

Rekombinanter Nano-Coronavirus-Impfstoff mit Graphenoxid als Träger

Abstrakt

Die Erfindung gehört zum Bereich Nanomaterialien und Biomedizin und betrifft einen Impfstoff, insbesondere die Entwicklung eines nuklearen rekombinanten Nano-Impfstoffs gegen das Coronavirus 2019-nCoV. Die Erfindung umfasst auch ein Herstellungsverfahren des Impfstoffs und die Anwendung des Impfstoffs in Tierversuchen. Der neue Corona-Impfstoff enthält Graphenoxid, Carnosin, CpG und das neue Coronavirus RBD; Bindung von Carnosin, CpG und Neocoronavirus RBD auf dem Rückgrat von Graphenoxid; die CpG-kodierende Sequenz ist als SEQ ID NO: 1 gezeigt; Die neuartige Coronavirus-RBD bezieht sich auf eine neuartige Coronavirus-Proteinrezeptor-Bindungsregion, die einen hochtitrigen spezifischen Antikörper erzeugen kann, der auf die RBD in einem Mauskörper abzielt, und bietet eine starke Unterstützung für die Prävention und Behandlung des neuartigen Coronavirus.


Klassifikationen

■ **A61K39/12** Virale Antigene


Sehen Sie sich 10 weitere Klassifikationen an

CN112220919A

China

 PDF Herunterladen

 Stand der Technik finden

 Ähnlich

Andere Sprachen: [Chinesisch](#)

Erfinder: [崔大祥](#), [高昂](#), [梁辉](#), [田静](#), [李雪玲](#), [沈琦](#)

Aktueller Beauftragter : Shanghai National Engineering Research Center for Nanotechnology Co Ltd

Weltweite Anwendungen

2020 * [CN](#)

Anwendung CN202011031367.1A-Ereignisse

2020-09-27 • Antrag eingereicht vom Shanghai National Engineering Research Center for Nanotechnology Co Ltd

2020-09-27 • Priorität gegenüber CN202011031367.1A

2021-01-15 • Veröffentlichung von CN112220919A

Status • [Ausstehend](#)

Die Info: [Patentzitate \(3\)](#), [Nicht-Patent-Zitate \(3\)](#), [Zitiert von \(1\)](#), [Juristische Ereignisse](#), [Ähnliche Dokumente](#), [Priorität und verwandte Anwendungen](#)

Externe Links: [Raumnetz](#), [Globales Dossier](#), [Diskutieren](#)

Ansprüche (10)

[Abhängige ausblenden](#) ^

1. Ein Coronavirus-Impfstoff, wobei das Coronavirus Graphenoxid, Carnosin, CpG und eine neue Coronavirus-Rezeptor-Bindungsdomäne umfasst; Bindung von Carnosin, CpG und einer neuartigen Coronavirus-Rezeptor-Bindungsregion auf einem Rückgrat aus Graphenoxid; die CpG-kodierende Sequenz ist als SEQ ID NO: 1 gezeigt; die neuartige Coronavirus-Rezeptor-Bindungsregion bezieht sich auf eine neuartige Coronavirus-S-Protein-Rezeptor-Bindungsregion.

2. Coronavirus nach Anspruch 1, wobei das Coronavirus durch Verknüpfen von Carnosin, CpG und einer Coronavirus-Rezeptor-Bindungsregion auf aktiviertem Graphenoxid erhalten wird.

3. Verfahren zur Herstellung eines Coronavirus nach Anspruch 1, umfassend die Schritte:

Erhalten von CpG, einem rekombinanten Protein einer Rezeptorbindungsregion und Carnosin, wobei die CpG-codierende Sequenz als SEQ ID NO: 1 gezeigt ist;

Hinzufügen des gefriergetrockneten Graphenoxidpulvers zu einer Phosphatpufferlösung und Durchführen einer Ultraschallbehandlung;

Hinzufügen von EDC und NHS, um die Graphenoxidlösung zu aktivieren, Entfernen von überschüssigem EDC/Sulfo-NHS in der Reaktionslösung durch Ultrafiltration und Einstellen des pH-Werts der Reaktionslösung auf neutral;

Hinzufügen von Carnosin, CpG und rekombinantes Protein der Rezeptorbindungsregion zu einer Reaktionslösung und Inkubieren mit aktiviertem Graphenoxid;

überschüssiges unkonjugiertes Protein wurde aus der Reaktionslösung entfernt und zur Verwendung sterilisiert.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei die Beschallungsdauer zwischen 2 und 3 Stunden beträgt.

