



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101575361 B

(45) 授权公告日 2013. 07. 17

(21) 申请号 200910047892. X

(22) 申请日 2009. 03. 20

(73) 专利权人 赵树民

地址 100020 北京市朝阳区白家庄西里 2 楼  
317 号

专利权人 于利

(72) 发明人 赵树民 威廉·坎贝尔 贾伟国  
黄冬

(74) 专利代理机构 上海新天专利代理有限公司  
31213

代理人 王敏杰

(51) Int. Cl.

*C07K 7/06* (2006. 01)

*C07K 7/08* (2006. 01)

*A61K 38/08* (2006. 01)

*A61K 38/10* (2006. 01)

*A61K 39/215* (2006. 01)

*A61P 31/14* (2006. 01)

*A61P 11/00* (2006. 01)

*G01N 33/53* (2006. 01)

*C12R 1/93* (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1791427A , 2006. 06. 21,

Yuan, Z. Analysis of SARS

coronavirus genome in Shanghai  
isolates. <GENBANK>. 2004,

审查员 唐慧

权利要求书3页 说明书41页 附图3页

(54) 发明名称

新型特异性多肽及其在制备诊断和防治冠状病毒引起的严重急性呼吸综合征药物中的应用

(57) 摘要

本发明公开了一种新型特异性多肽,包括 114 种新型特异性多肽,具有长度约 8 至 20 个氨基酸、可建 SARS 病毒多肽序列的模型、能与 SARS 病毒刺激产生的人体血清中抗体起反应等特征。所述新型特异性多肽可用于制备诊断、治疗和预防冠状病毒引起的严重急性呼吸综合征疾病药物。

1. 新型特异性多肽,其特征在于它是通过测试病人血清而得到的,该多肽序列是VRGGDGKMKELS,蛋白名称为N核衣壳蛋白,其氨基酸序列为:Val Arg Gly Gly Asp Gly Lys Met Lys Glu Leu Ser。

2. 根据权利要求1所述新型特异性多肽,其特征在于它通过如下方法获得:

(1) 构建 SARS 多肽阵列芯片:

SARS 全基因组编码的 15ORFs 蛋白质序列,通过软件系统设计和自动化设备,按序列漂移原则直接在纤维素膜上原位合成多肽氨基酸序列,并将这些重叠蛋白多肽片段以 24×18 的密度排列在芯片上,即重叠多肽阵列技术;带一级氨基的 PEG 改性纤维素膜也购自德国 Intavis 公司;每次氨基酸点样后,至少与经 HOBT 和 DIPC 化学活化的 0.5M 氨基保护剂 fmoc 反应 15 分钟;在 20% 氢化吡啶的二甲基甲酰胺溶液去保护基团后,依次用二甲基甲酰胺溶液、甲醇清洗,风干,再开始下一次的偶合反应;经过 12 次原位反应后,用含有 5mL 三氟乙酸、5mL 二氯甲烷、300 μL 三异丙基硅烷和 200 μL 水的溶液去除侧链保护基团;然后,多肽阵列芯片用二氯甲烷和甲醇清洗;风干后,多肽阵列膜于 -20℃ 储存在密封袋中待用;

(2) 病人血清和正常人血清采集;

(3) SARS 冠状病毒特征性多肽序列鉴定:

A、急性期 SARS 病人血清与多肽阵列芯片反应后,优选出共有 17 个区域:

| 质量排序 | 免疫球蛋白 | 基因组区域             | 多肽序列           | 结构蛋白  | 概率  |
|------|-------|-------------------|----------------|-------|-----|
| 1    | IgM   | *4728, 4729       | VRGGDGKMKELS   | N     | 70% |
| 2    | IgA   | *2588, 2589       | SQNPLAELKCSV   | S     | 20% |
| 3    | IgM   | 4855, 4856        | DNVILLNKHIDA   | N     | 30% |
| 4    | IgG   | 4383, 4384        | IQQLPETYFTQS   | ORF1b | 20% |
| 5    | IgG   | 4993, 4994        | ASFRLFARTRSM   | M     | 40% |
| 6    | IgM   | 3563, 3564        | YSDVETPHLMGW   | ORF1b | 40% |
| 7    | IgM   | 3442, 3443, 3444  | SRLSFKELLVYAAD | ORF1b | 80% |
| 8    | IgM   | 5593, 5594, 5595  | NWVTGGIAIAMACI | M     | 50% |
| 9    | IgA   | *1048, 1049, 1050 | GLKTIATHGIAAIN | ORF1a | 50% |
| 10   | IgG   | 3426, 3427        | KIFVDGVPFVVS   | ORF1b | 50% |
| 11   | IgG   | 5639, 5640        | KEITVATSRTLS   | M     | 40% |
| 12   | IgG   | 1230, 1231, 1232  | NPTDQSSYIVDSVA | ORF1a | 40% |
| 13   | IgG   | 173, 174          | GTENLVIEGPTT   | ORF1a | 30% |

|    |     |             |                |       |     |
|----|-----|-------------|----------------|-------|-----|
| 14 | IgG | 2211,2212   | MRFFTLRSITAQ   | ORF3  | 40% |
| 15 | IgG | 571,572,573 | QVCVQTVRTQVYIA | ORF1a | 60% |
| 16 | IgG | 3875,3876   | YYP SARIVYTAC  | ORF1b | 40% |
| 17 | IgG | 1612,1613   | ADVLYQPQTISI   | ORF1a | 20% |

备注 \* 表示该序列在恢复期病人血清也被鉴别出；

B、采用恢复期 SARS 病人血清与多肽阵列芯片反应后，鉴别出 29 个高质量的序列并按总体质量排序

| 质量排序 | 免疫球蛋白 | 基因组区域               | 多肽序列             | 结构蛋白  | 概率  |
|------|-------|---------------------|------------------|-------|-----|
| 1    | IgA   | *2588,2589          | SQNPLAELKCSV     | S     | 30% |
| 2    | IgA   | 1919,1920           | SKMSDVKCTSVV     | ORF1a | 30% |
| 3    | IgA   | *1048,1049,1050     | GLKTIATHGIAAIN   | ORF1a | 40% |
| 4    | IgG   | 2598,2599,2600      | IYQTSNFRVVPSPGD  | S     | 30% |
| 5    | IgA   | 363,364             | EQLQLLMPLKAP     | ORF1a | 30% |
| 6    | IgA   | 1064,1065           | AITTSNCAKRLA     | ORF1a | 40% |
| 7    | IgM   | 3414,3415           | LHCANFNVLST      | ORF1b | 40% |
| 8    | IgA   | 2713,2714           | FNGLTGTGVLTP     | S     | 30% |
| 9    | IgM   | *4728,4729          | VRGGDGKMKELS     | N     | 40% |
| 10   | IgG   | 3085,3086,3087      | MFHLVDFQVTIA     | ORF8  | 50% |
| 11   | IgG   | 3901,3902           | STLEQYVECTVN     | ORF1b | 50% |
| 12   | IgG   | 3784,3785           | ETLKATEETFKL     | ORF1b | 40% |
| 13   | IgG   | 3947,3948           | RRCPAEIVDTVS     | ORF1b | 50% |
| 14   | IgG   | 5009,5010           | TRPLMESELVIG     | M     | 50% |
| 15   | IgM   | 3335,3336           | NCCDDDYFNKGD     | ORF1b | 30% |
| 16   | IgM   | 3987,3988           | ASKILGLPTQTV     | ORF1b | 40% |
| 17   | IgM   | 3782,3783,3784,3785 | CDWTNAGDYILANTCT | ORF1b | 20% |
| 18   | IgM   | 772,773             | KTIKVFTTVDNT     | ORF1a | 50% |
| 19   | IgM   | 1795,1796           | LPFTLGIMAIAA     | ORF1a | 30% |
| 20   | IgM   | 4336,4337,4338      | APAHVSTIGVCTMT   | ORF1b | 60% |
| 21   | IgG   | 1075,1076           | VFLLFQLCTFT      | ORF1a | 10% |
| 22   | IgG   | 4171,4172           | RVDWSVEYPIIG     | ORF1b | 40% |
| 23   | IgA   | 4390,4391           | LEDFKPRSQMET     | ORF1b | 40% |
| 24   | IgA   | 822,823             | SIKWADNNCYLS     | ORF1a | 30% |
| 25   | IgM   | 2524,2525,2526      | MI FDNFNCTFE     | S     | 60% |
| 26   | IgA   | 1036,1037           | DLMAAYVENTSI     | ORF1a | 40% |
| 27   | IgA   | 3470,3471           | YDFAVSKGFFKE     | ORF1b | 40% |
| 28   | IgA   | 4566,4567           | LIGANYLGKPKKE    | N     | 50% |
| 29   | IgM   | 5872,5873           | SRIGMEVTPSGT     | N     | 40% |

备注 \* 表示该序列在急性期病人血清也被鉴别出；

(4) 新型特异性多肽的获得：

第一序号 4728, 4729 区域对应 SARS 核衣壳蛋白的 VRGGDGKMKELS 序列被 IgM 识别且质量最高，该序列的 IgM 异型与早期生成的抗体相一致；在恢复期，40% 的病人对该区域多肽序列显示较强的阳性反应概率，表明该多肽片段是非常特征性的 SARS 指征。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的新型特异性多肽,其特征在于:使得该多肽片段区域单独或其他序列成为关键部分用于构建疾病诊断试剂盒。

## 新型特异性多肽及其在制备诊断和防治冠状病毒引起的严重急性呼吸综合征药物中的应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及生物多肽,具体涉及新型特异性多肽,以及该多肽在制备诊断、治疗和预防冠状病毒引起的严重急性呼吸综合征(SARS)疾病药物中的应用。

### [0002] 背景技术

[0003] 冠状病毒引起的严重急性呼吸综合征(SARS)是一种对病人生命和社会经济上具有很强破坏性的严重传染疾病。美国疾病控制中心提供了关于 SARS 病毒诊断 (<http://www.cdc.gov/ncidod/sars/diagnosis.htm>) 和冠状病毒抗体检测 (<http://www.cdc.gov/ncidod/sars/lab/eia/index.htm>) 的信息。多肽是多种氨基酸通过共价键连接成的链状分子组合物。可以使用计算机软件设计一组氨基酸序列,并通过多肽合成仪合成一系列多肽。多肽氨基酸序列可直接原位合成在一片经过特别处理的纤维素薄膜上,从而能通过蛋白-蛋白相互结合位点快速检测生物活性多肽。例如在一片 6×9cm 薄膜上,可合成超过 1500 个不同序列的多肽。根据特殊需要,这些多肽链长度可以达到 15 个氨基酸片段。目前市场上有多种关于 DNA、蛋白阵列及多肽微点阵芯片,如 Petscan, Ink-jet 多肽阵列芯片, Xeotron 的多肽微点阵芯片技术 (<http://198.65.244.205/data/images/LinkableContent/6.%2007-19-02,%20PR%20NatureBiotechPaper-Final.pdf>) 等等,这些已被报道的或其中的大部分都可在“Protein and Peptide Array(《蛋白和肽阵列》)”杂志中找到 (<http://www.healthtech.com/2002/pce/>)。

[0004] 对抗 SARS 最有效的方法是保护人们不被病毒感染,一般可以通过接种有效的疫苗来实现,疫苗被接种入人体后,可刺激人体免疫系统产生特异性抗体而获得对病毒的免疫。目前制造疫苗的方法主要有如下几种:

[0005] a) 使用滤过性病毒的核苷酸作疫苗,

[0006] b) 使用活性衰减或灭活的病毒作疫苗,

[0007] c) 使用病毒蛋白质来制造疫苗。

[0008] 通常,疫苗应对特定病毒有高度特异性、有很强的免疫刺激性、没有毒性或副作用。疫苗的种类大致有核苷酸疫苗、弱活或失活病毒疫苗和基于病毒蛋白的疫苗。对于核苷酸疫苗来讲,它的免疫刺激性不够强,特异性不太好。而弱活或失活病毒疫苗,虽然可以刺激机体产生抗体,但许多病毒携带有毒性蛋白,这些蛋白会带来安全性问题。基于病毒蛋白的疫苗是比较有效和安全的,但要在多种病毒蛋白中,鉴别一种病毒蛋白却是很困难的,因为病毒蛋白均具有强烈的免疫刺激性和对机体的非毒性作用。另一方面,几乎所有筛选疫苗的方法都是在基于前期试验的基础上,进行随机试验的,该方法不仅浪费大量时间并且起效的很少。因此,对于识别 SARS 抗体、开发抗 SARS 疫苗、诊断 SARS 疾病更快速更有效的新方法有着迫切的需求。

### 发明内容

[0009] 本发明所要解决的技术问题在于克服上述不足之处,研究开发防治 SARS 的药物。

[0010] 本发明提供了新型特异性多肽。所述多肽包括 114 种新型特异性多肽,具有下列特征:

[0011] 1) 长度 8 至 20 个氨基酸;

[0012] 2) 可建 SARS 病毒多肽序列的模型;并且

[0013] 3) 能与 SARS 病毒刺激产生的人体血清中抗体起反应。

[0014] 本发明新型特异性多肽的氨基酸序列如下:

