [1721] Gly
 [1722] <210>SEQ ID No 162
 [1723] <211>17
 [1724] <212>PRT
 [1725] <213>人工合成
 [1726] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1727] <400>162
 [1728] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
 [1729] 1 5 10 15
 [1730] Gly
 [1731] <210>SEQ ID No 163
 [1732] <211>17
 [1733] <212>PRT
 [1734] <213>人工合成
 [1735] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1736] <400>163
 [1737] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
 [1738] 1 5 10 15
 [1739] Gly
 [1740] <210>SEQ ID No 164
 [1741] <211>17
 [1742] <212>PRT
 [1743] <213>人工合成
 [1744] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1745] <400>164
 [1746] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
 [1747] 1 5 10 15
 [1748] Gly
 [1749] <210>SEQ ID No 165
 [1750] <211>17
 [1751] <212>PRT
 [1752] <213>人工合成
 [1753] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [1754] <400>165
 [1755] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
 [1756] 1 5 10 15
 [1757] Gly

- [1758] <210>SEQ ID No 166
[1759] <211>17
[1760] <212>PRT
[1761] <213>人工合成
[1762] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1763] <400>166
[1764] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
[1765] 1 5 10 15
[1766] Gly
[1767] <210>SEQ ID No 167
[1768] <211>17
[1769] <212>PRT
[1770] <213>人工合成
[1771] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1772] <400>167
[1773] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Leu Ala Arg Cys
[1774] 1 5 10 15
[1775] Gly
[1776] <210>SEQ ID No 168
[1777] <211>17
[1778] <212>PRT
[1779] <213>人工合成
[1780] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1781] <400>168
[1782] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Leu Ile Ala Cys
[1783] 1 5 10 15
[1784] Gly
[1785] <210>SEQ ID No 169
[1786] <211>17
[1787] <212>PRT
[1788] <213>人工合成
[1789] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1790] <400>169
[1791] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1792] 1 5 10 15
[1793] Gly
[1794] <210>SEQ ID No 170
[1795] <211>17
[1796] <212>PRT

- [1797] <213> 人工合成
- [1798] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1799] <400>170
- [1800] His Gln Cys His Gln Phe Gln Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
- [1801] 1 5 10 15
- [1802] Gly
- [1803] <210>SEQ ID No 171
- [1804] <211>17
- [1805] <212>PRT
- [1806] <213> 人工合成
- [1807] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1808] <400>171
- [1809] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
- [1810] 1 5 10 15
- [1811] Gly
- [1812] <210>SEQ ID No 172
- [1813] <211>17
- [1814] <212>PRT
- [1815] <213> 人工合成
- [1816] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1817] <400>172
- [1818] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
- [1819] 1 5 10 15
- [1820] Gly
- [1821] <210>SEQ ID No 173
- [1822] <211>17
- [1823] <212>PRT
- [1824] <213> 人工合成
- [1825] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1826] <400>173
- [1827] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
- [1828] 1 5 10 15
- [1829] Gly
- [1830] <210>SEQ ID No 174
- [1831] <211>17
- [1832] <212>PRT
- [1833] <213> 人工合成
- [1834] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1835] <400>174

- [1836] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
[1837] 1 5 10 15
[1838] Gly
[1839] <210>SEQ ID No 175
[1840] <211>17
[1841] <212>PRT
[1842] <213>人工合成
[1843] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1844] <400>175
[1845] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
[1846] 1 5 10 15
[1847] Gly
[1848] <210>SEQ ID No 176
[1849] <211>17
[1850] <212>PRT
[1851] <213>人工合成
[1852] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1853] <400>176
[1854] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1855] 1 5 10 15
[1856] Gly
[1857] <210>SEQ ID No 177
[1858] <211>17
[1859] <212>PRT
[1860] <213>人工合成
[1861] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1862] <400>177
[1863] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1864] 1 5 10 15
[1865] Gly
[1866] <210>SEQ ID No 178
[1867] <211>17
[1868] <212>PRT
[1869] <213>人工合成
[1870] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1871] <400>178
[1872] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
[1873] 1 5 10 15
[1874] Gly

- [1875] <210>SEQ ID No 179
[1876] <211>17
[1877] <212>PRT
[1878] <213>人工合成
[1879] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1880] <400>179
[1881] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
[1882] 1 5 10 15
[1883] Gly
[1884] <210>SEQ ID No 180
[1885] <211>17
[1886] <212>PRT
[1887] <213>人工合成
[1888] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1889] <400>180
[1890] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
[1891] 1 5 10 15
[1892] Gly
[1893] <210>SEQ ID No 181
[1894] <211>17
[1895] <212>PRT
[1896] <213>人工合成
[1897] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1898] <400>181
[1899] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
[1900] 1 5 10 15
[1901] Gly
[1902] <210>SEQ ID No 182
[1903] <211>17
[1904] <212>PRT
[1905] <213>人工合成
[1906] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1907] <400>182
[1908] His Gln Cys His Arg Phe Arg Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1909] 1 5 10 15
[1910] Gly
[1911] <210>SEQ ID No 183
[1912] <211>17
[1913] <212>PRT

- [1914] <213> 人工合成
- [1915] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1916] <400>183
- [1917] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
- [1918] 1 5 10 15
- [1919] Gly
- [1920] <210>SEQ ID No 184
- [1921] <211>17
- [1922] <212>PRT
- [1923] <213> 人工合成
- [1924] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1925] <400>184
- [1926] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Arg His Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
- [1927] 1 5 10 15
- [1928] Gly
- [1929] <210>SEQ ID No 185
- [1930] <211>17
- [1931] <212>PRT
- [1932] <213> 人工合成
- [1933] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1934] <400>185
- [1935] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
- [1936] 1 5 10 15
- [1937] G ly
- [1938] <210>SEQ ID No 186
- [1939] <211>17
- [1940] <212>PRT
- [1941] <213> 人工合成
- [1942] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1943] <400>186
- [1944] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
- [1945] 1 5 10 15
- [1946] Gly
- [1947] <210>SEQ ID No 187
- [1948] <211>17
- [1949] <212>PRT
- [1950] <213> 人工合成
- [1951] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1952] <400>187