5. Verfahren nach Anspruch 3, wobei der Phosphatpuffer einen pH-Wert von 6,8 bis 7,6 aufweist.

6. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das Verfahren zum Entfernen von überschüssigem EDC/Sulfo-NHS oder zum Entfernen ungekoppelter Proteine Ultrafiltration ist.

7. Verfahren nach Anspruch 3, wobei die Menge an Carnosin das 1,5-fache oder mehr der Menge an Graphenoxid beträgt, die Menge der Rezeptorbindungsregion das 2- bis 10-fache der Menge an CpG beträgt und die Menge an CpG ein Zehntel beträgt Tausendstel von Graphenoxid, basierend auf dem Massenverhältnis.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 7, wobei die Reaktionstemperatur 20 bis 28°C beträgt.

9. Verwendung eines Coronavirus nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der neue Corona-Impfstoff zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention eines Coronavirus verwendet wird.

10. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das Coronavirus den Körper veranlasst, Antikörper gegen rekombinante Proteine der Rezeptorbindungsdomäne zu produzieren.

Beschreibung

Rekombinanter Nano-Coronavirus-Impfstoff mit Graphenoxid als Träger

Technischen Bereich

Die Erfindung gehört zum Gebiet der Nanomaterialien und Biomedizin und bezieht sich auf die Entwicklung einer Impfstoffentwicklungsplattform. Insbesondere zur Entwicklung des nuklear rekombinanten Nano-Impfstoffs gegen das Coronavirus 2019-nCoV. Die Erfindung schließt auch die Verwendung des Impfstoffs in Tierversuchen ein.

Technischen Bereich

Der Impfstoff ist eine ultimative Waffe zur Eliminierung schwerer Infektionskrankheiten, hat die Vorteile der niedrigsten Kosten und mehr Vorteile des früheren Feindes als andere Therapien, macht die Öffentlichkeit zweifellos hoffnungsvoll, die Pocken werden von Menschen durch Impfung eliminiert, die Fälle von Poliomyelitis werden reduziert um 99 Prozent, die Infektionskrankheiten wie Diphtherie sind selten, und die Inzidenzrate von Krankheiten wie Masern, Neugeborenen-Tetanus und dergleichen ist bemerkenswert reduziert. Die Wirkung von Impfstoffen auf die menschliche Gesundheit ist nicht übermäßig, und die Geburt jedes neuen Impfstoffs ist ein großer Sieg für den Menschen, um eine Infektionskrankheit zu überwinden! Bisher konnte keine medizinische Behandlung eine so wichtige, dauerhafte und tiefgreifende Wirkung auf die menschliche Gesundheit haben wie ein Impfstoff;

Nach dem Auftreten der SARS-CoV-2-Epidemie haben verschiedene Labors in China die Isolierung von Virusstämmen abgeschlossen, und um bei der Impfstoffentwicklung einen großen Schritt nach vorne zu machen, glauben wir, dass wir bald eine letzte Waffe zur Ausrottung von haben werden SARS-CoV-2, jedoch gibt es bisher keinen zugelassenen Impfstoff oder Medikament zur Behandlung einer CoV-Infektion, und es besteht ein großer Bedarf, ein wirksames Medikament zur Behandlung oder Vorbeugung von Coronavirus-Infektionen und -Ausbrüchen zu entwickeln.

Laut der Forschung zu Coronavirus-Impfstoffen wie SARS und MERS ist der Hauptangriffspunkt des bestehenden Coronavirus-Impfstoffs das S-Protein des Coronavirus. Impfstoffe müssen nicht nur humorale und zelluläre Immunantworten induzieren, sondern auch mukosale Immunantworten und mit Hilfe von Adjuvantien ausgeglichene Th1- und Th2-Wege induzieren, um wirklich wirksame Impfstoffe herzustellen. Gegenwärtig konzentriert sich die Erforschung weiterer SARS- und MERS-Impfstoffe hauptsächlich auf virale Vektorimpfstoffe und Subunit-Impfstoffe, und eine große Anzahl von Forschungen zeigt, dass die Schwierigkeit von SARS und MERS darin besteht, dass B-Zellen des Langzeitgedächtnisses nicht zur Erzeugung stimuliert werden können. Die Langzeitgedächtniszellen in den geheilten SARS- und MERS-Patienten können nur 2-3 Jahre bestehen, das immunologische Gedächtnis kann nicht erzeugt werden und das Scheitern der Impfstoffentwicklung wird verursacht,

Offenbarung der Erfindung

Die Erfindung zielt darauf ab, einen rekombinanten Coronavirus-Impfstoff bereitzustellen.