[0015] (1)Gly Tyr Pro Leu Asp Cys Ile Lys Asp Phe;(2)Glu Lys Lys Lys Thr Glu Gly Phe Met Gly;(3)Asp GluVal Ser Trp Gln Thr Cys Asp Phe;(4)Leu Arg Lys Gly Gly Arg Thr Arg Cys Phe;(5)Asp Asn Ile Lys AspCys Val Lys Cys Phe;(6)Glu Val Val Leu Lys Asn Gly Glu Leu Glu;(7)Glu Thr Lys Phe Leu Thr Asn LysLeu Leu;(8)Glu Gly Ile Val Asp Tyr Gly Val Arg Phe Phe Phe;(9)Val Thr His Gly Phe Asn Leu Glu GluAla;(10)Val Ser Leu Ala Gly Ser Tyr Arg Asp Trp;(11)Glu Gly Lys Thr Phe Phe Val Leu Pro Ser;(12)AlaAsn Glu Tyr Thr Gly Asn Tyr Gln Cys;(13)Glu Tyr Lys Gly Pro Val Thr Asp Val Phe;(14)Tyr Lys Lys AspAsn Ala Tyr Tyr Thr Glu;(15)Pro Ala Ser Arg Glu Leu Ser Val Thr Phe;(16)Gly Ile Ala Ala Ile Asn SerVal Pro Trp;(17)Ala Ala Phe Gly Val Leu Leu Ser Asn Phe;(18)Val Leu Leu Ser Ash Phe Gly Ala Pro TyrSer Tyr;(19)Asn Ser Ser Asn Val Thr Thr Met Asp Phe;(20)Pro Ala Leu Glu Thr Ile Gln Val Thr Ile SerSer;(21)Tyr Lys Leu Asp Leu Thr Ile Leu Gly Leu Ala Ala Glu Trp;(22)Gly Leu Ser Ala Ile Met Gln ValPhe Phe;(23)Phe Ile Ser Asn Ser Trp Leu Met Trp Phe;(24)Thr Tyr Glu Arg His Pro Leu Ser His Phe;(25)Asp Glu Ser Ala Ser Lys Ser Ala Ser Val;(26)Arg Asp Ile Ile Ser Thr Asp Asp Cys Phe;(27)Thr ValLeu Arg Ala Ile Asn Gly Asp Phe;(28)Val Ser Phe Leu Ala His Leu Gln Trp Phe;(29)Trp Phe Ala Met PheSer Pro Ile Val Pro Phe Trp;(30)Phe Cys Ile Ser Leu Lys His Cys His Trp Phe Phe;(31)Cys His Leu AlaLys Ala Leu Asn Asp Phe;(32)Tyr Ala Ala Val Ile Asn Gly Asp Arg Trp;(33)Asn Arg Phe Thr Thr Thr LeuAsn Asp Phe;(34)Leu Gln Cys Ile Met Leu Val Tyr Cys Phe;(35)Gly Leu Lys Thr Ile Ala Thr His Gly IleAla Ala Ile Asn;(36)Lys Ile Phe Val Asp Gly Val Pro Phe Val Val Ser;(37)Asn Pro Thr Asp Gln Ser SerTyr Ile Val Asp Ser Val Ala;(38)Gly Thr Glu Asn Leu Val Ile Glu Gly Pro Thr Thr;(39)Gln Val Cys Val Gln Thr Val Arg Thr Gln Val Tyr Ile Ala;(40)Tyr Tyr Pro Ser Ala Arg Ile Val Tyr Thr Ala Cys;(41)Ala Asp ValLeu Tyr Gln Pro Pro Gln Thr Ser Ile;(42)Ser Lys Met Ser Asp Val Lys Cys Thr Ser Val Val;(43)Val LeuAsp Met Cys Ala Ala Leu Lys Glu Leu Leu;(44)Glu Gln Leu Gln Leu Leu Met Pro Leu Lys Ala Pro;(45)AlaIle Thr Thr Ser Asn Cys Ala Lys Arg Leu Ala;(46)Lys Thr Ile Lys Val Phe Thr Thr Val Asp Asn Thr;(47)Leu Pro PheThr Leu Gly Ile Met Ala Ile Ala Ala;(48)Val Phe Thr Leu Leu Phe Gln Leu Cys Thr Phe Thr;(49)Ser Ile Lys Trp Ala Asp Asn Asn Cys Tyr Leu Ser;(50)Asp Leu Met Ala Ala Tyr Val Glu Asn Thr SerIle;(51)Asn Ala Cys Arg Ile Ile Met Arg Cys Trp;(52)Asn Pro Leu Leu Tyr Asp Ala Asn Tyr Phe;(53)Thr Pro Lys Leu Lys Glu Asp Tyr Gln Ile Gly Gly;(54)Asn Phe Glu Leu Cys Asp Asn Pro Phe Phe;(55)

ValVal Pro Ser Gly Asp Val Val Arg Phe ;(56)Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe ;(57)Gln Gln Phe GlyArg Asp Val Ser Asp Phe ;(58)Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val Asp Phe ;(59)Val Tyr Asp Pro Leu Gln ProGlu Leu Asp ;(60)Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile ;(61)Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu ;(62)Met Ile Phe Asp Asn Ala Phe Asn Cys Thr Phe Glu ;(63)Phe Asn Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu ThrPro ;(64)Ile Tyr Gln Thr Ser Asn Phe Arg Val Val Pro Ser Gly Asp ;(65)Ser Gln Asn Pro Leu Ala Glu LeuLys Cys Ser Val ;(66)Arg His Phe Asp Glu Gly Asn Cys Asp Thr ;(67)Gln Asp Leu Asn Gly Asn Trp TyrAsp Phe ;(68)Ile Lys Trp Asp Leu Leu Lys Tyr Asp Phe ;(69)Val Ala Ala Leu Thr Asn Asn Val Ala Phe ;(70)Ala Phe Gln Thr Val Lys Pro Gly Asn Phe ;(71)Val Lys Pro Gly Asn Phe Asn Lys Asp Phe ;(72)GlySer Ser Val Glu Leu Lys His Phe Phe ;(73)Glu Phe Tyr Ala Tyr Leu Arg Lys His Phe ;(74)Pro Ser Arg IleLeu Gly Ala Gly Cys Phe ;(75)Thr Tyr Lys Leu Asn Val Gly Asp Tyr Phe ;(76)Gly Pro Pro Gly Thr Gly LysSer His Phe ;(77)Ile Pro Ala Arg Ala Arg Val Glu Cys Phe ;(78)Arg Pro Gln Ile Gly Val Val Arg Glu Phe ;(79)Ala ValHis Glu Cys Phe Val Lys Arg Phe ;(80)Val Lys Arg Val Asp Trp Ser Val Glu Tyr ;(81)Val AsnVal Lys Gly His Phe Asp Gly His ;(82)Tyr PheLys Lys Val Asp Gly Ile Ile Gln Gln Leu Pro Glu Thr Tyr ;(83)Arg Asp Leu Glu Asp Lys Phe Pro Arg Ser ;(84)Gln Met Glu Thr Asp Phe Leu Glu Leu Ala ;(85)Lys LeuGlu Asp Phe Ile Pro Met Asp Ser ;(86)Ile Gln Gln Leu Pro Glu Thr Tyr Phe Thr Gln Ser ;(87)Tyr Ser AspVal Glu Thr Pro His Leu Met Gly Trp ;(88)Ser Arg Leu Ser Phe Lys Glu Leu Leu Val Tyr Ala Ala Asp ;(89)Leu His Cys Ala Asn Phe Asn Val Leu Phe Ser Thr ;(90)Ser Thr Leu Glu Gln Tyr Val Phe Cys Thr Val Asn ;(91)Glu Thr Leu Lys Ala Thr Glu Glu Thr Phe Lys Leu ;(92)Arg Arg Cys Pro Ala Glu Ile Val Asp Thr ValSer ;(93)Asn Cys Cys Asp Asp Asp Tyr Phe Asn Lys Lys Asp ;(94)Ala Ser Lys Ile Leu Gly Leu Pro Thr GlnThr Val ;(95)Cys Asp Trp Thr Asn Ala Gly Asp Tyr Ile Leu Ala Asn Thr Cys Thr ;(96)Ala Pro Ala His ValSer Thr Ile Gly Val Cys Thr Met Thr ;(97)Arg Val Asp Trp Ser Val Glu Tyr Pro Ile Ile Gly ;(98)Leu GluAsp Phe Lys Pro Arg Ser Gln Met Glu Thr ;(99)Tyr Asp Phe Ala Val Ser Lys Gly Phe Phe Lys Glu ;(100)Leu Ile Gly Ala Asn Tyr Leu Gly Lys Pro Lys Glu ;(101)Ser Arg Ile Gly Met Glu Val Thr Pro Ser Gly Thr ;(102)Val Arg Gly Gly Asp Gly Lys Met Lys Glu Leu Ser ;(103)Asp Asn Val Ile Leu Leu Asn Lys His Ile AspAla ;(104)Gln Leu Pro Gln GlyThr Thr Leu Pro Lys Gly Phe Tyr Ala ;(105)Tle Arg Gln Gly Thr Asp TyrLys His Trp ;(106)Gln Phe Ala Pro Ser Ala Ser Ala Phe Phe ;(107)Gln Lys Lys Gln Pro Thr Val Thr LeuLeu Pro Ala Ala Asp Met Asp Asp Phe ;(108)Thr Val Tyr Val Tyr Ser Arg Val Lys Asn ;(109)Leu Val IleGly Phe Leu PheLeu Ala Trp ;(110)Phe Arg Leu Phe Ala Arg Thr Arg Ser Met Trp Ser ;(111)Ala Ser PheArg Leu Phe Ala Arg Thr Arg Ser Met ;(112)Asn Trp Val Thr Gly Gly Ile Ala Ile Ala Met Ala Cys Ile ;(113)Lys Glu Ile Thr Val Ala Thr Ser Arg Thr Leu Ser ;(114)Thr Arg Pro Leu Met Glu Ser Glu Leu Val Ile Gly。

[0016] 本发明人通过 SARS 全基因组编码的蛋白质序列,应用自动化设备 (AutoSpot,

Intavis, Model :ASP222, Germany) 和其自带软件系统 (DIGEN, Jerini Biotoools GmbH, Beilin, Germany), 按氨基酸序列漂移原则 (Amino Acid Frameshift, 即下一个多肽的起始点为前一个多肽起始点的下游 1 ~ 2 位氨基酸, 在本实验中, 相邻两个氨基酸序列相差 2 位氨基酸), 以 24×18 的密度直接在纤维素膜上原位合成多肽氨基酸序列。由于相邻的多肽序列有 80% 以上的相似性, 因此成为重叠多肽阵列 (Overlapping Peptide Array) 技术。这些编码完全是依据于已公布的 SARS 病毒蛋白序列 (图 1), 该序列是世界上首个包含完整 SARS 病毒蛋白多肽片段的蛋白序列。SARS 多肽阵列中有 4942 个多肽链, 这些多肽链包含了全部的 SARS 病毒蛋白表达 (表 1), 每一个多肽链含 10-18 个氨基酸残基, 多肽链的 N- 端和其先前多肽链的 C- 端通过一个 8- 残基序列实现重叠 (每个通过两个氨基酸移位, 见图 2)。

[0017] 表 1 SARS 多肽阵列中包含的重叠多肽片段概况

[0018]

| 膜上序列 | ORF' sNtoC SARS   | 氨基酸个数 | 多肽合成位点数 |
|------|-------------------|-------|---------|
| 1    | ORF1a             | 4382  | 2187    |
| 2    | X <sub>1</sub>    | 274   | 133     |
| 3    | X <sub>2</sub>    | 154   | 73      |
| 4    | S                 | 1255  | 624     |
| 5    | X <sub>3</sub>    | 63    | 28      |
| 6    | X <sub>4</sub>    | 122   | 57      |
| 7    | ORF <sub>9</sub>  | 44    | 18      |
| 8    | ORF <sub>10</sub> | 39    | 16      |
| 9    | ORF1b             | 2695  | 1344    |
| 10   | X <sub>5</sub>    | 84    | 38      |
| 11   | N                 | 422   | 207     |
| 12   | E                 | 76    | 34      |
| 13   | M                 | 221   | 107     |
| 14   | ORF <sub>13</sub> | 70    | 31      |
| 15   | ORF <sub>14</sub> | 70    | 31      |
|      | 总计                | 9999  | 4942    |

[0019] [0018] 表 2 114 种新型特异性多肽序列

[0020]

| 特异性多肽序号 | 多肽序列         | 蛋白名称         |
|---------|--------------|--------------|
| 1       | GYPLDCIKDF   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 2       | EKKKTEGFMG   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 3       | DEVSWQTCDF   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 4       | LRKGGTRCF    | ORF1a( 编码蛋白) |
| 5       | DNIKDCVKCF   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 6       | EVVLKNGELE   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 7       | ETKFLTNKLL   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 8       | EGIVDYGVRFFF | ORF1a( 编码蛋白) |
| 9       | VTHGFNLEEA   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 10      | VSLAGSYRDW   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 11      | EGKTFFVLPS   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 12      | ANEYTGNYQC   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 13      | EYKGPVTDVF   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 14      | YKKDNAYYTE   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 15      | PASRELSVTF   | ORF1a( 编码蛋白) |