- [1953] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
[1954] 1 5 10 15
[1955] Gly
[1956] <210>SEQ ID No 188
[1957] <211>17
[1958] <212>PRT
[1959] <213>人工合成
[1960] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1961] <400>188
[1962] His Gln Cys His Arg Phe Gln Phe Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1963] 1 5 10 15
[1964] Gly
[1965] <210>SEQ ID No 189
[1966] <211>17
[1967] <212>PRT
[1968] <213>人工合成
[1969] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1970] <400>189
[1971] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Phe Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[1972] 1 5 10 15
[1973] Gly
[1974] <210>SEQ ID No 190
[1975] <211>17
[1976] <212>PRT
[1977] <213>人工合成
[1978] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1979] <400>190
[1980] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
[1981] 1 5 10 15
[1982] Gly
[1983] <210>SEQ ID No 191
[1984] <211>17
[1985] <212>PRT
[1986] <213>人工合成
[1987] <223>Xaa 为瓜氨酸
[1988] <400>191
[1989] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg Gly Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
[1990] 1 5 10 15
[1991] Gly

- [1992] <210>SEQ ID No 192
- [1993] <211>17
- [1994] <212>PRT
- [1995] <213> 人工合成
- [1996] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [1997] <400>192
- [1998] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg Gly Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
- [1999] 1 5 10 15
- [2000] Gly
- [2001] <210>SEQ ID No 193
- [2002] <211>17
- [2003] <212>PRT
- [2004] <213> 人工合成
- [2005] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2006] <400>193
- [2007] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
- [2008] 1 5 10 15
- [2009] Gly
- [2010] <210>SEQ ID No 194
- [2011] <211>17
- [2012] <212>PRT
- [2013] <213> 人工合成
- [2014] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2015] <400>1
- [2016] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
- [2017] 1 5 10 15
- [2018] Gly
- [2019] <210>SEQ ID No 195
- [2020] <211>17
- [2021] <212>PRT
- [2022] <213> 人工合成
- [2023] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2024] <400>195
- [2025] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
- [2026] 1 5 10 15
- [2027] Gly
- [2028] <210>SEQ ID No 196
- [2029] <211>17
- [2030] <212>PRT

- [2031] <213> 人工合成
- [2032] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2033] <400>196
- [2034] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
- [2035] 1 5 10 15
- [2036] Gly
- [2037] <210>SEQ ID No 197
- [2038] <211>17
- [2039] <212>PRT
- [2040] <213> 人工合成
- [2041] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2042] <400>197
- [2043] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
- [2044] 1 5 10 15
- [2045] Gly
- [2046] <210>SEQ ID No 198
- [2047] <211>17
- [2048] <212>PRT
- [2049] <213> 人工合成
- [2050] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2051] <400>198
- [2052] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Leu Ala Arg Cys
- [2053] 1 5 10 15
- [2054] Gly
- [2055] <210>SEQ ID No 199
- [2056] <211>17
- [2057] <212>PRT
- [2058] <213> 人工合成
- [2059] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2060] <400>199
- [2061] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Ala Cys
- [2062] 1 5 10 15
- [2063] Gly
- [2064] <210>SEQ ID No 200
- [2065] <211>17
- [2066] <212>PRT
- [2067] <213> 人工合成
- [2068] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2069] <400>200

[2070]	His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
[2071]	1 5 10 15
[2072]	Gly
[2073]	<210>SEQ ID No 201
[2074]	<211>17
[2075]	<212>PRT
[2076]	<213>人工合成
[2077]	<223>Xaa 为瓜氨酸
[2078]	<400>201
[2079]	His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
[2080]	1 5 10 15
[2081]	Gly
[2082]	<210>SEQ ID No 202
[2083]	<211>17
[2084]	<212>PRT
[2085]	<213>人工合成
[2086]	<223>Xaa 为瓜氨酸
[2087]	<400>202
[2088]	His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
[2089]	1 5 10 15
[2090]	Gly
[2091]	<210>SEQ ID No 203
[2092]	<211>17
[2093]	<212>PRT
[2094]	<213>人工合成
[2095]	<223>Xaa 为瓜氨酸
[2096]	<400>203
[2097]	His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
[2098]	1 5 10 15
[2099]	Gly
[2100]	<210>SEQ ID No 204
[2101]	<211>17
[2102]	<212>PRT
[2103]	<213>人工合成
[2104]	<223>Xaa 为瓜氨酸
[2105]	<400>204
[2106]	His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
[2107]	1 5 10 15
[2108]	Gly

- [2109] <210>SEQ ID No 205
[2110] <211>17
[2111] <212>PRT
[2112] <213> 人工合成
[2113] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2114] <400>205
[2115] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
[2116] 1 5 10 15
[2117] Gly
[2118] <210>SEQ ID No 206
[2119] <211>17
[2120] <212>PRT
[2121] <213> 人工合成
[2122] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2123] <400>206
[2124] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
[2125] 1 5 10 15
[2126] Gly
[2127] <210>SEQ ID No 207
[2128] <211>17
[2129] <212>PRT
[2130] <213> 人工合成
[2131] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2132] <400>207
[2133] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Arg Ala Arg Cys
[2134] 1 5 10 15
[2135] Gly
[2136] <210>SEQ ID No 208
[2137] <211>17
[2138] <212>PRT
[2139] <213> 人工合成
[2140] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2141] <400>208
[2142] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Arg Ala Arg Cys
[2143] 1 5 10 15
[2144] Gly
[2145] <210>SEQ ID No 209
[2146] <211>17
[2147] <212>PRT