Ein weiterer Zweck der Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung des rekombinanten Virusimpfstoffs.

Es ist noch eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die Verwendung des rekombinanten Impfstoffs des Virus bereitzustellen.

Im Hinblick auf verschiedene Probleme der herkömmlichen Impfstoffe zur Zeit ist es ein Problem, wie man die Probleme der bestehenden Impfstoffe ändert und die Immunantwort verstärkt, um die Immunkompetenz des Immunogens zu verbessern und die Immunantwortfähigkeit der zu verstärken Körper, besteht die grundlegendste Methode darin, das Immunogen mit einem Adjuvans zu mischen, und das Immunadjuvans ist ein Promotor, der in der Lage ist, die Immunantwort des Körpers auf das Immunogen zu verstärken. CpG-Oligodesoxynukleotid (ODN) ist ein sehr vielversprechendes Adjuvans, das in den letzten Jahren entdeckt wurde. Es wurde gezeigt, dass CpG ODN eine bessere adjuvante Aktivität in vivo, in vitro und in klinischen Studien an Tieren aufweist, und die besten Studien sind CpG7909 und CpG 1018. 11/9.2017, Der Hepatitis-B-Impfstoff, der von Dynavax Technologies der US-amerikanischen FDA zugelassen ist und CpG1018 als Adjuvans verwendet, ist auf dem Markt, ist der erste zugelassene CpG-ODN-Adjuvans-Impfstoff der Welt und wird zur Vorbeugung einer HBV-Infektion bei Erwachsenen ab 18 Jahren eingesetzt älter, und eine Vielzahl unterschiedlicher Typen von CpG-ODN werden als Adjuvantien in einer Vielzahl von klinischen Studien verwendet. CpG wird mit TLR9 kombiniert, um unreife pDC-Zellen zu aktivieren und eine natürliche und adaptive Immunantwort zu induzieren, aber eine einzelne CpG-Struktur hat eine begrenzte Aktivierungswirkung auf Immunzellen und kann durch Exonuklease leicht schnell hydrolysiert werden, so dass die Stabilität des CpG in vivo gegeben ist unzureichend, und es werden auch Nebenwirkungen verursacht; Das in der Sequenz synthetisierte CpG-Oligodesoxynukleotid (ODN) kann ebenfalls die Stimulationswirkung verstärken,

Graphen ist ein zweidimensionales Kohlenstoff-Nanomaterial, das aus Kohlenstoffatomen in sp-hybridisierten Orbitalen in einem hexagonalen Wabengitter besteht. Die Grundstruktureinheit des Materials ist der stabilste sechsgliedrige Benzolring im organischen Material, und das Material ist derzeit das idealste zweidimensionale Material. Graphenoxid (GO) ist ein Graphenoxid-Derivat und ein exfoliertes Produkt. Aufgrund der Eigenschaften der einzigartigen SP²-Hybridisierung, einer perfekten zweidimensionalen Struktur und einer hohen Reaktivität des Randes kann die auf der Hybridstruktur basierende Behandlungsplattform als idealer Last- und Transplantationsträger in Design und Entwicklung verwendet werden und spielt eine wichtige Rolle in Aspekten von Nano-Drug-Delivery-Systemen, biologischer Erkennung, Tumorbehandlung, Zell-Imaging und dergleichen.

Die vorliegende Erfindung wurde auf der Grundlage der oben erwähnten Studien vervollständigt.

Die Erfindung offenbart ein brandneues Impfstoff-Entwicklungsverfahren, das auf einem Graphenoxid-Material basiert, das als Gerüst zum Beladen von CpG-Molekülen und rekombinanten Proteinen dient. Basierend auf der technischen Plattform wird ein neuer Nano-New-Crown-Impfstoff hergestellt, indem das rekombinante Protein der RBD-Region mit dem Spike-Protein des SAR-CoV-2 kombiniert wird. Der hergestellte Nano-Neu-Corona-Impfstoff hat in Mausversuchen eine stärkere Immunogenität und kann Antikörper mit hohem Titer erzeugen.

In einem Aspekt stellt die Erfindung einen Coronavirus-Impfstoff bereit, der Graphenoxid, Carnosin, CpG und RBD umfasst. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird der Impfstoff als GO-Car-Carnosin-CpG-RBD-Impfstoff bezeichnet.