|    |                |              |
|----|----------------|--------------|
| 16 | GIAAINSVPW     | ORF1a( 编码蛋白) |
| 17 | AAFVLLSNF      | ORF1a( 编码蛋白) |
| 18 | VLLSNFGAPYSY   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 19 | NSSNVTTMDF     | ORF1a( 编码蛋白) |
| 20 | PALETIQVTISS   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 21 | YKDLTILGLAAEW  | ORF1a( 编码蛋白) |
| 22 | GLSAIMQVFF     | ORF1a( 编码蛋白) |
| 23 | FISNSWLMWF     | ORF1a( 编码蛋白) |
| 24 | TYERHPLSHF     | ORF1a( 编码蛋白) |
| 25 | DESASKSASV     | ORF1a( 编码蛋白) |
| 26 | RDIISTDDCF     | ORF1a( 编码蛋白) |
| 27 | TVLRANGDF      | ORF1a( 编码蛋白) |
| 28 | VSFLAHLQWF     | ORF1a( 编码蛋白) |
| 29 | WFAMFSPIVPFW   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 30 | FCISLKHCHWFF   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 31 | CHLAKALNDF     | ORF1a( 编码蛋白) |
| 32 | YAAVINGDRW     | ORF1a( 编码蛋白) |
| 33 | NRFTTTLNDF     | ORF1a( 编码蛋白) |
| 34 | LQCIMLVYCF     | ORF1a( 编码蛋白) |
| 35 | GLKTIATHGIAAIN | ORF1a( 编码蛋白) |
| 36 | KIFVDGVPFVVS   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 37 | NPTDQSSYIVDSVA | ORF1a( 编码蛋白) |
| 38 | GTENLVIEGPTT   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 39 | QVCVQTVRTQVYIA | ORF1a( 编码蛋白) |
| 40 | YYP SARIVYTAC  | ORF1a( 编码蛋白) |
| 41 | ADVLYQPPQTSI   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 42 | SKMSDVKCTSVV   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 43 | VDMCAALKELL    | ORF1a( 编码蛋白) |
| 44 | EQLQLLMPLKAP   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 45 | AITTSNCAKRLA   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 46 | KTIKVFTTVDNT   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 47 | LPFTLGIMAIAA   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 48 | VFTLLFQLCTFT   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 49 | SIKWADNNCYLS   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 50 | DLMAAYVENTSI   | ORF1a( 编码蛋白) |
| 51 | NACRIIMRCW     | X1 蛋白        |
| 52 | NPLLYDANYF     | X1 蛋白        |
| 53 | TPCLKEDYQIGG   | X1 蛋白        |
| 54 | NFELCDNPF      | S( 刺突糖蛋白)    |
| 55 | VVPSGDVVR      | S( 刺突糖蛋白)    |
| 56 | DYNYKLPDDF     | S( 刺突糖蛋白)    |
| 57 | QQFGRDVSD      | S( 刺突糖蛋白)    |
| 58 | VLGQSKRVDF     | S( 刺突糖蛋白)    |
| 59 | VYDPLQPELD     | S( 刺突糖蛋白)    |
| 60 | VAKNLNESLI     | S( 刺突糖蛋白)    |
| 61 | CCKFDEDDSE     | S( 刺突糖蛋白)    |
| 62 | MIFDNFNCTFE    | S( 刺突糖蛋白)    |
| 63 | FNGLTGTGVLTP   | S( 刺突糖蛋白)    |
| 64 | IYQTSNFRVVPSGD | S( 刺突糖蛋白)    |
| 65 | SQNPLAELKCSV   | S( 刺突糖蛋白)    |
| 66 | RHFDEGNCDT     | ORF1b( 编码蛋白) |
| 67 | QDLNGNWYDF     | ORF1b( 编码蛋白) |

|     |                     |             |
|-----|---------------------|-------------|
| 68  | IKWDLKLYDF          | ORF1b(编码蛋白) |
| 69  | VAALTNNVAF          | ORF1b(编码蛋白) |
| 70  | AFQTVKPGNF          | ORF1b(编码蛋白) |
| 71  | VKPGNFNKDF          | ORF1b(编码蛋白) |
| 72  | GSSVELKHFF          | ORF1b(编码蛋白) |
| 73  | EFYAYLRKHF          | ORF1b(编码蛋白) |
| 74  | PSRILGAGCF          | ORF1b(编码蛋白) |
| 75  | TYKLNVDYF           | ORF1b(编码蛋白) |
| 76  | GPPGTGKSHF          | ORF1b(编码蛋白) |
| 77  | IPARARVECF          | ORF1b(编码蛋白) |
| 78  | RPQIGVVREF          | ORF1b(编码蛋白) |
| 79  | AVHECFVKRF          | ORF1b(编码蛋白) |
| 80  | VKRVDWSVEY          | ORF1b(编码蛋白) |
| 81  | VNVKGHFDGH          | ORF1b(编码蛋白) |
| 82  | YFKKVDGLIQQLPETY    | ORF1b(编码蛋白) |
| 83  | RDLEDKFP RS         | ORF1b(编码蛋白) |
| 84  | QMETDFLELA          | ORF1b(编码蛋白) |
| 85  | KLEDFIPMDS          | ORF1b(编码蛋白) |
| 86  | IQQLPETYFTQS        | ORF1b(编码蛋白) |
| 87  | YSDVETPHLMGW        | ORF1b(编码蛋白) |
| 88  | SRLSFKELLVYAAD      | ORF1b(编码蛋白) |
| 89  | LHCANFNVL FST       | ORF1b(编码蛋白) |
| 90  | STLEQYVFCTVN        | ORF1b(编码蛋白) |
| 91  | ETLKATEETFKL        | ORF1b(编码蛋白) |
| 92  | RRCPAEIVDTVS        | ORF1b(编码蛋白) |
| 93  | NCCDDYFNK KD        | ORF1b(编码蛋白) |
| 94  | ASKILGLPTQTV        | ORF1b(编码蛋白) |
| 95  | CDWTNAGDYILANTCT    | ORF1b(编码蛋白) |
| 96  | APAHVSTIGVCTMT      | ORF1b(编码蛋白) |
| 97  | RVDWSVEYPIIG        | ORF1b(编码蛋白) |
| 98  | LEDFKPRS QMET       | ORF1b(编码蛋白) |
| 99  | YDFAVSKGFFKE        | ORF1b(编码蛋白) |
| 100 | LIGANYLGKPK E       | N(核衣壳蛋白)    |
| 101 | SRIGMEVTPSGT        | N(核衣壳蛋白)    |
| 102 | VRGGDGKMKELS        | N(核衣壳蛋白)    |
| 103 | DNVILLNKHIDA        | N(核衣壳蛋白)    |
| 104 | QLPQGTTL PKGFYA     | N(核衣壳蛋白)    |
| 105 | IRQGTDYKHW          | N(核衣壳蛋白)    |
| 106 | QFAPSASAFF          | N(核衣壳蛋白)    |
| 107 | QKKQPTVTL LPAADMDDF | N(核衣壳蛋白)    |
| 108 | TVYVYSRVKN          | E 蛋白        |
| 109 | LVIGFLFLAW          | M(膜蛋白)      |
| 110 | FRLFARTRSMWS        | M(膜蛋白)      |
| 111 | ASFRLFARTRSM        | M(膜蛋白)      |
| 112 | NWVTGGIATAMACI      | M(膜蛋白)      |
| 113 | KEITVATSRTLS        | M(膜蛋白)      |
| 114 | TRPLMESELVIG        | M(膜蛋白)      |

[0021] 本发明的另一目的是提供了新型特异性多肽在制备诊断、治疗和预防冠状病毒引起的严重急性呼吸综合征 (SARS) 疾病药物中的应用。

[0022] 本发明人在上述 4942 种多肽中,发现有 114 种新型特异性多肽能和 SARS 血清产生强烈反应。这些新型特异性多肽可在后期多种病人血清测试中使用(表 2)。这些多肽

以 10 个氨基酸长度的形式存在,并且也有可能包含有 10 个氨基酸之外的旁侧序列。虽然通过和对照组比较试验,所列出的多肽已经显示了较强的检测信号,但具有两到三个多肽位点重叠的更长的肽则会更好。以上结果是用一名康复患者与一名正常对照患者的初步试验中显示的,全部 114 个多肽位点在空白血清中均未检测到。

[0023] 本发明所述 SARS 重叠多肽阵列的应用,即可用于诊断由冠状病毒引起的严重急性呼吸综合征 (SARS),可检测由 SARS 病毒抗原引起的特异性抗体,可开发抗 SARS 疫苗和药物。

[0024] 本发明提供了一种用于临床诊断的可行性,可以使用如上经过鉴定的多肽片段和 / 或其衍生产物用于检测 SARS 患者生物样本中的抗体。

[0025] 本发明也提供了一种开发疫苗的可行性方法,可以使用如上经过鉴定的多肽片段和 / 或其衍生产物 (有不同的表位) 产生单一或多抗原肽 (MAP) 疫苗获得免疫以预防冠状病毒引起的 SARS 疾病。

[0026] 本发明又提供了一种生产 SARS 相关冠状病毒抑制剂的可行性方法,可以使用如上经过鉴定的多肽片段和 / 或其衍生产物来设计和生产能与 SARS 冠状病毒特异性靶点结合的多肽化合物和 / 或其它小分子物质。这些多肽或小分子物质可能通过抑制病毒复制,异化和 / 或病原反应应用于 SARS 病人的临床治疗。

[0027] 本发明还提供了一种生产抗 SARS 病毒抗体方法的可行性,可以使用如上经过鉴定的多肽片段来筛选 SARS 患者的生物样本,以分离抗 SARS 病毒特异性抗体,并使用该抗体和其衍生物来治疗 SARS 患者。

[0028] 本发明的应用主要有以下方面:

[0029] 1. 诊断试剂。使用该组新型特异性多肽 (SARS 多肽阵列),专业技术人员可以通过 SARS 多肽阵列芯片或传统的 ELISA 方法与 SARS 患者的抗血清反应,从而发现与特异性抗体结合的病毒多肽片段。含有这些多肽的试剂盒可用来筛选和诊断被感染的患者。健康人群中,有人可能携带抗其它冠状病毒 (非 SARS 致病源) 抗体。由于这些病毒和 SARS 病毒具有高度的相似性,普通的检测方法可能因这些抗体的存在而被干扰,使得检测结果不准确。而 SARS 多肽阵列包含了 SARS 病毒的全部蛋白,该检测试剂盒是通过选择那些具有高度特异性的 SARS 抗体多肽片段开发出的,可以显著的降低检测结果的假阳性。同时,全部可和抗 SARS 病毒抗体反应的多肽片段组合到一个检测试剂盒中,以此来鉴别每一个抗 SARS 的抗体。

[0030] 2. 识别 SARS 抗体。使用该 SARS 多肽阵列从 SARS 感染者中寻找和分离 SARS 抗体,从而鉴定 SARS 的中和抗体。通过该方法鉴定的抗体可通过基因工程学方法进行大量生产,以供给患者治疗使用。

[0031] 3. 抗 SARS 疫苗。使用该 SARS 多肽阵列开发的疫苗可以更有效的刺激机体产生抗体,且无毒性。通过康复患者血清反应后,能够获得与抗 SARS 病毒中和抗体反应的病毒氨基酸多肽,这些病毒氨基酸多肽是从痊愈的患者血清中筛出的,其免疫刺激性更强。因为这些多肽只是全部病毒蛋白的一部分,其通常没有和病毒蛋白相似的对机体毒性作用。因此,可以通过本发明开发出安全高效的抗 SARS 疫苗。而且,这些多肽疫苗可以用于产生多抗原肽 (MAP),这些多抗原肽具有多重免疫刺激作用,可以促进机体产生多种抗 SARS 抗体,进而产生更有效的抗病毒保护作用。

[0032] 4. 抗 SARS 药物。SARS 多肽阵列可应用于设计多肽抗 SARS 药物。使用本发明,在这些病毒蛋白中对于传染、复制或致病性具有决定性作用的多肽片段可被鉴别出来。根据目标多肽 / 蛋白质序列和结构,通过计算机拟合设计出能与目标蛋白质 / 多肽反应的多肽序列;可依据计算机程序设计的多肽序列进行相关的多肽合成。这些多肽能满足药物设计的需求,且与蛋白靶点具有很强的亲和力。这些多肽能有效隔离靶蛋白,具有抑制 SARS 病毒的作用。

#### 附图说明

[0033] 图 1SARS 病毒多肽链。

[0034] 图 2SARS 重叠多肽阵列 (SARS Overlapping Peptide Array)

[0035] 1. ORF1a      4. S 蛋白      7. ORF9      10. ORF11      13. M 蛋白

[0036] 2. ORF3      5. ORF7      8. ORF10      11. N 蛋白      14. ORF13

[0037] 3. ORF4      6. ORF8      9. ORF1b      12. E 蛋白      15. ORF14

[0038] 图 3SARS 重叠多肽阵列生物探针检测结果示意

[0039] 图 4SARS 恢复期专属特征性多肽序列

[0040] 1 急性期      2 恢复期      3 急性期      4 恢复期      5 死亡病人

[0041] 图 5 急性期和恢复期共有的专属特征性序列 (急性期)

[0042] 4728, 4729 区域对应 SARS 核衣壳蛋白 (N 蛋白) 的 VRGGDGKMKELS 序列被 IgM 识别且质量最高。

[0043] 70% 的急性期病人血清对该区域多肽序列显示较强的阳性反应概率。

[0044] 图 6 急性期和恢复期共有的专属特征性序列 (恢复期)

[0045] 4728, 4729 区域对应 SARS 核衣壳蛋白 (N 蛋白) 的 VRGGDGKMKELS 序列被 IgM 识别且质量最高。

[0046] 40% 的恢复期病人对该区域多肽序列显示较强的阳性反应概率,表明该多肽片段是非常特征性的 SARS 指征。

[0047] 本发明新型特异性多肽的氨基酸序列表

[0048] <110> 北京健诺威生物科技有限公司

[0049] <120> 新型特异性多肽及其在制备诊断、治疗和预防冠状病毒引起的严重急性呼吸

[0050] 综合征疾病药物中的应用

[0051] <130>20090312

[0052] <160>114

[0053] <170>PatentIn version 3.5

[0054] <210>1

[0055] <211>10

[0056] <212>PRT

[0057] <213> 人工序列

[0058] <220>

[0059] <221>PEPTIDE

- [0060] <222>(1).. (10)  
[0061] <400>1  
[0062] Gly Tyr Pro Leu Asp Cys Ile Lys Asp Phe  
[0063] 1 5 10  
[0064] <210>2  
[0065] <211>10  
[0066] <212>PRT  
[0067] <213> 人工序列  
[0068] <220>  
[0069] <221>PEPTIDE  
[0070] <222>(1).. (10)  
[0071] <400>2  
[0072] Glu Lys Lys Lys Thr Glu Gly Phe Met Gly  
[0073] 1 5 10  
[0074] <210>3  
[0075] <211>10  
[0076] <212>PRT  
[0077] <213> 人工序列  
[0078] <220>  
[0079] <221>PEPTIDE  
[0080] <222>(1).. (10)  
[0081] <400>3  
[0082] Asp Glu Val Ser Trp Gln Thr Cys Asp Phe  
[0083] 1 5 10  
[0084] <210>4  
[0085] <211>10  
[0086] <212>PRT  
[0087] <213> 人工序列  
[0088] <220>  
[0089] <221>PEPTIDE  
[0090] <222>(1).. (10)  
[0091] <400>4  
[0092] Leu Arg Lys Gly Gly Arg Thr Arg Cys Phe  
[0093] 1 5 10  
[0094] <210>5  
[0095] <211>10  
[0096] <212>PRT  
[0097] <213> 人工序列  
[0098] <220>