- [2148] <213> 人工合成
- [2149] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2150] <400>209
- [2151] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Arg Ala Arg Cys
- [2152] 1 5 10 15
- [2153] Gly
- [2154] <210>SEQ ID No 210
- [2155] <211>17
- [2156] <212>PRT
- [2157] <213> 人工合成
- [2158] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2159] <400>210
- [2160] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Arg Arg Ala Arg Cys
- [2161] 1 5 10 15
- [2162] Gly
- [2163] <210>SEQ ID No 211
- [2164] <211>17
- [2165] <212>PRT
- [2166] <213> 人工合成
- [2167] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2168] <400>211
- [2169] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Ser Arg Arg Ala Arg Cys
- [2170] 1 5 10 15
- [2171] Gly
- [2172] <210>SEQ ID No 212
- [2173] <211>17
- [2174] <212>PRT
- [2175] <213> 人工合成
- [2176] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2177] <400>212
- [2178] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
- [2179] 1 5 10 15
- [2180] Gly
- [2181] <210>SEQ ID No 213
- [2182] <211>17
- [2183] <212>PRT
- [2184] <213> 人工合成
- [2185] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2186] <400>213

- [2187] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
[2188] 1 5 10 15
[2189] Gly
[2190] <210>SEQ ID No 214
[2191] <211>17
[2192] <212>PRT
[2193] <213>人工合成
[2194] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2195] <400>214
[2196] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
[2197] 1 5 10 15
[2198] Gly
[2199] <210>SEQ ID No 215
[2200] <211>17
[2201] <212>PRT
[2202] <213>人工合成
[2203] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2204] <400>215
[2205] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
[2206] 1 5 10 15
[2207] Gly
[2208] <210>SEQ ID No 216
[2209] <211>17
[2210] <212>PRT
[2211] <213>人工合成
[2212] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2213] <400>216
[2214] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ala Ala Cys
[2215] 1 5 10 15
[2216] Gly
[2217] <210>SEQ ID No 217
[2218] <211>17
[2219] <212>PRT
[2220] <213>人工合成
[2221] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2222] <400>217
[2223] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
[2224] 1 5 10 15
[2225] Gly

- [2226] <210>SEQ ID No 218
[2227] <211>17
[2228] <212>PRT
[2229] <213> 人工合成
[2230] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2231] <400>218
[2232] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[2233] 1 5 10 15
[2234] Gly
[2235] <210>SEQ ID No 219
[2236] <211>17
[2237] <212>PRT
[2238] <213> 人工合成
[2239] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2240] <400>219
[2241] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[2242] 1 5 10 15
[2243] Gly
[2244] <210>SEQ ID No 220
[2245] <211>17
[2246] <212>PRT
[2247] <213> 人工合成
[2248] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2249] <400>220
[2250] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
[2251] 1 5 10 15
[2252] Gly
[2253] <210>SEQ ID No 221
[2254] <211>17
[2255] <212>PRT
[2256] <213> 人工合成
[2257] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2258] <400>221
[2259] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
[2260] 1 5 10 15
[2261] Gly
[2262] <210>SEQ ID No 222
[2263] <211>17
[2264] <212>PRT

- [2265] <213> 人工合成
- [2266] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2267] <400>222
- [2268] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
- [2269] 1 5 10 15
- [2270] Gly
- [2271] <210>SEQ ID No 223
- [2272] <211>17
- [2273] <212>PRT
- [2274] <213> 人工合成
- [2275] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2276] <400>223
- [2277] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
- [2278] 1 5 10 15
- [2279] Gly
- [2280] <210>SEQ ID No 224
- [2281] <211>17
- [2282] <212>PRT
- [2283] <213> 人工合成
- [2284] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2285] <400>224
- [2286] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
- [2287] 1 5 10 15
- [2288] Gly
- [2289] <210>SEQ ID No 225
- [2290] <211>17
- [2291] <212>PRT
- [2292] <213> 人工合成
- [2293] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2294] <400>225
- [2295] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Arg His Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
- [2296] 1 5 10 15
- [2297] Gly
- [2298] <210>SEQ ID No 226
- [2299] <211>17
- [2300] <212>PRT
- [2301] <213> 人工合成
- [2302] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2303] <400>226

- [2304] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Arg His Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
[2305] 1 5 10 15
[2306] Gly
[2307] <210>SEQ ID No 227
[2308] <211>17
[2309] <212>PRT
[2310] <213>人工合成
[2311] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2312] <400>227
[2313] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Arg His Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
[2314] 1 5 10 15
[2315] Gly
[2316] <210>SEQ ID No 228
[2317] <211>17
[2318] <212>PRT
[2319] <213>人工合成
[2320] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2321] <400>228
[2322] His Gln Cys Ala Gln Phe Arg Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
[2323] 1 5 10 15
[2324] Gly
[2325] <210>SEQ ID No 229
[2326] <211>17
[2327] <212>PRT
[2328] <213>人工合成
[2329] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2330] <400>229
[2331] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
[2332] 1 5 10 15
[2333] Gly
[2334] <210>SEQ ID No 230
[2335] <211>17
[2336] <212>PRT
[2337] <213>人工合成
[2338] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2339] <400>230
[2340] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
[2341] 1 5 10 15
[2342] Gly