[0099] <221>PEPTIDE  
[0100] <222>(1)..(10)  
[0101] <400>5  
[0102] Asp Asn Ile Lys Asp Cys Val Lys Cys Phe  
[0103] 1 5 10  
[0104] <210>6  
[0105] <211>10  
[0106] <212>PRT  
[0107] <213>人工序列  
[0108] <220>  
[0109] <221>PEPTIDE  
[0110] <222>(1)..(10)  
[0111] <400>6  
[0112] Glu Val Val Leu Lys Asn Gly Glu Leu Glu  
[0113] 1 5 10  
[0114] <210>7  
[0115] <211>10  
[0116] <212>PRT  
[0117] <213>人工序列  
[0118] <220>  
[0119] <221>PEPTIDE  
[0120] <222>(1)..(10)  
[0121] <400>7  
[0122] Glu Thr Lys Phe Leu Thr Asn Lys Leu Leu  
[0123] 1 5 10  
[0124] <210>8  
[0125] <211>12  
[0126] <212>PRT  
[0127] <213>人工序列  
[0128] <220>  
[0129] <221>PEPTIDE  
[0130] <222>(1)..(12)  
[0131] <400>8  
[0132] Glu Gly Ile Val Asp Tyr Gly Val Arg Phe Phe Phe  
[0133] 1 5 10  
[0134] <210>9  
[0135] <211>10  
[0136] <212>PRT  
[0137] <213>人工序列

- [0138] <220>  
[0139] <221>PEPTIDE  
[0140] <222>(1).. (10)  
[0141] <400>9  
[0142] Val Thr His Gly Phe Asn Leu Glu Glu Ala  
[0143] 1 5 10  
[0144] <210>10  
[0145] <211>10  
[0146] <212>PRT  
[0147] <213> 人工序列  
[0148] <220>  
[0149] <221>PEPTIDE  
[0150] <222>(1).. (10)  
[0151] <400>10  
[0152] Val Ser Leu Ala Gly Ser Tyr Arg Asp Trp  
[0153] 1 5 10  
[0154] <210>11  
[0155] <211>10  
[0156] <212>PRT  
[0157] <213> 人工序列  
[0158] <220>  
[0159] <221>PEPTIDE  
[0160] <222>(1).. (10)  
[0161] <400>11  
[0162] Glu Gly Lys Thr Phe Phe Val Leu Pro Ser  
[0163] 1 5 10  
[0164] <210>12  
[0165] <211>10  
[0166] <212>PRT  
[0167] <213> 人工序列  
[0168] <220>  
[0169] <221>PEPTIDE  
[0170] <222>(1).. (10)  
[0171] <400>12  
[0172] Ala Asn Glu Tyr Thr Gly Asn Tyr Gln Cys  
[0173] 1 5 10  
[0174] <210>13  
[0175] <211>10  
[0176] <212>PRT

- [0177] <213> 人工序列  
[0178] <220>  
[0179] <221>PEPTIDE  
[0180] <222>(1).. (10)  
[0181] <400>13  
[0182] Glu Tyr Lys Gly Pro Val Thr Asp Val Phe  
[0183] 1 5 10  
[0184] <210>14  
[0185] <211>10  
[0186] <212>PRT  
[0187] <213> 人工序列  
[0188] <220>  
[0189] <221>PEPTIDE  
[0190] <222>(1).. (10)  
[0191] <400>14  
[0192] Tyr Lys Lys Asp Asn Ala Tyr Tyr Thr Glu  
[0193] 1 5 10  
[0194] <210>15  
[0195] <211>10  
[0196] <212>PRT  
[0197] <213> 人工序列  
[0198] <220>  
[0199] <221>PEPTIDE  
[0200] <222>(1).. (10)  
[0201] <400>15  
[0202] Pro Ala Ser Arg Glu Leu Ser Val Thr Phe  
[0203] 1 5 10  
[0204] <210>16  
[0205] <211>10  
[0206] <212>PRT  
[0207] <213> 人工序列  
[0208] <220>  
[0209] <221>PEPTIDE  
[0210] <222>(1).. (10)  
[0211] <400>16  
[0212] Gly Ile Ala Ala Ile Asn Ser Val Pro Trp  
[0213] 1 5 10  
[0214] <210>17  
[0215] <211>10

- [0216] <212>PRT  
[0217] <213> 人工序列  
[0218] <220>  
[0219] <221>PEPTIDE  
[0220] <222>(1)..(10)  
[0221] <400>17  
[0222] Ala Ala Phe Gly Val Leu Leu Ser Asn Phe  
[0223] 1 5 10  
[0224] <210>18  
[0225] <211>12  
[0226] <212>PRT  
[0227] <213> 人工序列  
[0228] <220>  
[0229] <221>PEPTIDE  
[0230] <222>(1)..(12)  
[0231] <400>18  
[0232] Val Leu Leu Ser Asn Phe Gly Ala Pro Tyr Ser Tyr  
[0233] 1 5 10  
[0234] <210>19  
[0235] <211>10  
[0236] <212>PRT  
[0237] <213> 人工序列  
[0238] <220>  
[0239] <221>PEPTIDE  
[0240] <222>(1)..(10)  
[0241] <400>19  
[0242] Asn Ser Ser Asn Val Thr Thr Met Asp Phe  
[0243] 1 5 10  
[0244] <210>20  
[0245] <211>12  
[0246] <212>PRT  
[0247] <213> 人工序列  
[0248] <220>  
[0249] <221>PEPTIDE  
[0250] <222>(1)..(12)  
[0251] <400>20  
[0252] Pro Ala Leu Glu Thr Ile Gln Val Thr Ile Ser Ser  
[0253] 1 5 10  
[0254] <210>21

- [0255] <211>14  
[0256] <212>PRT  
[0257] <213> 人工序列  
[0258] <220>  
[0259] <221>PEPTIDE  
[0260] <222>(1).. (14)  
[0261] <400>21  
[0262] Tyr Lys Leu Asp Leu Thr Ile Leu Gly Leu Ala Ala Glu Trp  
[0263] 1 5 10  
[0264] <210>22  
[0265] <211>10  
[0266] <212>PRT  
[0267] <213> 人工序列  
[0268] <220>  
[0269] <221>PEPTIDE  
[0270] <222>(1).. (10)  
[0271] <400>22  
[0272] Gly Leu Ser Ala Ile Met Gln Val Phe Phe  
[0273] 1 5 10  
[0274] <210>23  
[0275] <211>10  
[0276] <212>PRT  
[0277] <213> 人工序列  
[0278] <220>  
[0279] <221>PEPTIDE  
[0280] <222>(1).. (10)  
[0281] <400>23  
[0282] Phe Ile Ser Asn Ser Trp Leu Met Trp Phe  
[0283] 1 5 10  
[0284] <210>24  
[0285] <211>10  
[0286] <212>PRT  
[0287] <213> 人工序列  
[0288] <220>  
[0289] <221>PEPTIDE  
[0290] <222>(1).. (10)  
[0291] <400>24  
[0292] Thr Tyr Glu Arg His Pro Leu Ser His Phe  
[0293] 1 5 10

- [0294] <210>25  
[0295] <211>10  
[0296] <212>PRT  
[0297] <213> 人工序列  
[0298] <220>  
[0299] <221>PEPTIDE  
[0300] <222>(1).. (10)  
[0301] <400>25  
[0302] Asp Glu Ser Ala Ser Lys Ser Ala Ser Val  
[0303] 1 5 10  
[0304] <210>26  
[0305] <211>10  
[0306] <212>PRT  
[0307] <213> 人工序列  
[0308] <220>  
[0309] <221>PEPTIDE  
[0310] <222>(1).. (10)  
[0311] <400>26  
[0312] Arg Asp Ile Ile Ser Thr Asp Asp Cys Phe  
[0313] 1 5 10  
[0314] <210>27  
[0315] <211>10  
[0316] <212>PRT  
[0317] <213> 人工序列  
[0318] <220>  
[0319] <221>PEPTIDE  
[0320] <222>(1).. (10)  
[0321] <400>27  
[0322] Thr Val Leu Arg Ala Ile Asn Gly Asp Phe  
[0323] 1 5 10  
[0324] <210>28  
[0325] <211>10  
[0326] <212>PRT  
[0327] <213> 人工序列  
[0328] <220>  
[0329] <221>PEPTIDE  
[0330] <222>(1).. (10)  
[0331] <400>28  
[0332] Val Ser Phe Leu Ala His Leu Gln Trp Phe

|        |   |   |    |
|--------|---|---|----|
| [0333] | 1   | 5 | 10 |
| [0334] | <210>29   |   |    |
| [0335] | <211>12   |   |    |
| [0336] | <212>PRT  |   |    |
| [0337] | <213> 人工序列                                      |   |    |
| [0338] | <220>   |   |    |
| [0339] | <221>PEPTIDE                                    |   |    |
| [0340] | <222>(1)..(12)                                  |   |    |
| [0341] | <400>29   |   |    |
| [0342] | Trp Phe Ala Met Phe Ser Pro Ile Val Pro Phe Trp |   |    |
| [0343] | 1   | 5 | 10 |
| [0344] | <210>30   |   |    |
| [0345] | <211>12   |   |    |
| [0346] | <212>PRT  |   |    |
| [0347] | <213> 人工序列                                      |   |    |
| [0348] | <220>   |   |    |
| [0349] | <221>PEPTIDE                                    |   |    |
| [0350] | <222>(1)..(12)                                  |   |    |
| [0351] | <400>30   |   |    |
| [0352] | Phe Cys Ile Ser Leu Lys His Cys His Trp Phe Phe |   |    |
| [0353] | 1   | 5 | 10 |
| [0354] | <210>31   |   |    |
| [0355] | <211>10   |   |    |
| [0356] | <212>PRT  |   |    |
| [0357] | <213> 人工序列                                      |   |    |
| [0358] | <220>   |   |    |
| [0359] | <221>PEPTIDE                                    |   |    |
| [0360] | <222>(1)..(10)                                  |   |    |
| [0361] | <400>31   |   |    |
| [0362] | Cys His Leu Ala Lys Ala Leu Asn Asp Phe         |   |    |
| [0363] | 1   | 5 | 10 |
| [0364] | <210>32   |   |    |
| [0365] | <211>10   |   |    |
| [0366] | <212>PRT  |   |    |
| [0367] | <213> 人工序列                                      |   |    |
| [0368] | <220>   |   |    |
| [0369] | <221>PEPTIDE                                    |   |    |
| [0370] | <222>(1)..(10)                                  |   |    |
| [0371] | <400>32   |   |    |

- [0372] Tyr Ala Ala Val Ile Asn Gly Asp Arg Trp  
[0373] 1 5 10  
[0374] <210>33  
[0375] <211>10  
[0376] <212>PRT  
[0377] <213> 人工序列  
[0378] <220>  
[0379] <221>PEPTIDE  
[0380] <222>(1).. (10)  
[0381] <400>33  
[0382] Asn Arg Phe Thr Thr Thr Leu Asn Asp Phe  
[0383] 1 5 10  
[0384] <210>34  
[0385] <211>10  
[0386] <212>PRT  
[0387] <213> 人工序列  
[0388] <220>  
[0389] <221>PEPTIDE  
[0390] <222>(1).. (10)  
[0391] <400>34  
[0392] Leu Gln Cys Ile Met Leu Val Tyr Cys Phe  
[0393] 1 5 10  
[0394] <210>35  
[0395] <211>14  
[0396] <212>PRT  
[0397] <213> 人工序列  
[0398] <220>  
[0399] <221>PEPTIDE  
[0400] <222>(1).. (14)  
[0401] <400>35  
[0402] Gly Leu Lys Thr Ile Ala Thr His Gly Ile Ala Ala Ile Asn  
[0403] 1 5 10  
[0404] <210>36  
[0405] <211>12  
[0406] <212>PRT  
[0407] <213> 人工序列  
[0408] <220>  
[0409] <221>PEPTIDE  
[0410] <222>(1).. (12)

- [0411] <400>36  
[0412] Lys Ile Phe Val Asp Gly Val Pro Phe Val Val Ser  
[0413] 1 5 10  
[0414] <210>37  
[0415] <211>14  
[0416] <212>PRT  
[0417] <213> 人工序列  
[0418] <220>  
[0419] <221>PEPTIDE  
[0420] <222>(1).. (14)  
[0421] <400>37  
[0422] Asn Pro Thr Asp Gln Ser Ser Tyr Ile Val Asp Ser Val Ala  
[0423] 1 5 10  
[0424] <210>38  
[0425] <211>12  
[0426] <212>PRT  
[0427] <213> 人工序列  
[0428] <220>  
[0429] <221>PEPTIDE  
[0430] <222>(1).. (12)  
[0431] <400>38  
[0432] Gly Thr Glu Asn Leu Val Ile Glu Gly Pro Thr Thr  
[0433] 1 5 10  
[0434] <210>39  
[0435] <211>14  
[0436] <212>PRT  
[0437] <213> 人工序列  
[0438] <220>  
[0439] <221>PEPTIDE  
[0440] <222>(1).. (14)  
[0441] <400>39  
[0442] Gln Val Cys Val Gln Thr Val Arg Thr Gln Val Tyr Ile Ala  
[0443] 1 5 10  
[0444] <210>40  
[0445] <211>12  
[0446] <212>PRT  
[0447] <213> 人工序列  
[0448] <220>  
[0449] <221>PEPTIDE

- [0450] <222>(1).. (12)  
[0451] <400>40  
[0452] Tyr Tyr Pro Ser Ala Arg Ile Val Tyr Thr Ala Cys  
[0453] 1 5 10  
[0454] <210>41  
[0455] <211>12  
[0456] <212>PRT  
[0457] <213> 人工序列  
[0458] <220>  
[0459] <221>PEPTIDE  
[0460] <222>(1).. (12)  
[0461] <400>41  
[0462] Ala Asp Val Leu Tyr Gln Pro Pro Gln Thr Ser Ile  
[0463] 1 5 10  
[0464] <210>42  
[0465] <211>12  
[0466] <212>PRT  
[0467] <213> 人工序列  
[0468] <220>  
[0469] <221>PEPTIDE  
[0470] <222>(1).. (12)  
[0471] <400>42  
[0472] Ser Lys Met Ser Asp Val Lys Cys Thr Ser Val Val  
[0473] 1 5 10  
[0474] <210>43  
[0475] <211>12  
[0476] <212>PRT  
[0477] <213> 人工序列  
[0478] <220>  
[0479] <221>PEPTIDE  
[0480] <222>(1).. (12)  
[0481] <400>43  
[0482] Val Leu Asp Met Cys Ala Ala Leu Lys Glu Leu Leu  
[0483] 1 5 10  
[0484] <210>44  
[0485] <211>12  
[0486] <212>PRT  
[0487] <213> 人工序列  
[0488] <220>

[0489] <221>PEPTIDE  
[0490] <222>(1)..(12)  
[0491] <400>44  
[0492] Glu Gln Leu Gln Leu Leu Met Pro Leu Lys Ala Pro  
[0493] 1 5 10  
[0494] <210>45  
[0495] <211>12  
[0496] <212>PRT  
[0497] <213>人工序列  
[0498] <220>  
[0499] <221>PEPTIDE  
[0500] <222>(1)..(12)  
[0501] <400>45  
[0502] Ala Ile Thr Thr Ser Asn Cys Ala Lys Arg Leu Ala  
[0503] 1 5 10  
[0504] <210>46  
[0505] <211>12  
[0506] <212>PRT  
[0507] <213>人工序列  
[0508] <220>  
[0509] <221>PEPTIDE  
[0510] <222>(1)..(12)  
[0511] <400>46  
[0512] Lys Thr Ile Lys Val Phe Thr Thr Val Asp Asn Thr  
[0513] 1 5 10  
[0514] <210>47  
[0515] <211>12  
[0516] <212>PRT  
[0517] <213>人工序列  
[0518] <220>  
[0519] <221>PEPTIDE  
[0520] <222>(1)..(12)  
[0521] <400>47  
[0522] Leu Pro Phe Thr Leu Gly Ile Met Ala Ile Ala Ala  
[0523] 1 5 10  
[0524] <210>48  
[0525] <211>12  
[0526] <212>PRT  
[0527] <213>人工序列

- [0528] <220>  
[0529] <221>PEPTIDE  
[0530] <222>(1)..(12)  
[0531] <400>48  
[0532] Val Phe Thr Leu Leu Phe Gln Leu Cys Thr Phe Thr  
[0533] 1 5 10  
[0534] <210>49  
[0535] <211>12  
[0536] <212>PRT  
[0537] <213>人工序列  
[0538] <220>  
[0539] <221>PEPTIDE  
[0540] <222>(1)..(12)  
[0541] <400>49  
[0542] Ser Ile Lys Trp Ala Asp Asn Asn Cys Tyr Leu Ser  
[0543] 1 5 10  
[0544] <210>50  
[0545] <211>12  
[0546] <212>PRT  
[0547] <213>人工序列  
[0548] <220>  
[0549] <221>PEPTIDE  
[0550] <222>(1)..(12)  
[0551] <400>50  
[0552] Asp Leu Met Ala Ala Tyr Val Glu Asn Thr Ser Ile  
[0553] 1 5 10  
[0554] <210>51  
[0555] <211>10  
[0556] <212>PRT  
[0557] <213>人工序列  
[0558] <220>  
[0559] <221>PEPTIDE  
[0560] <222>(1)..(10)  
[0561] <400>51  
[0562] Asn Ala Cys Arg Ile Ile Met Arg Cys Trp  
[0563] 1 5 10  
[0564] <210>52  
[0565] <211>10  
[0566] <212>PRT

- [0567] <213> 人工序列  
[0568] <220>  
[0569] <221>PEPTIDE  
[0570] <222>(1).. (10)  
[0571] <400>52  
[0572] Asn Pro Leu Leu Tyr Asp Ala Asn Tyr Phe  
[0573] 1 5 10  
[0574] <210>53  
[0575] <211>12  
[0576] <212>PRT  
[0577] <213> 人工序列  
[0578] <220>  
[0579] <221>PEPTIDE  
[0580] <222>(1).. (12)  
[0581] <400>53  
[0582] Thr Pro Lys Leu Lys Glu Asp Tyr Gln Ile Gly Gly  
[0583] 1 5 10  
[0584] <210>54  
[0585] <211>10  
[0586] <212>PRT  
[0587] <213> 人工序列  
[0588] <220>  
[0589] <221>PEPTIDE  
[0590] <222>(1).. (10)  
[0591] <400>54  
[0592] Asn Phe Glu Leu Cys Asp Asn Pro Phe Phe  
[0593] 1 5 10  
[0594] <210>55  
[0595] <211>10  
[0596] <212>PRT  
[0597] <213> 人工序列  
[0598] <220>  
[0599] <221>PEPTIDE  
[0600] <222>(1).. (10)  
[0601] <400>55  
[0602] Val Val Pro Ser Gly Asp Val Val Arg Phe  
[0603] 1 5 10  
[0604] <210>56  
[0605] <211>10

- [0606] <212>PRT  
[0607] <213> 人工序列  
[0608] <220>  
[0609] <221>PEPTIDE  
[0610] <222>(1).. (10)  
[0611] <400>56  
[0612] Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp Asp Phe  
[0613] 1 5 10  
[0614] <210>57  
[0615] <211>10  
[0616] <212>PRT  
[0617] <213> 人工序列  
[0618] <220>  
[0619] <221>PEPTIDE  
[0620] <222>(1).. (10)  
[0621] <400>57  
[0622] Gln Gln Phe Gly Arg Asp Val Ser Asp Phe  
[0623] 1 5 10  
[0624] <210>58  
[0625] <211>10  
[0626] <212>PRT  
[0627] <213> 人工序列  
[0628] <220>  
[0629] <221>PEPTIDE  
[0630] <222>(1).. (10)  
[0631] <400>58  
[0632] Val Leu Gly Gln Ser Lys Arg Val Asp Phe  
[0633] 1 5 10  
[0634] <210>59  
[0635] <211>10  
[0636] <212>PRT  
[0637] <213> 人工序列  
[0638] <220>  
[0639] <221>PEPTIDE  
[0640] <222>(1).. (10)  
[0641] <400>59  
[0642] Val Tyr Asp Pro Leu Gln Pro Glu Leu Asp  
[0643] 1 5 10  
[0644] <210>60

- [0645] <211>10  
[0646] <212>PRT  
[0647] <213> 人工序列  
[0648] <220>  
[0649] <221>PEPTIDE  
[0650] <222>(1).. (10)  
[0651] <400>60  
[0652] Val Ala Lys Asn Leu Asn Glu Ser Leu Ile  
[0653] 1 5 10  
[0654] <210>61  
[0655] <211>10  
[0656] <212>PRT  
[0657] <213> 人工序列  
[0658] <220>  
[0659] <221>PEPTIDE  
[0660] <222>(1).. (10)  
[0661] <400>61  
[0662] Cys Cys Lys Phe Asp Glu Asp Asp Ser Glu  
[0663] 1 5 10  
[0664] <210>62  
[0665] <211>12  
[0666] <212>PRT  
[0667] <213> 人工序列  
[0668] <220>  
[0669] <221>PEPTIDE  
[0670] <222>(1).. (12)  
[0671] <400>62  
[0672] Met Ile Phe Asp Asn Ala Phe Asn Cys Thr Phe Glu  
[0673] 1 5 10  
[0674] <210>63  
[0675] <211>12  
[0676] <212>PRT  
[0677] <213> 人工序列  
[0678] <220>  
[0679] <221>PEPTIDE  
[0680] <222>(1).. (12)  
[0681] <400>63  
[0682] Phe Asn Gly Leu Thr Gly Thr Gly Val Leu Thr Pro  
[0683] 1 5 10



|        |   |   |    |
|--------|---|---|----|
| [0723] | 1                                       | 5 | 10 |
| [0724] | <210>68                                 |   |    |
| [0725] | <211>10                                 |   |    |
| [0726] | <212>PRT                                |   |    |
| [0727] | <213> 人工序列                              |   |    |
| [0728] | <220>                                   |   |    |
| [0729] | <221>PEPTIDE                            |   |    |
| [0730] | <222>(1).. (10)                         |   |    |
| [0731] | <400>68                                 |   |    |
| [0732] | Ile Lys Trp Asp Leu Leu Lys Tyr Asp Phe |   |    |
| [0733] | 1                                       | 5 | 10 |
| [0734] | <210>69                                 |   |    |
| [0735] | <211>10                                 |   |    |
| [0736] | <212>PRT                                |   |    |
| [0737] | <213> 人工序列                              |   |    |
| [0738] | <220>                                   |   |    |
| [0739] | <221>PEPTIDE                            |   |    |
| [0740] | <222>(1).. (10)                         |   |    |
| [0741] | <400>69                                 |   |    |
| [0742] | Val Ala Ala Leu Thr Asn Asn Val Ala Phe |   |    |
| [0743] | 1                                       | 5 | 10 |
| [0744] | <210>70                                 |   |    |
| [0745] | <211>10                                 |   |    |
| [0746] | <212>PRT                                |   |    |
| [0747] | <213> 人工序列                              |   |    |
| [0748] | <220>                                   |   |    |
| [0749] | <221>PEPTIDE                            |   |    |
| [0750] | <222>(1).. (10)                         |   |    |
| [0751] | <400>70                                 |   |    |
| [0752] | Ala Phe Gln Thr Val Lys Pro Gly Asn Phe |   |    |
| [0753] | 1                                       | 5 | 10 |
| [0754] | <210>71                                 |   |    |
| [0755] | <211>10                                 |   |    |
| [0756] | <212>PRT                                |   |    |
| [0757] | <213> 人工序列                              |   |    |
| [0758] | <220>                                   |   |    |
| [0759] | <221>PEPTIDE                            |   |    |
| [0760] | <222>(1).. (10)                         |   |    |
| [0761] | <400>71                                 |   |    |

[0762] Val Lys Pro Gly Asn Phe Asn Lys Asp Phe  
[0763] 1 5 10  
[0764] <210>72  
[0765] <211>10  
[0766] <212>PRT  
[0767] <213> 人工序列  
[0768] <220>  
[0769] <221>PEPTIDE  
[0770] <222>(1).. (10)  
[0771] <400>72  
[0772] Gly Ser Ser Val Glu Leu Lys His Phe Phe  
[0773] 1 5 10  
[0774] <210>73  
[0775] <211>10  
[0776] <212>PRT  
[0777] <213> 人工序列  
[0778] <220>  
[0779] <221>PEPTIDE  
[0780] <222>(1).. (10)  
[0781] <400>73  
[0782] Glu Phe Tyr Ala Tyr Leu Arg Lys His Phe  
[0783] 1 5 10  
[0784] <210>74  
[0785] <211>10  
[0786] <212>PRT  
[0787] <213> 人工序列  
[0788] <220>  
[0789] <221>PEPTIDE  
[0790] <222>(1).. (10)  
[0791] <400>74  
[0792] Pro Ser Arg Ile Leu Gly Ala Gly Cys Phe  
[0793] 1 5 10  
[0794] <210>75  
[0795] <211>10  
[0796] <212>PRT  
[0797] <213> 人工序列  
[0798] <220>  
[0799] <221>PEPTIDE  
[0800] <222>(1).. (10)

- [0801] <400>75  
[0802] Thr Tyr Lys Leu Asn Val Gly Asp Tyr Phe  
[0803] 1 5 10  
[0804] <210>76  
[0805] <211>10  
[0806] <212>PRT  
[0807] <213> 人工序列  
[0808] <220>  
[0809] <221>PEPTIDE  
[0810] <222>(1).. (10)  
[0811] <400>76  
[0812] Gly Pro Pro Gly Thr Gly Lys Ser His Phe  
[0813] 1 5 10  
[0814] <210>77  
[0815] <211>10  
[0816] <212>PRT  
[0817] <213> 人工序列  
[0818] <220>  
[0819] <221>PEPTIDE  
[0820] <222>(1).. (10)  
[0821] <400>77  
[0822] Ile Pro Ala Arg Ala Arg Val Glu Cys Phe  
[0823] 1 5 10  
[0824] <210>78  
[0825] <211>10  
[0826] <212>PRT  
[0827] <213> 人工序列  
[0828] <220>  
[0829] <221>PEPTIDE  
[0830] <222>(1).. (10)  
[0831] <400>78  
[0832] Arg Pro Gln Ile Gly Val Val Arg Glu Phe  
[0833] 1 5 10  
[0834] <210>79  
[0835] <211>10  
[0836] <212>PRT  
[0837] <213> 人工序列  
[0838] <220>  
[0839] <221>PEPTIDE