- [2343] <210>SEQ ID No 231
[2344] <211>17
[2345] <212>PRT
[2346] <213> 人工合成
[2347] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2348] <400>231
[2349] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Arg Leu Ala Arg Cys
[2350] 1 5 10 15
[2351] Gly
[2352] <210>SEQ ID No 232
[2353] <211>17
[2354] <212>PRT
[2355] <213> 人工合成
[2356] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2357] <400>232
[2358] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Ala Cys
[2359] 1 5 10 15
[2360] Gly
[2361] <210>SEQ ID No 233
[2362] <211>17
[2363] <212>PRT
[2364] <213> 人工合成
[2365] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2366] <400>233
[2367] His Gln Cys His Arg Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
[2368] 1 5 10 15
[2369] Gly
[2370] <210>SEQ ID No 234
[2371] <211>17
[2372] <212>PRT
[2373] <213> 人工合成
[2374] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2375] <400>234
[2376] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg Gly Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
[2377] 1 5 10 15
[2378] Gly
[2379] <210>SEQ ID No 235
[2380] <211>17
[2381] <212>PRT

- [2382] <213> 人工合成
- [2383] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2384] <400>235
- [2385] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg Gly Xaa Ser Leu Ala Arg Cys
- [2386] 1 5 10 15
- [2387] Gly
- [2388] <210>SEQ ID No 236
- [2389] <211>17
- [2390] <212>PRT
- [2391] <213> 人工合成
- [2392] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2393] <400>236
- [2394] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Ala Cys
- [2395] 1 5 10 15
- [2396] Gly
- [2397] <210>SEQ ID No 237
- [2398] <211>17
- [2399] <212>PRT
- [2400] <213> 人工合成
- [2401] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2402] <400>237
- [2403] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
- [2404] 1 5 10 15
- [2405] Gly
- [2406] <210>SEQ ID No 238
- [2407] <211>17
- [2408] <212>PRT
- [2409] <213> 人工合成
- [2410] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2411] <400>238
- [2412] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Arg Ile Ala Cys
- [2413] 1 5 10 15
- [2414] Gly
- [2415] <210>SEQ ID No 239
- [2416] <211>17
- [2417] <212>PRT
- [2418] <213> 人工合成
- [2419] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2420] <400>239

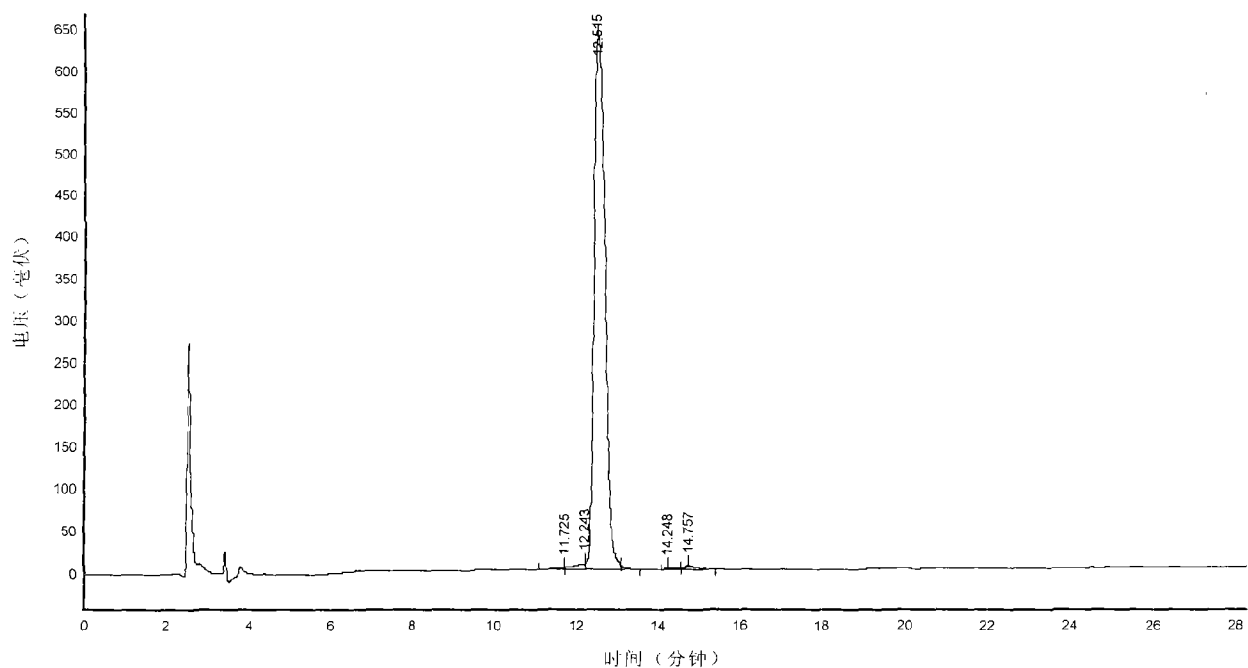
[2421] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg Gly Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
 [2422] 1 5 10 15
 [2423] Gly
 [2424] <210>SEQ ID No 240
 [2425] <211>17
 [2426] <212>PRT
 [2427] <213>人工合成
 [2428] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [2429] <400>240
 [2430] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
 [2431] 1 5 10 15
 [2432] Gly
 [2433] <210>SEQ ID No 241
 [2434] <211>17
 [2435] <212>PRT
 [2436] <213>人工合成
 [2437] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [2438] <400>241
 [2439] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Arg Ile Arg Cys
 [2440] 1 5 10 15
 [2441] Gly
 [2442] <210>SEQ ID No 242
 [2443] <211>17
 [2444] <212>PRT
 [2445] <213>人工合成
 [2446] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [2447] <400>242
 [2448] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
 [2449] 1 5 10 15
 [2450] Gly
 [2451] <210>SEQ ID No 243
 [2452] <211>17
 [2453] <212>PRT
 [2454] <213>人工合成
 [2455] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [2456] <400>243
 [2457] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
 [2458] 1 5 10 15
 [2459] Gly