- [0840] <222>(1).. (10)  
[0841] <400>79  
[0842] Ala Val His Glu Cys Phe Val Lys Arg Phe  
[0843] 1 5 10  
[0844] <210>80  
[0845] <211>10  
[0846] <212>PRT  
[0847] <213> 人工序列  
[0848] <220>  
[0849] <221>PEPTIDE  
[0850] <222>(1).. (10)  
[0851] <400>80  
[0852] Val Lys Arg Val Asp Trp Ser Val Glu Tyr  
[0853] 1 5 10  
[0854] <210>81  
[0855] <211>10  
[0856] <212>PRT  
[0857] <213> 人工序列  
[0858] <220>  
[0859] <221>PEPTIDE  
[0860] <222>(1).. (10)  
[0861] <400>81  
[0862] Val Asn Val Lys Gly His Phe Asp Gly His  
[0863] 1 5 10  
[0864] <210>82  
[0865] <211>16  
[0866] <212>PRT  
[0867] <213> 人工序列  
[0868] <220>  
[0869] <221>PEPTIDE  
[0870] <222>(1).. (16)  
[0871] <400>82  
[0872] Tyr Phe Lys Lys Val Asp Gly Ile Ile Gln Gln Leu Pro Glu Thr Tyr  
[0873] 1 5 10 15  
[0874] <210>83  
[0875] <211>10  
[0876] <212>PRT  
[0877] <213> 人工序列  
[0878] <220>

[0879] <221>PEPTIDE  
[0880] <222>(1)..(10)  
[0881] <400>83  
[0882] Arg Asp Leu Glu Asp Lys Phe Pro Arg Ser  
[0883] 1 5 10  
[0884] <210>84  
[0885] <211>10  
[0886] <212>PRT  
[0887] <213>人工序列  
[0888] <220>  
[0889] <221>PEPTIDE  
[0890] <222>(1)..(10)  
[0891] <400>84  
[0892] Gln Met Glu Thr Asp Phe Leu Glu Leu Ala  
[0893] 1 5 10  
[0894] <210>85  
[0895] <211>10  
[0896] <212>PRT  
[0897] <213>人工序列  
[0898] <220>  
[0899] <221>PEPTIDE  
[0900] <222>(1)..(10)  
[0901] <400>85  
[0902] Lys Leu Glu Asp Phe Ile Pro Met Asp Ser  
[0903] 1 5 10  
[0904] <210>86  
[0905] <211>12  
[0906] <212>PRT  
[0907] <213>人工序列  
[0908] <220>  
[0909] <221>PEPTIDE  
[0910] <222>(1)..(12)  
[0911] <400>86  
[0912] Ile Gln Gln Leu Pro Glu Thr Tyr Phe Thr Gln Ser  
[0913] 1 5 10  
[0914] <210>87  
[0915] <211>12  
[0916] <212>PRT  
[0917] <213>人工序列

- [0918] <220>  
[0919] <221>PEPTIDE  
[0920] <222>(1)..(12)  
[0921] <400>87  
[0922] Tyr Ser Asp Val Glu Thr Pro His Leu Met Gly Trp  
[0923] 1 5 10  
[0924] <210>88  
[0925] <211>14  
[0926] <212>PRT  
[0927] <213>人工序列  
[0928] <220>  
[0929] <221>PEPTIDE  
[0930] <222>(1)..(14)  
[0931] <400>88  
[0932] Ser Arg Leu Ser Phe Lys Glu Leu Leu Val Tyr Ala Ala Asp  
[0933] 1 5 10  
[0934] <210>89  
[0935] <211>12  
[0936] <212>PRT  
[0937] <213>人工序列  
[0938] <220>  
[0939] <221>PEPTIDE  
[0940] <222>(1)..(12)  
[0941] <400>89  
[0942] Leu His Cys Ala Asn Phe Asn Val Leu Phe Ser Thr  
[0943] 1 5 10  
[0944] <210>90  
[0945] <211>12  
[0946] <212>PRT  
[0947] <213>人工序列  
[0948] <220>  
[0949] <221>PEPTIDE  
[0950] <222>(1)..(12)  
[0951] <400>90  
[0952] Ser Thr Leu Glu Gln Tyr Val Phe Cys Thr Val Asn  
[0953] 1 5 10  
[0954] <210>91  
[0955] <211>12  
[0956] <212>PRT

- [0957] <213> 人工序列  
[0958] <220>  
[0959] <221>PEPTIDE  
[0960] <222>(1).. (12)  
[0961] <400>91  
[0962] Glu Thr Leu Lys Ala Thr Glu Glu Thr Phe Lys Leu  
[0963] 1 5 10  
[0964] <210>92  
[0965] <211>12  
[0966] <212>PRT  
[0967] <213> 人工序列  
[0968] <220>  
[0969] <221>PEPTIDE  
[0970] <222>(1).. (12)  
[0971] <400>92  
[0972] Arg Arg Cys Pro Ala Glu Ile Val Asp Thr Val Ser  
[0973] 1 5 10  
[0974] <210>93  
[0975] <211>12  
[0976] <212>PRT  
[0977] <213> 人工序列  
[0978] <220>  
[0979] <221>PEPTIDE  
[0980] <222>(1).. (12)  
[0981] <400>93  
[0982] Asn Cys Cys Asp Asp Asp Tyr Phe Asn Lys Lys Asp  
[0983] 1 5 10  
[0984] <210>94  
[0985] <211>12  
[0986] <212>PRT  
[0987] <213> 人工序列  
[0988] <220>  
[0989] <221>PEPTIDE  
[0990] <222>(1).. (12)  
[0991] <400>94  
[0992] Ala Ser Lys Ile Leu Gly Leu Pro Thr Gln Thr Val  
[0993] 1 5 10  
[0994] <210>95  
[0995] <211>16

- [0996] <212>PRT  
 [0997] <213> 人工序列  
 [0998] <220>  
 [0999] <221>PEPTIDE  
 [1000] <222>(1).. (16)  
 [1001] <400>95  
 [1002] Cys Asp Trp Thr Asn Ala Gly Asp Tyr Ile Leu Ala Asn Thr Cys Thr  
 [1003] 1 5 10 15  
 [1004] <210>96  
 [1005] <211>14  
 [1006] <212>PRT  
 [1007] <213> 人工序列  
 [1008] <220>  
 [1009] <221>PEPTIDE  
 [1010] <222>(1).. (14)  
 [1011] <400>96  
 [1012] Ala Pro Ala His Val Ser Thr Ile Gly Val Cys Thr Met Thr  
 [1013] 1 5 10  
 [1014] <210>97  
 [1015] <211>12  
 [1016] <212>PRT  
 [1017] <213> 人工序列  
 [1018] <220>  
 [1019] <221>PEPTIDE  
 [1020] <222>(1).. (12)  
 [1021] <400>97  
 [1022] Arg Val Asp Trp Ser Val Glu Tyr Pro Ile Ile Gly  
 [1023] 1 5 10  
 [1024] <210>98  
 [1025] <211>12  
 [1026] <212>PRT  
 [1027] <213> 人工序列  
 [1028] <220>  
 [1029] <221>PEPTIDE  
 [1030] <222>(1).. (12)  
 [1031] <400>98  
 [1032] Leu Glu Asp Phe Lys Pro Arg Ser Gln Met Glu Thr  
 [1033] 1 5 10  
 [1034] <210>99

- [1035] <211>12  
[1036] <212>PRT  
[1037] <213> 人工序列  
[1038] <220>  
[1039] <221>PEPTIDE  
[1040] <222>(1).. (12)  
[1041] <400>99  
[1042] Tyr Asp Phe Ala Val Ser Lys Gly Phe Phe Lys Glu  
[1043] 1 5 10  
[1044] <210>100  
[1045] <211>12  
[1046] <212>PRT  
[1047] <213> 人工序列  
[1048] <220>  
[1049] <221>PEPTIDE  
[1050] <222>(1).. (12)  
[1051] <400>100  
[1052] Leu Ile Gly Ala Asn Tyr Leu Gly Lys Pro Lys Glu  
[1053] 1 5 10  
[1054] <210>101  
[1055] <211>12  
[1056] <212>PRT  
[1057] <213> 人工序列  
[1058] <220>  
[1059] <221>PEPTIDE  
[1060] <222>(1).. (12)  
[1061] <400>101  
[1062] Ser Arg Ile Gly Met Glu Val Thr Pro Ser Gly Thr  
[1063] 1 5 10  
[1064] <210>102  
[1065] <211>12  
[1066] <212>PRT  
[1067] <213> 人工序列  
[1068] <220>  
[1069] <221>PEPTIDE  
[1070] <222>(1).. (12)  
[1071] <400>102  
[1072] Val Arg Gly Gly Asp Gly Lys Met Lys Glu Leu Ser  
[1073] 1 5 10



|        |   |   |       |
|--------|---|---|-------|
| [1113] | 1   | 5 | 10    |
| [1114] | <210>107  |   |       |
| [1115] | <211>18   |   |       |
| [1116] | <212>PRT  |   |       |
| [1117] | <213> 人工序列  |   |       |
| [1118] | <220>   |   |       |
| [1119] | <221>PEPTIDE  |   |       |
| [1120] | <222>(1).. (18)   |   |       |
| [1121] | <400>107  |   |       |
| [1122] | Gln Lys Lys Gln Pro Thr Val Thr Leu Leu Pro Ala Ala Asp Met Asp |   |       |
| [1123] | 1   | 5 | 10 15 |
| [1124] | Asp Phe   |   |       |
| [1125] | <210>108  |   |       |
| [1126] | <211>10   |   |       |
| [1127] | <212>PRT  |   |       |
| [1128] | <213> 人工序列  |   |       |
| [1129] | <220>   |   |       |
| [1130] | <221>PEPTIDE  |   |       |
| [1131] | <222>(1).. (10)   |   |       |
| [1132] | <400>108  |   |       |
| [1133] | Thr Val Tyr Val Tyr Ser Arg Val Lys Asn                         |   |       |
| [1134] | 1   | 5 | 10    |
| [1135] | <210>109  |   |       |
| [1136] | <211>10   |   |       |
| [1137] | <212>PRT  |   |       |
| [1138] | <213> 人工序列  |   |       |
| [1139] | <220>   |   |       |
| [1140] | <221>PEPTIDE  |   |       |
| [1141] | <222>(1).. (10)   |   |       |
| [1142] | <400>109  |   |       |
| [1143] | Leu Val Ile Gly Phe Leu Phe Leu Ala Trp                         |   |       |
| [1144] | 1   | 5 | 10    |
| [1145] | <210>110  |   |       |
| [1146] | <211>12   |   |       |
| [1147] | <212>PRT  |   |       |
| [1148] | <213> 人工序列  |   |       |
| [1149] | <220>   |   |       |
| [1150] | <221>PEPTIDE  |   |       |
| [1151] | <222>(1).. (12)   |   |       |

- [1152] <400>110  
[1153] Phe Arg Leu Phe Ala Arg Thr Arg Ser Met Trp Ser  
[1154] 1 5 10  
[1155] <210>111  
[1156] <211>12  
[1157] <212>PRT  
[1158] <213> 人工序列  
[1159] <220>  
[1160] <221>PEPTIDE  
[1161] <222>(1).. (12)  
[1162] <400>111  
[1163] Ala Ser Phe Arg Leu Phe Ala Arg Thr Arg Ser Met  
[1164] 1 5 10  
[1165] <210>112  
[1166] <211>14  
[1167] <212>PRT  
[1168] <213> 人工序列  
[1169] <220>  
[1170] <221>PEPTIDE  
[1171] <222>(1).. (14)  
[1172] <400>112  
[1173] Asn Trp Val Thr Gly Gly Ile Ala Ile Ala Met Ala Cys Ile  
[1174] 1 5 10  
[1175] <210>113  
[1176] <211>12  
[1177] <212>PRT  
[1178] <213> 人工序列  
[1179] <220>  
[1180] <221>PEPTIDE  
[1181] <222>(1).. (12)  
[1182] <400>113  
[1183] Lys Glu Ile Thr Val Ala Thr Ser Arg Thr Leu Ser  
[1184] 1 5 10  
[1185] <210>114  
[1186] <211>12  
[1187] <212>PRT  
[1188] <213> 人工序列  
[1189] <220>  
[1190] <221>PEPTIDE

|        |   |      |
|--------|---|------|
| [1191] | <222>(1)..(12)                                  |      |
| [1192] | <400>114  |      |
| [1193] | Thr Arg Pro Leu Met Glu Ser Glu Leu Val Ile Gly |      |
| [1194] | 1   | 5 10 |

### 具体实施方式

[1195] 实例 1 :SARS 多肽阵列芯片构建和生物探针检测

[1196] 1.1 构建 SARS 多肽阵列芯片

[1197] SARS 全基因组编码的 15ORFs 蛋白质序列,通过软件系统设计 (DIGEN, JeriniBiotools GmbH, Beilin, Germany) 和自动化设备 (AutoSpot, Intavis Bioanalytical Instruments, Lagenfeld, Germany),按序列漂移原则直接在纤维素膜上原位合成多肽氨基酸序列,并将这些重叠蛋白多肽片段以 24×18 的密度排列在芯片上,即重叠多肽阵列 (Overlapping Peptide Array) 技术。带一级氨基的 PEG 改性纤维素膜也购自德国 Intavis 公司。每次氨基酸点样后,至少与经 HOBT 和 DIPC 化学活化的 0.5M 氨基保护剂 (fmoc) 反应 15 分钟。在 20% 氢化吡啶的二甲基甲酰胺 (DMF) 溶液去保护基团后,依次用 DMF、甲醇清洗,风干,再开始下一次的偶合反应。经过 12 次原位反应后,用含有 5mL 三氟乙酸 (TFA)、5mL 二氯甲烷 (DCM)、300 μL 三异丙基硅烷和 200 μL 水的溶液去除侧链保护基团。然后,多肽阵列芯片用二氯甲烷和甲醇清洗。风干后,多肽阵列膜于 -20℃ 储存在密封袋中待用。

[1198] 1.2 SARS 多肽阵列芯片生物探针检测

[1199] 上述多肽阵列芯片经以下程序重新活化,即用甲醇、50% 甲醇再用 50mM Tris 缓冲液 /0.2% 吐温 20 溶液 (TBS-T) 洗三遍。再用 5% 低脂牛奶的 TBS-T 阻断缓冲液在 4℃ 放置过夜。在 TBS-T 溶液清洗三次后,多肽阵列芯片与 SARS 感染病人和正常人血清在室温下共培养 4 小时。清洗后的多肽阵列芯片用 1 : 5000 稀释的辣根过氧化物酶标记羊抗人 IgA, IgG 和 IgM 抗体 (0.2 μg) 处理。用 TBS-T 溶液清洗后,多肽阵列芯片用增强型化学发光显色试剂盒 (Amersham Pharmacia) 显色,用 X 光放射自显影胶片 (Kodak BioMax Light) 曝光,定影和显影。图片扫描后储存供后续阵列分析软件分析。多肽阵列芯片置于 8% 尿素 /1% SDS 溶液过夜,然后置于 50% 乙醇 /10% 乙酸溶液 60 分钟后再生。再生芯片以 TBS-T 溶液清洗三次,以蒸馏水清洗两次后,多肽阵列芯片于 -20℃ 储存在密封袋中待用。

[1200] 该多肽阵列芯片包含了 SARS 全基因组编码的 15ORFs 蛋白质序列 (图 3),并且用所述的多肽阵列芯片获得了特异性的结果 (图 4)。SARS 多肽阵列中有 4942 个多肽链,这些多肽链包含了全部的 SARS 病毒蛋白表达 (表 1)。使用上述重叠多肽阵列 (Overlapping Peptide Array) 技术,这些多肽序列分别在四张多肽阵列芯片实现。

[1201] 实例 2 :多肽阵列芯片 (膜) 质量检测

[1202] 多个备份的 M 蛋白序列阵列分别在一套膜上合成制备。这些复制膜用于质量控制监测并评价结果的重现性和可靠性。SARS 病人急性期和恢复期与对照组的多肽阵列检测结果用于验证多肽阵列芯片的质量。随机选择了 9 个多肽序列位点,并测定其荧光强度。结果表明 3 个复制的 M 蛋白序列阵列 (膜) 的特征和荧光强度非常相似,多个备份的 M 蛋白序列阵列的相对荧光强度的平均标准偏差 (SD) 也非常接近。在本研究中,所有的多肽阵列

芯片（膜）同法验证，都显示一致的结果。

[1203] 实例 3：应用多肽阵列芯片分析 SARS 病人血清和正常人血清

[1204] 3.1 病人血清和正常人血清采集

[1205] 10 个感染 SARS 的病人血清和 10 个正常人对照血清用于 SARS 多肽阵列芯片生物探针检测。分别采集血清（见表 3 血清采集信息）。诊断是根据病人接触史，并进行世界卫生组织推荐的 PCR 分析及抗体测试确认。急性期的血清采集时间点是临床发病后 5 至 13 天（平均 6.8 天）。恢复期的血清采集时间点是临床发病后 17 至 31 天（平均 24.7 天）。病人 5 在临床发病后约 1 个月去世。

[1206] 表 3 SARS 病人急性期和恢复期血清采集信息

[1207]

| 病例序号 | 急性期（临床发病后天数） | 恢复期（临床发病后天数） |
|------|--------------|--------------|
| 1    | 5            | 31           |
| 2    | 8            | 30           |
| 3    | 7            | 22           |
| 4    | 0            | 24           |
| 5    | 6            | 26           |
| 6    | 9            | 29           |
| 7    | 5            | 17           |
| 8    | 13           | 27           |
| 9    | 6            | 18           |
| 10   | 9            | 23           |

[1208] 3.2 多肽阵列芯片生物探针检测分析

[1209] 点阵分析基于膜芯片图像进行。从与血清反应的多肽阵列芯片中选择点阵的标准包括：1) 明显的有很强荧光的位点（例如与背景和相邻低荧光的位点比较）；2) 至少有连续两个位点的区域。但是，为了增加其专属特征性，SARS 病人血清反应的所有可见位点都记录下来。位点的荧光强度采用 KODAK 1D3.5 版本软件分析并评分。位点的净强度是通过去除背景后得到。平均净强度用于位点评分并比较结果。

[1210] 3.3 SARS 冠状病毒特征性多肽序列鉴定

[1211] 急性期专属特征性序列

[1212] 急性期 SARS 病人血清与多肽阵列芯片反应后，鉴别出共有 61 个区域具有两到三个多肽位点重叠。其中根据总体质量（如位点数和荧光强度）优选出共有 17 个区域（表 4）。

[1213] 检测的病人中，显示特有的多肽识别概率（阳性结果的百分率）介于 20% 至 80%（见表 4 概率栏）。但是，病人 9 未发现任何强反应的重叠位点。70% 的检测病人中，4728, 4729 区域对应 SARS 核衣壳蛋白（N 蛋白）的 VRGGDGKMKELS 序列被 IgM 识别且从信号强度（荧光强度）来讲是质量最高的（见表 4 质量栏）。2588, 2589 区域对应 SARS 刺突糖蛋白（S 蛋白）的 SQNPLAELKCSV 序列被 IgA 识别并且是质量次之。虽然该序列的阳性概率仅有 20%，但两个阳性区域反应强度非常高。其他的序列有较强的信号并分别对应 SARS 膜蛋白（M 蛋白）、核衣壳蛋白（N 蛋白）、ORF1a 及 ORF1b 编码蛋白。在前 8 个序列，以质量排序，5 个序列被 IgM 识别。被 IgG 主要识别的序列，发现反应强度低一些。

[1214] 表 4 急性期专属特征性序列

[1215]

| 质量排序 | 免疫球蛋白 | 基因组区域             | 多肽序列           | 结构蛋白  | 概率  |
|------|-------|-------------------|----------------|-------|-----|
| 1    | IgM   | *4728, 4729       | VRGGDGKMKELS   | N     | 70% |
| 2    | IgA   | *2588, 2589       | SQNPLAELKCSV   | S     | 20% |
| 3    | IgM   | 4855, 4856        | DNVILLNKHIDA   | N     | 30% |
| 4    | IgG   | 4383, 4384        | IQQLPETYFTQS   | ORF1b | 20% |
| 5    | IgG   | 4993, 4994        | ASFRLFARTRSM   | M     | 40% |
| 6    | IgM   | 3563, 3564        | YSDVETPHLMGW   | ORF1b | 40% |
| 7    | IgM   | 3442, 3443, 3444  | SRLSFKELLVYAAD | ORF1b | 80% |
| 8    | IgM   | 5593, 5594, 5595  | NWVTGGIAIAMACI | M     | 50% |
| 9    | IgA   | *1048, 1049, 1050 | GLKTIATHGIAAIN | ORF1a | 50% |
| 10   | IgG   | 3426, 3427        | KIFVDGVPFVVS   | ORF1b | 50% |
| 11   | IgG   | 5639, 5640        | KEITVATSRTLS   | M     | 40% |
| 12   | IgG   | 1230, 1231, 1232  | NPTDQSSYIVDSVA | ORF1a | 40% |
| 13   | IgG   | 173, 174          | GTENLVIEGPTT   | ORF1a | 30% |
| 14   | IgG   | 2211, 2212        | MRFFTLRSITAQ   | ORF3  | 40% |
| 15   | IgG   | 571, 572, 573     | QVCVQTVRTQVYIA | ORF1a | 60% |
| 16   | IgG   | 3875, 3876        | YYPSARIVYTAC   | ORF1b | 40% |
| 17   | IgG   | 1612, 1613        | ADVLYQPPQTSI   | ORF1a | 20% |

[1216] 备注 \* 表示该序列在恢复期病人血清也被鉴别出。

[1217] 恢复期特征性序列和区域

[1218] 采用恢复期 SARS 病人血清与多肽阵列芯片反应后, 鉴别出 29 个高质量的序列并按总体质量排序 (表 5)。阳性反应概率介于 30% 至 60% 之间。在前 6 个高质量的序列中, 5 个序列被 IgA 识别。这些序列分别对应 SARS 刺突糖蛋白 (S 蛋白) 和 ORF1a 编码蛋白。排序第 4 的序列 (2598, 2599, 2600 : IYQTSNFRVPSGD) 被 IgG 识别, 也对应 SARS 刺突糖蛋白 (S 蛋白)。由于我们发现一些特征性的序列在急性期也被鉴别, 大部分恢复期鉴别出的序列分别对应 SARS 刺突糖蛋白 (S 蛋白)、ORF1a 及 ORF1b 编码蛋白、膜蛋白 (M 蛋白)、核衣壳蛋白 (N 蛋白)。

[1219] 表 5 恢复期专属特征性序列

[1220]

| 质量排序 | 免疫球蛋白 | 基因组区域                  | 多肽序列             | 结构蛋白  | 概率  |
|------|-------|------------------------|------------------|-------|-----|
| 1    | IgA   | *2588, 2589            | SQNPLAELKCSV     | S     | 30% |
| 2    | IgA   | 1919, 1920             | SKMSDVKCTSVV     | ORF1a | 30% |
| 3    | IgA   | *1048, 1049, 1050      | GLKTIATHGIAAIN   | ORF1a | 40% |
| 4    | IgG   | 2598, 2599, 2600       | IYQTSNFRVPSGD    | S     | 30% |
| 5    | IgA   | 363, 364               | EQLQLMPLKAP      | ORF1a | 30% |
| 6    | IgA   | 1064, 1065             | AITTSNCAKRLA     | ORF1a | 40% |
| 7    | IgM   | 3414, 3415             | LHCANFNVLFPST    | ORF1b | 40% |
| 8    | IgA   | 2713, 2714             | FNGLTGTGVLTP     | S     | 30% |
| 9    | IgM   | *4728, 4729            | VRGGDGKMKELS     | N     | 40% |
| 10   | IgG   | 3085, 3086, 3087       | MFHLVDFQVTIA     | ORF8  | 50% |
| 11   | IgG   | 3901, 3902             | STLEQYVFCVTN     | ORF1b | 50% |
| 12   | IgG   | 3784, 3785             | ETLKATEETFKL     | ORF1b | 40% |
| 13   | IgG   | 3947, 3948             | RRCPAEIVDTVS     | ORF1b | 50% |
| 14   | IgG   | 5009, 5010             | TRPLMESELVIG     | M     | 50% |
| 15   | IgM   | 3335, 3336             | NCCDDDYFNKKD     | ORF1b | 30% |
| 16   | IgM   | 3987, 3988             | ASKILGLPTQTV     | ORF1b | 40% |
| 17   | IgM   | 3782, 3783, 3784, 3785 | CDWTNAGDYILANTCT | ORF1b | 20% |
| 18   | IgM   | 772, 773               | KTIKVFTTVDNT     | ORF1a | 50% |
| 19   | IgM   | 1795, 1796             | LPFTLGIMAA       | ORF1a | 30% |

|    |     |                  |                |       |     |
|----|-----|------------------|----------------|-------|-----|
| 20 | IgM | 4336, 4337, 4338 | APAHVSTIGVCTMT | ORF1b | 60% |
| 21 | IgG | 1075, 1076       | VFTLLFQLCTFT   | ORF1a | 10% |
| 22 | IgG | 4171, 4172       | RVDWSVEYPIIG   | ORF1b | 40% |
| 23 | IgA | 4390, 4391       | LEDFKPRSQMET   | ORF1b | 40% |
| 24 | IgA | 822, 823         | SIKWADNNCYLS   | ORF1a | 30% |
| 25 | IgM | 2524, 2525, 2526 | MIFDNAFNCTFE   | S     | 60% |
| 26 | IgA | 1036, 1037       | DLMAAYVENTSI   | ORF1a | 40% |
| 27 | IgA | 3470, 3471       | YDFAVSKGFFKE   | ORF1b | 40% |
| 28 | IgA | 4566, 4567       | LIGANYLGKPKKE  | N     | 50% |
| 29 | IgM | 5872, 5873       | SRIGMEVTPSGT   | N     | 40% |

[1221] 备注\*表示该序列在急性期病人血清也被鉴别出。

[1222] 恢复期专属特征性序列

[1223] 发现 2 个序列是恢复期专属特征性序列(表 6, 图 5)。虽然两个序列都对应 SARS 的 ORF1a 编码蛋白, 但一个序列被 IgA 识别, 而另一个序列被 IgG 识别。相应的阳性反应概率分别为 30% 和 10%。

[1224] 表 6 SARS 病人恢复期专属特征性序列

[1225]

| 免疫球蛋白 | 基因组区域      | 多肽序列           | 结构蛋白  | 概率  |
|-------|------------|----------------|-------|-----|
| IgA   | 1919, 1920 | SKMS DVKCT SVV | ORF1a | 30% |
| IgG   | 1075, 1076 | VFTLLFQLCTFT   | ORF1a | 10% |

[1226] 急性期和恢复期共有的专属特征性序列

[1227] 四个共有的专属特征性序列在 SARS 急性期和恢复期病人被鉴别出(表 7, 图 6)。两个序列对应 SARS 刺突糖蛋白(S 蛋白), 一个序列对应 SARS 核衣壳蛋白(N 蛋白), 一个序列对应 SARS 的 ORF1a 编码蛋白。在急性期和恢复期, 其阳性反应概率明显降低, 但其他三个序列在急性期和恢复期的阳性反应概率未见惊人的差异。