- [2460] <210>SEQ ID No 244
[2461] <211>17
[2462] <212>PRT
[2463] <213>人工合成
[2464] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2465] <400>244
[2466] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
[2467] 1 5 10 15
[2468] Gly
[2469] <210>SEQ ID No 245
[2470] <211>17
[2471] <212>PRT
[2472] <213>人工合成
[2473] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2474] <400>245
[2475] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
[2476] 1 5 10 15
[2477] Gly
[2478] <210>SEQ ID No 246
[2479] <211>17
[2480] <212>PRT
[2481] <213>人工合成
[2482] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2483] <400>246
[2484] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
[2485] 1 5 10 15
[2486] Gly
[2487] <210>SEQ ID No 247
[2488] <211>17
[2489] <212>PRT
[2490] <213>人工合成
[2491] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2492] <400>247
[2493] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Met Arg Gly Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
[2494] 1 5 10 15
[2495] Gly
[2496] <210>SEQ ID No 248
[2497] <211>17
[2498] <212>PRT

- [2499] <213> 人工合成
- [2500] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2501] <400>248
- [2502] His Gln Cys Ala Arg Phe Gln Phe Arg His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
- [2503] 1 5 10 15
- [2504] Gly
- [2505] <210>SEQ ID No 249
- [2506] <211>17
- [2507] <212>PRT
- [2508] <213> 人工合成
- [2509] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2510] <400>249
- [2511] His Gln Cys Ala Arg Phe Arg Met Arg His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
- [2512] 1 5 10 15
- [2513] Gly
- [2514] <210>SEQ ID No 250
- [2515] <211>17
- [2516] <212>PRT
- [2517] <213> 人工合成
- [2518] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2519] <400>250
- [2520] His Gln Cys Ala Gln Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
- [2521] 1 5 10 15
- [2522] Gly
- [2523] <210>SEQ ID No 251
- [2524] <211>17
- [2525] <212>PRT
- [2526] <213> 人工合成
- [2527] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2528] <400>251
- [2529] His Gln Cys His Arg Phe Gln Met Arg His Xaa Arg Arg Ala Ala Cys
- [2530] 1 5 10 15
- [2531] Gly
- [2532] <210>SEQ ID No 252
- [2533] <211>17
- [2534] <212>PRT
- [2535] <213> 人工合成
- [2536] <223>Xaa 为瓜氨酸
- [2537] <400>252

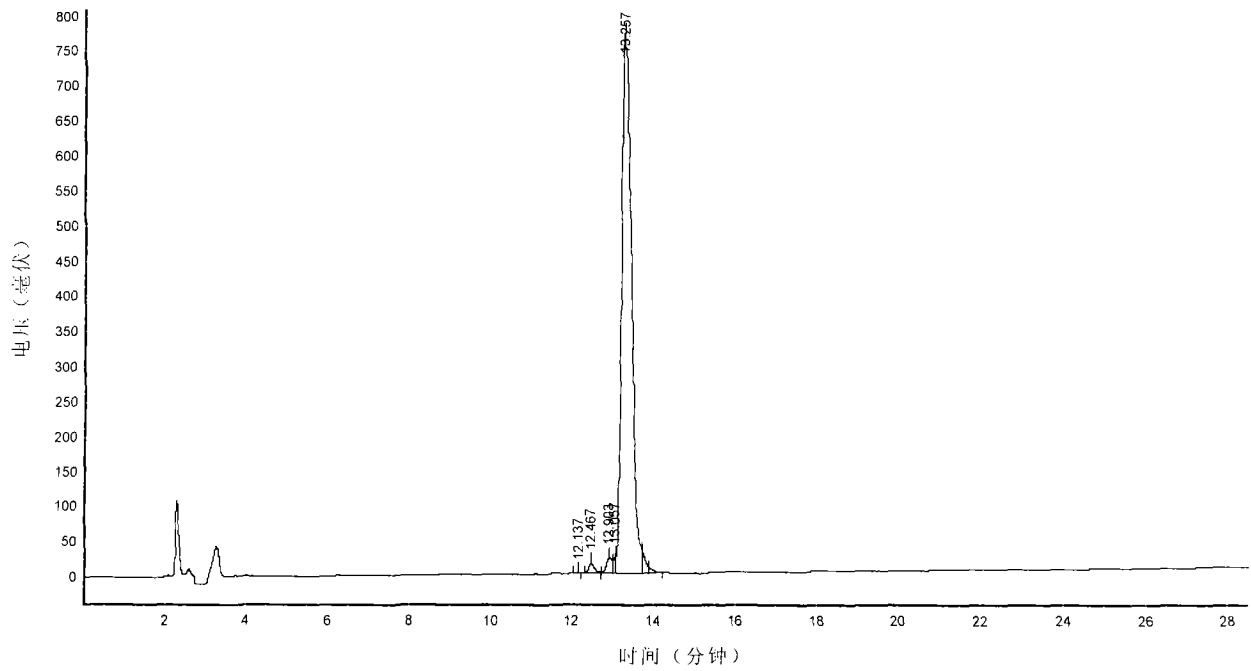
- [2538] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Arg His Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [2539] 1 5 10 15
 [2540] Gly
 [2541] <210>SEQ ID No 253
 [2542] <211>17
 [2543] <212>PRT
 [2544] <213>人工合成
 [2545] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [2546] <400>253
 [2547] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Arg Leu Ile Arg Cys
 [2548] 1 5 10 15
 [2549] Gly
 [2550] <210>SEQ ID No 254
 [2551] <211>17
 [2552] <212>PRT
 [2553] <213>人工合成
 [2554] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [2555] <400>47
 [2556] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Arg Cys
 [2557] 1 5 10 15
 [2558] Gly
 [2559] <210>SEQ ID No 255
 [2560] <211>17
 [2561] <212>PRT
 [2562] <213>人工合成
 [2563] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [2564] <400>255
 [2565] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Arg Arg Ile Arg Cys
 [2566] 1 5 10 15
 [2567] Gly
 [2568] <210>SEQ ID No 256
 [2569] <211>17
 [2570] <212>PRT
 [2571] <213>人工合成
 [2572] <223>Xaa 为瓜氨酸
 [2573] <400>256
 [2574] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Ser Arg Ala Arg Cys
 [2575] 1 5 10 15
 [2576] Gly