[1228] 表 7 急性期和恢复期共有的专属特征性序列

[1229]

| 免疫球蛋白 | 基因组区域      | 多肽序列           | 发病期 | 结构蛋白  | 概率  |
|-------|------------|----------------|-----|-------|-----|
| IgM   | 4728, 4729 | VRGGDGKMKELS   | 急性期 | N     | 70% |
|       |            |                | 恢复期 |       | 40% |
| IgA   | 2588, 2589 | SQNPLAELKCSV   | 急性期 | S     | 20% |
|       |            |                | 恢复期 |       | 30% |
| IgA   | 1049, 1050 | GLKTIATHGIAAIN | 急性期 | ORF1a | 20% |
|       |            |                | 恢复期 |       | 10% |
| IgG   | 2598, 2599 | IYQTSNFRVVPSGD | 急性期 | S     | 40% |
|       |            |                | 恢复期 |       | 30% |

[1230] SARS 冠状病毒特征性序列适用于诊断试剂盒

[1231] 在急性期鉴别出的 17 个专属特征性序列(参见表 4), 第一序号 4728, 4729 区域对应 SARS 核衣壳蛋白(N 蛋白)的 VRGGDGKMKELS 序列被 IgM 识别且质量最高(该序列的 IgM 异型与早期生成的抗体相一致)。在恢复期, 40% 的病人对该区域多肽序列显示较强的阳性反应概率, 表明该多肽片段是非常特征性的 SARS 指征。此外, 70% 的急性期病人血清对该区域多肽序列显示较强的阳性反应概率。因此, 使得该多肽片段区域单独或和其他序列成为关键部分用于构建疾病诊断试剂盒。

SARS 病毒多肽链

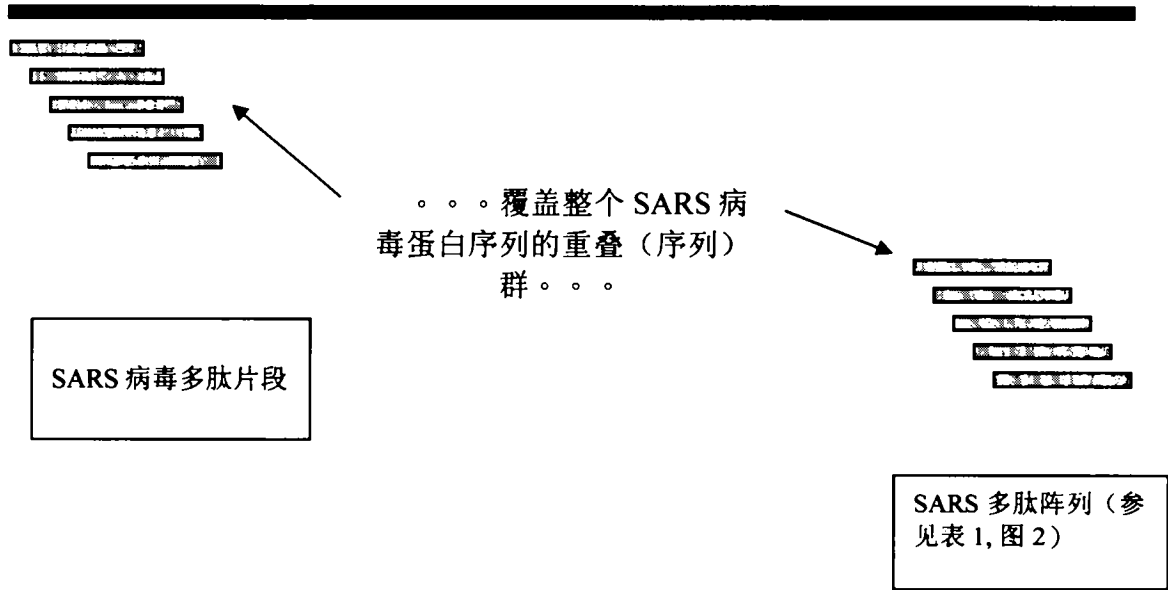


图 1

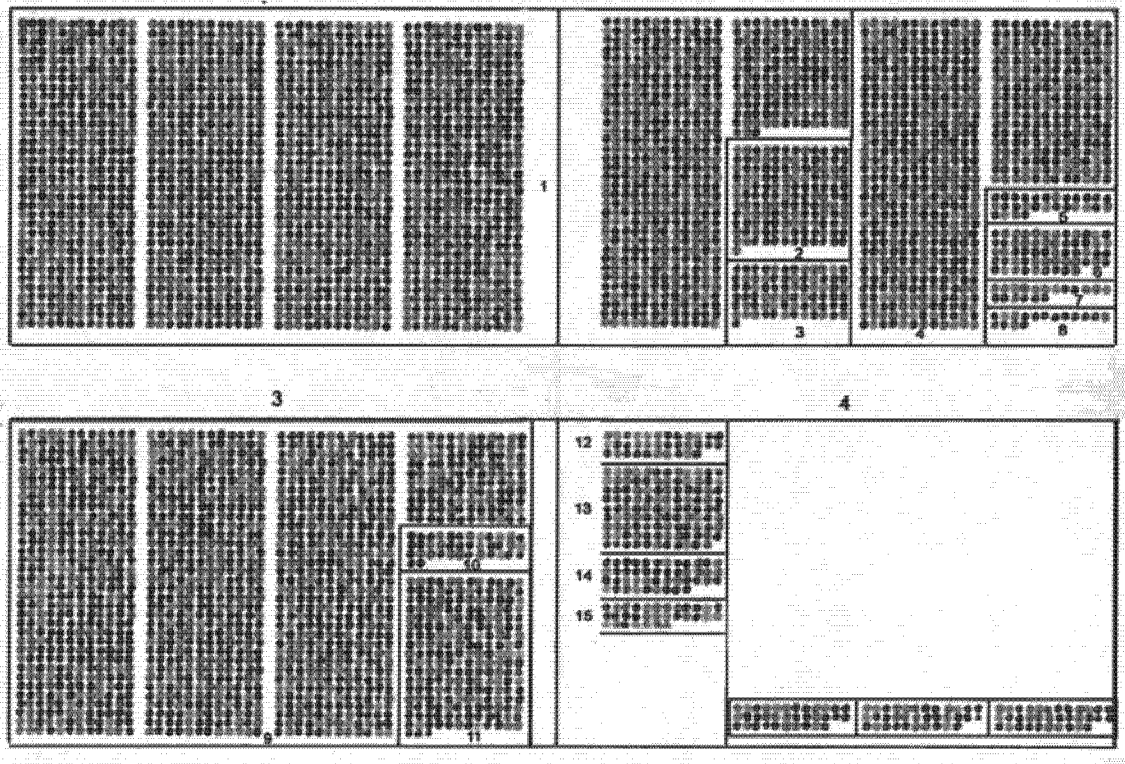


图 2

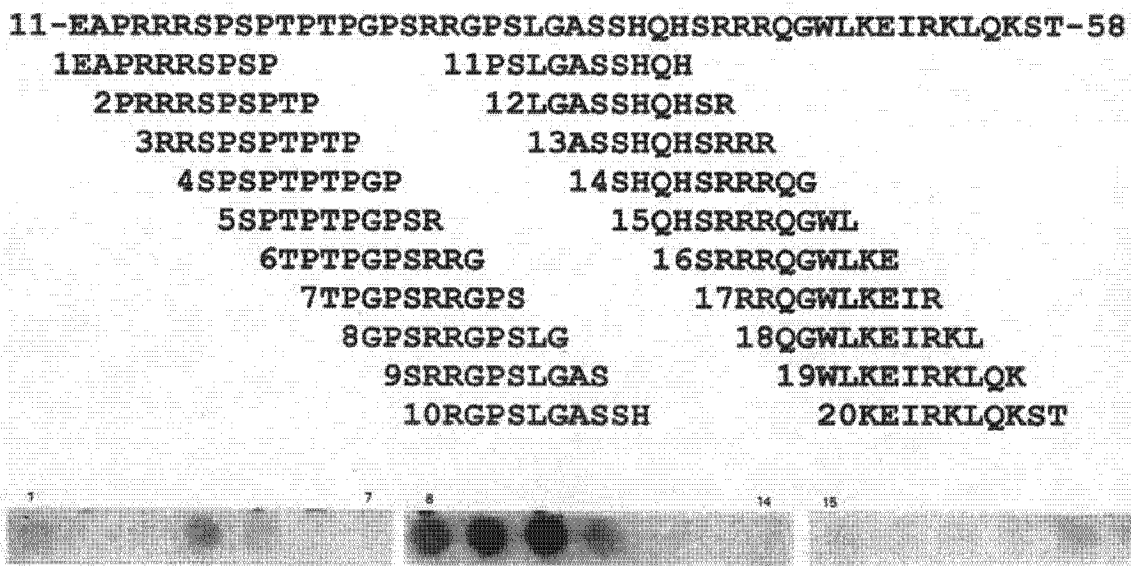


图 3

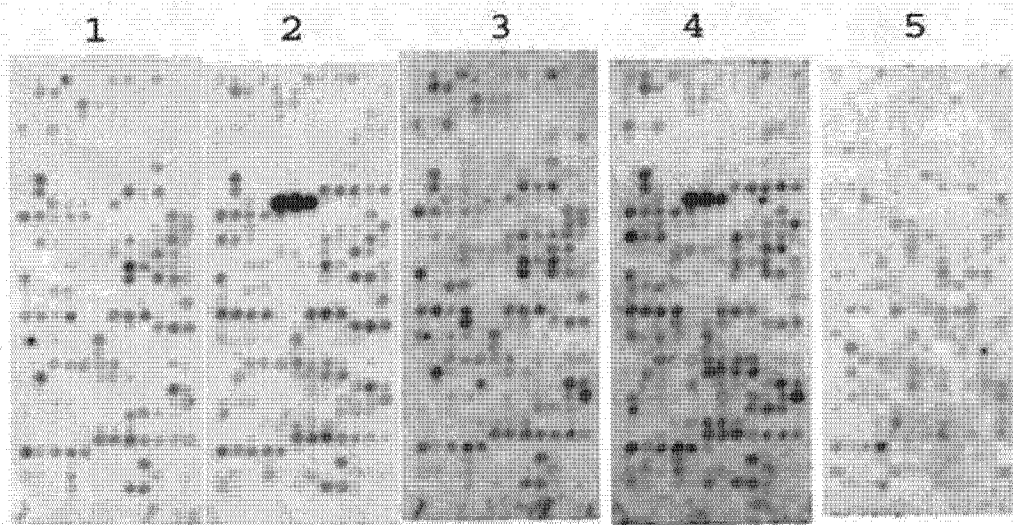


图 4

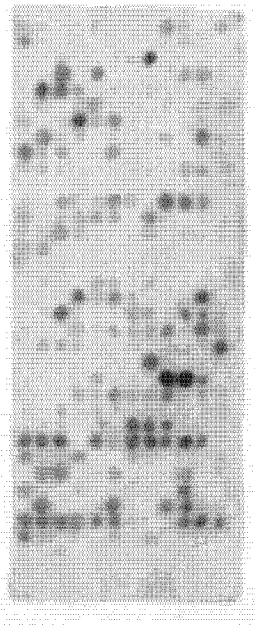


图 5

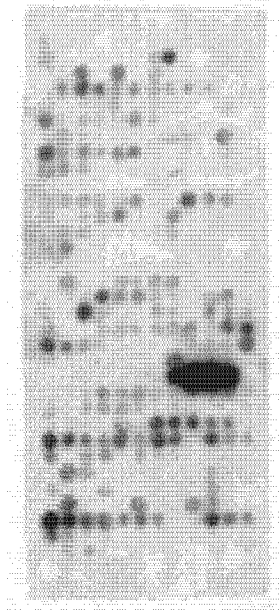


图 6

|                |   |         |            |
|----------------|---|---------|------------|
| 专利名称(译)        | 新型特异性多肽及其在制备诊断和防治冠状病毒引起的严重急性呼吸综合征药物中的应用   |         |            |
| 公开(公告)号        | <a href="#">CN101575361B</a>  | 公开(公告)日 | 2013-07-17 |
| 申请号            | CN200910047892.X  | 申请日     | 2009-03-20 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 北京健诺威生物科技有限公司   |         |            |
| 申请(专利权)人(译)    | 北京健诺威生物科技有限公司   |         |            |
| 当前申请(专利权)人(译)  | 赵树民<br>于利   |         |            |
| [标]发明人         | 赵树民<br>威廉坎贝尔<br>贾伟国<br>黄冬   |         |            |
| 发明人            | 赵树民<br>威廉·坎贝尔<br>贾伟国<br>黄冬  |         |            |
| IPC分类号         | C07K7/06 C07K7/08 A61K38/08 A61K38/10 A61K39/215 A61P31/14 A61P11/00 G01N33/53 C12R1/93 |         |            |
| 代理人(译)         | 王敏杰   |         |            |
| 审查员(译)         | 唐慧  |         |            |
| 其他公开文献         | CN101575361A  |         |            |
| 外部链接           | <a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>  |         |            |

#### 摘要(译)

本发明公开了一种新型特异性多肽，包括114种新型特异性多肽，具有长度约8至20个氨基酸、可建SARS病毒多肽序列的模型、能与SARS病毒刺激产生的人体血清中抗体起反应等特征。所述新型特异性多肽可用于制备诊断、治疗和预防冠状病毒引起的严重急性呼吸综合征疾病药物。

| 免疫球蛋白 | 基因组区域     | 多肽序列            | 发病期 | 结构蛋白  | 概率  |
|-------|-----------|-----------------|-----|-------|-----|
| IgM   | 4728,4729 | VRGGDGKMKELS    | 急性期 | N     | 70% |
|       |           |                 | 恢复期 |       | 40% |
| IgA   | 2588,2589 | SQNPLAELKCSV    | 急性期 | S     | 20% |
|       |           |                 | 恢复期 |       | 30% |
| IgA   | 1049,1050 | GLKTIATHGIAAIN  | 急性期 | ORF1a | 20% |
|       |           |                 | 恢复期 |       | 10% |
| IgG   | 2598,2599 | IYQTSNFRVWVPSGD | 急性期 | S     | 40% |
|       |           |                 | 恢复期 |       | 30% |