- [2577] <210>SEQ ID No 257
[2578] <211>17
[2579] <212>PRT
[2580] <213>人工合成
[2581] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2582] <400>257
[2583] His Gln Cys His Gln Phe Arg Phe Arg Gly Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
[2584] 1 5 10 15
[2585] Gly
[2586] <210>SEQ ID No 258
[2587] <211>17
[2588] <212>PRT
[2589] <213>人工合成
[2590] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2591] <400>258
[2592] His Gln Cys His Gln Phe Gln Met Arg Gly Xaa Ser Leu Ile Ala Cys
[2593] 1 5 10 15
[2594] Gly
[2595] <210>SEQ ID No 259
[2596] <211>17
[2597] <212>PRT
[2598] <213>人工合成
[2599] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2600] <400>259
[2601] His Gln Cys His Gln Phe Gln Phe Arg Gly Xaa Ser Leu Ala Ala Cys
[2602] 1 5 10 15
[2603] Gly
[2604] <210>SEQ ID No 260
[2605] <211>17
[2606] <212>PRT
[2607] <213>人工合成
[2608] <223>Xaa 为瓜氨酸
[2609] <400>260
[2610] His Gln Cys His Gln Phe Arg Met Arg His Xaa Ser Arg Ala Ala Cys
[2611] 1 5 10 15
[2612] Gly
[2613] <210>SEQ ID No 261
[2614] <211>17
[2615] <212>PRT



峰编号	保留时间 (min)	峰高	峰面积	%
1	11.725	2041.207	32898.625	0.2694
2	12.243	7211.948	131449.203	1.0763
3	12.515	637054.000	11909070.949	97.7261
4	14.248	917.733	17068.424	0.1398
5	14.757	4805.061	96293.070	0.7884

图 1



峰编号	保留时间 (min)	峰高	峰面积	%
1	12.137	776.745	5079.495	0.0369
2	12.467	13385.294	128905.461	0.9357
3	12.903	21459.586	192346.609	1.3963
4	13.057	22602.629	93510.578	0.6788
5	13.257	769906.563	13355918.961	96.9523

图 2

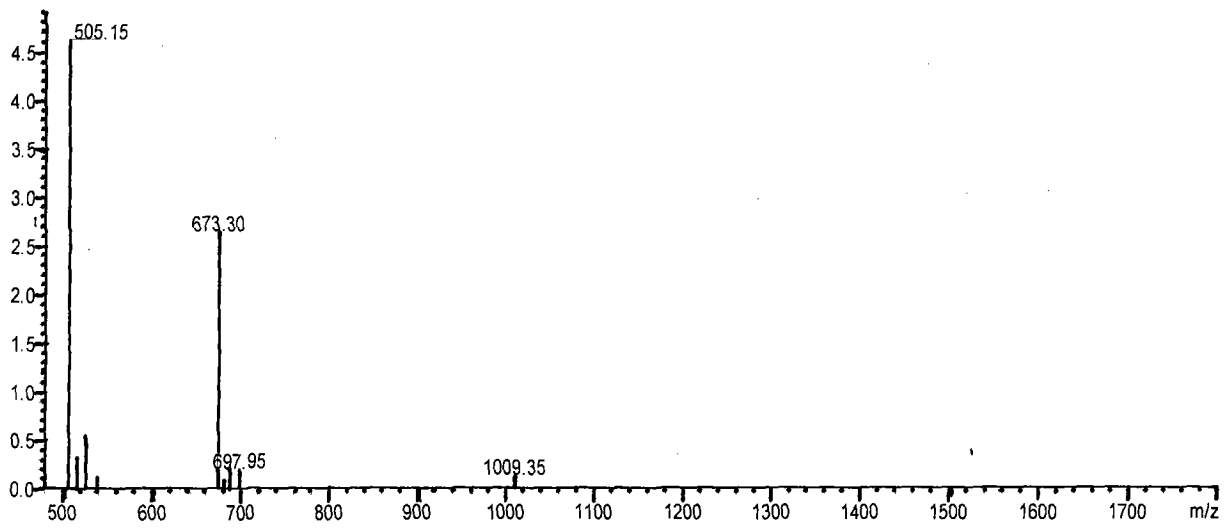


图 3

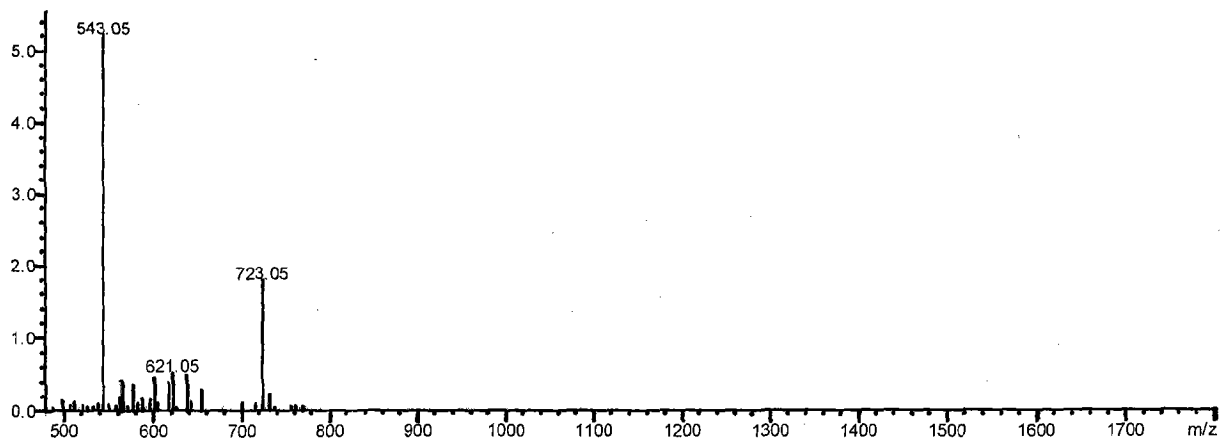
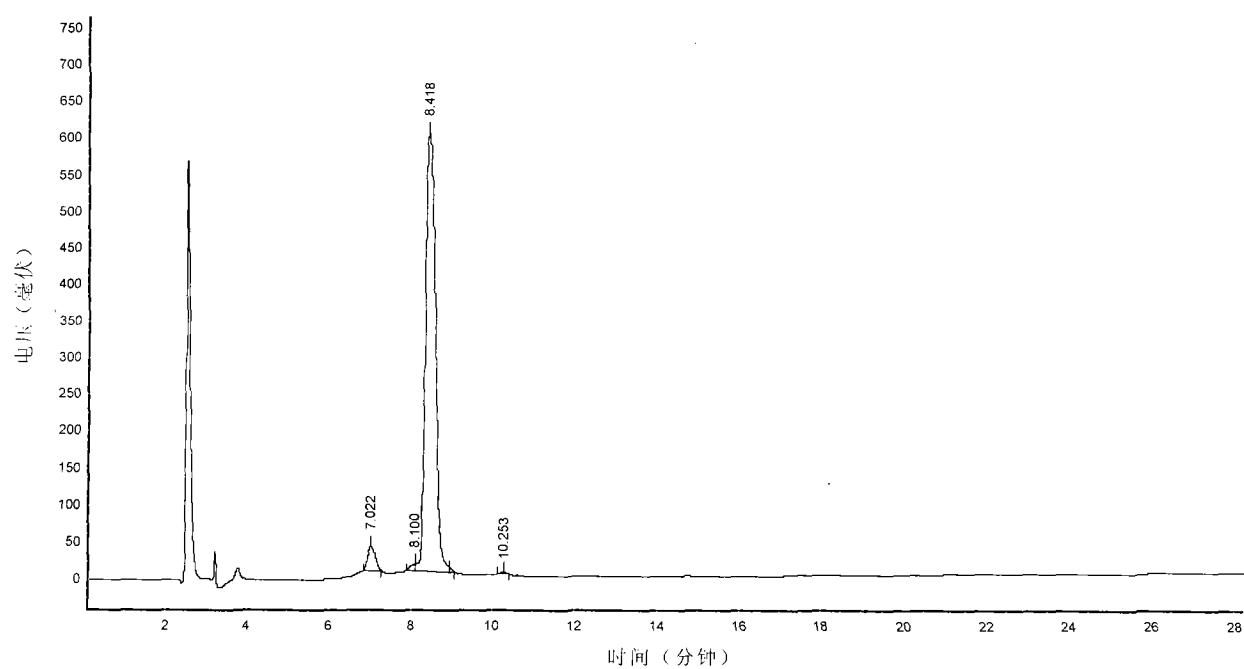
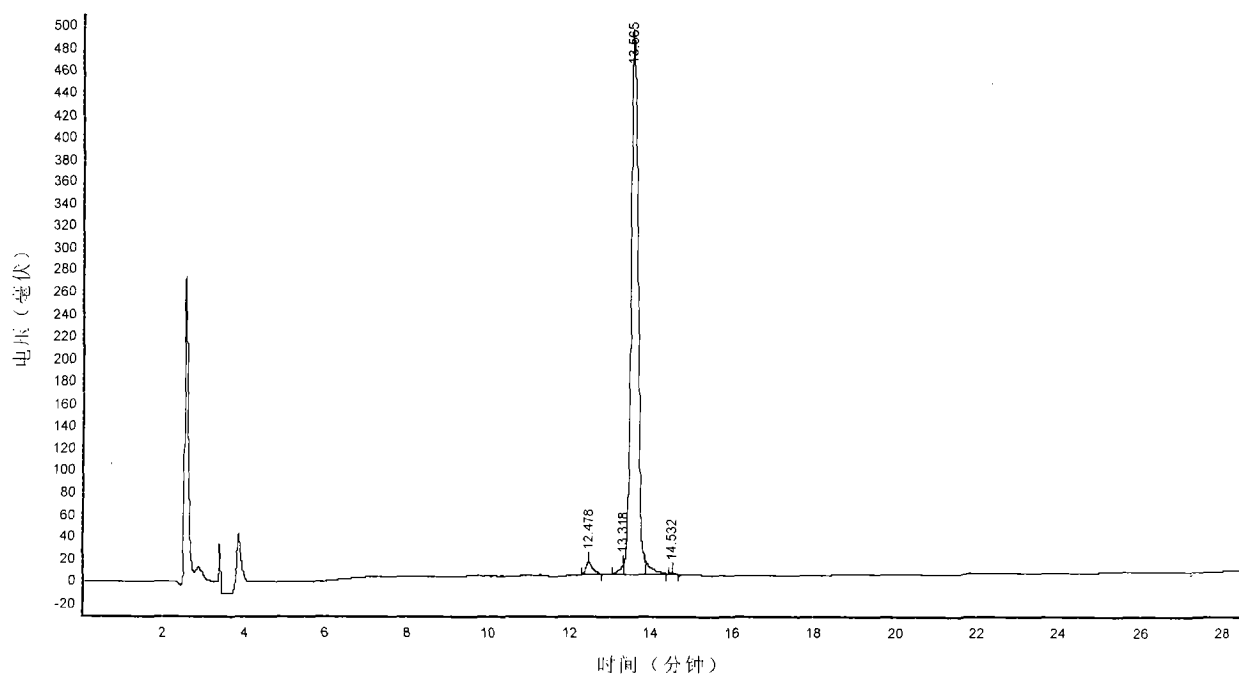


图 4



峰编号	保留时间 (min)	峰高	峰面积	%
1	7.022	32640.404	405633.688	3.7994
2	8.100	8976.512	73221.203	0.6858
3	8.418	596673.500	10179512.6	95.3474
4	10.253	1866.642	17875.199	0.1674

图 5



峰编号	保留时间 (min)	峰高	峰面积	%
1	12.478	10945.081	139059.203	2.2642
2	13.318	8179.949	48155.473	0.7841
3	13.565	481844.750	5942703.188	96.7603
4	14.532	1429.540	11757.194	0.1914

图 6

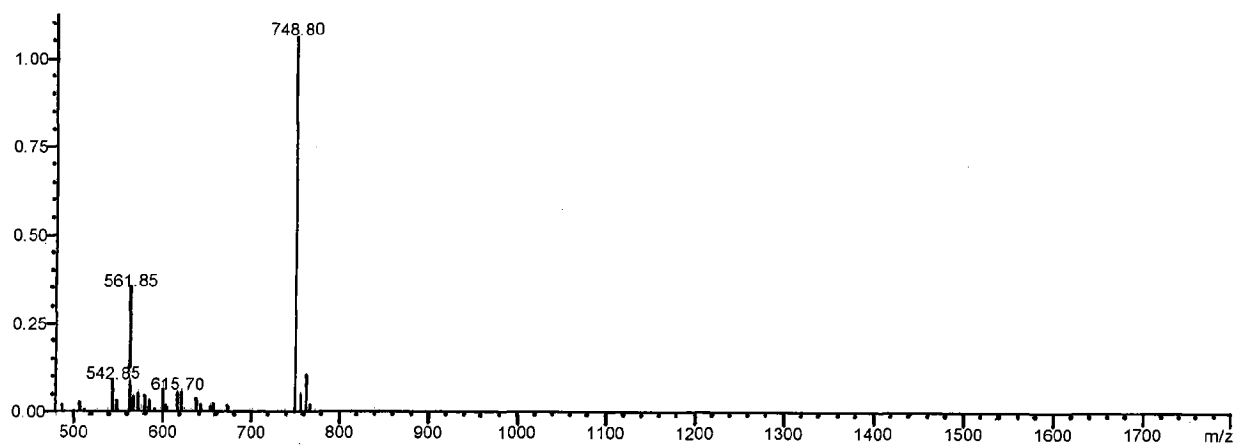


图 7

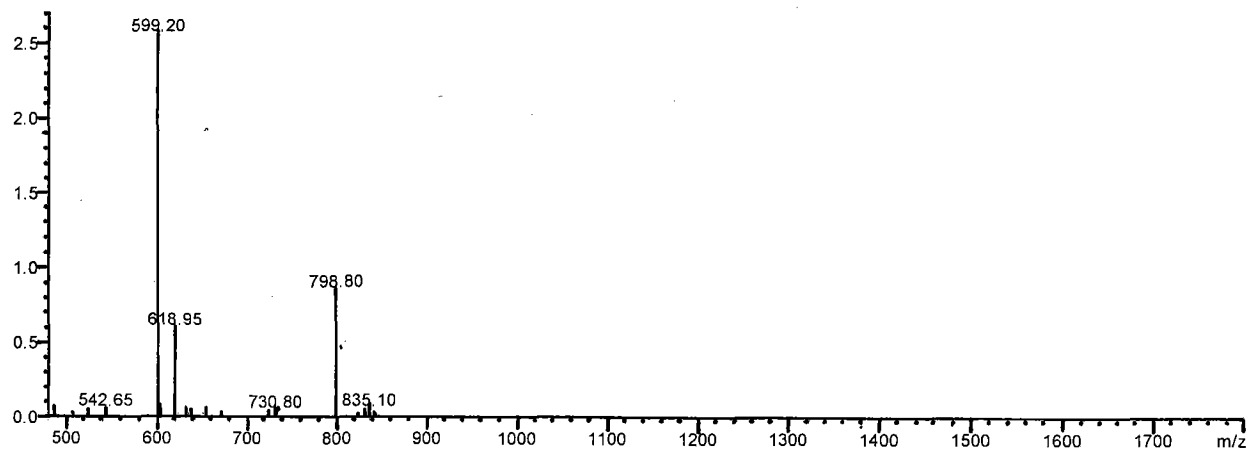


图 8

专利名称(译)	体外检测类风湿关节炎抗体的组合物及其应用		
公开(公告)号	CN101726588A	公开(公告)日	2010-06-09
申请号	CN200810201227.7	申请日	2008-10-15
[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	王绍成 朱绍荣		
发明人	王绍成 朱绍荣		
IPC分类号	G01N33/53		
代理人(译)	包文超		
其他公开文献	CN101726588B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公开了一种抗原组合物，所述的组合物包含多肽I和多肽II，多肽I与多肽I和多肽II之和的摩尔比比值为0-1。通过序列上两个不相邻的半胱氨酸侧链巯基形成二硫键的方式，产生环状的多肽。这类多肽不仅能与类风湿关节炎自身免疫抗体相结合，同时还能对HLA-DR具有高亲和力。经过实验验证，该类多肽与类风湿关节炎自身免疫抗体相结合的专一性大于95%，对类风湿关节炎自身免疫抗体的检测灵敏度大于75%。与市场上销售的同类产品相比，其灵敏度得到显著提高，更有利于类风湿关节炎自身免疫抗体的体外检测。

试剂名称	用量
NaCl	80g
KCl	2g
Na ₂ HPO ₄	14.2g
KH ₂ PO ₄	2.7g