Graphenoxid (GO) ist ein Oxid von Graphen, und nach der Oxidation werden sauerstoffhaltige funktionelle Gruppen auf dem Graphenoxid erhöht, sodass das Graphenoxid aktiver als Graphen ist. Beispielsweise werden Hydroxylgruppen und Epoxygruppen zufällig auf einem Graphenoxid-Monolithen verteilt, während Carboxylgruppen und Carbonylgruppen am Rand des Monolithen eingeführt werden. Übliche Handelsprodukte von Graphenoxid liegen in Form von Pulver, Flocken und Lösungen vor und haben eine braun-gelbe Farbe.

Carnosin, bekannt unter dem wissenschaftlichen Namen β -Alanyl-L-Histidin, ist ein kristalliner Feststoff, der aus einem Dipeptid besteht, das aus zwei Aminosäuren, β -Alanin und L-Histidin, besteht. Carnosin hat eine starke antioxidative Fähigkeit und kann reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und alpha-beta-ungesättigte Aldehyde abfangen, die durch Überoxidation von Fettsäuren in Zellmembranen während oxidativem Stress gebildet werden.

CpG-Motive wirken aktivierend auf das körpereigene Immunsystem und können als Adjuvantien eingesetzt werden. Vorzugsweise ist die CpG-codierende Sequenz als SEQ ID NO: 1 gezeigt.

RBD (Spike-Rezeptor-Bindungsdomäne), insbesondere eine Coronavirus-Protein (S-Protein)-Rezeptor-Bindungsdomäne (RBD) in der vorliegenden Erfindung. Beispielsweise kann das RBD-Protein wie folgt ausgewählt werden:

PNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPSTKLNLCFTNYYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIWNSNNLDSKVGNGNYNYLYRFLFRKSNLKPFRDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAP (SEQ ID NO 2).

Der durch die Erfindung offenbarte Coronavirus-Impfstoff wird durch Kombinieren von Carnosin, CpG und einem neuartigen Coronavirus-RBD auf aktiviertem Graphenoxid erhalten.

Die Dosierung von GO in dem von der Erfindung bereitgestellten Coronavirus-Impfstoff wird als Rahmenbasis verwendet, die Dosierung ist normalerweise übermäßig und die Dosierung von Carnosin kann etwa doppelt so hoch sein wie die von GO. CpG und das neue Coronavirus RBD werden als biologische Makromoleküle verwendet, und die Dosierung des CpG und des neuen Coronavirus RBD ist geringer und beträgt normalerweise ein Zehntausendstel des Massenverhältnisses von GO. Und RBD wird in einer Menge von mehr als dem 2-fachen von CpG verwendet, wie CpG:RBD = 1:2-10, vorzugsweise beträgt die Dosierung von RBD das 3- bis 6-fache von der von CpG.

In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung des Coronavirus-Impfstoffs bereit, wobei das Verfahren die Schritte umfasst:

Erhalt von CpG, rekombinantem RBD-Protein und Carnosin;

Zugabe von gefriergetrocknetem GO-Pulver zu einer Phosphatpufferlösung und Durchführung einer Ultraschallbehandlung;

Hinzufügen von EDC und NHS zur Aktivierung der GO-Lösung, Entfernen von überschüssigem EDC/Sulfo-NHS in der Reaktionslösung durch Ultrafiltration und Einstellen des pH-Werts der Reaktionslösung auf neutral;

Hinzufügen von rekombinanten Carnosin-, CpG- und RBD-Proteinen zu der Reaktionslösung, Inkubieren mit aktiviertem GO;

überschüssiges unkonjugiertes Protein wurde aus der Reaktionslösung entfernt und zur Verwendung sterilisiert.

Vorzugsweise beträgt die Dauer des Ultraschalls 2 bis 3 Stunden. Die Ultraschallbedingungen waren 200 W, 40 kHz.

Vorzugsweise hat der Phosphatpuffer einen neutralen pH-Wert, z. B. 6,8 bis 7,6, stärker bevorzugt 7,0 bis 7,4 oder 7,2.

Vorzugsweise ist das Verfahren zum Entfernen von überschüssigem EDC/Sulfo-NHS oder unkonjugiertem Protein Ultrafiltration.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung beträgt das Verhältnis von Graphenoxid, Carnosin, CpG und RBD: 26 mg: 40 mg: 1,2 µg: (3-6) µg.

Vorzugsweise beträgt die Reaktionstemperatur 20–28°C. Beispielsweise wird Raumtemperatur verwendet.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird der GO-Car-Carnosin-CpG-RBD-Impfstoff durch das folgende Verfahren hergestellt: GO wurde unter Verwendung einer Modifikation der EDC-NHS-Reaktion an Carnosin gekoppelt, 26 mg lyophilisiertes GO-Pulver wurden hinzugefügt, 5,20 ml Phosphatpuffer (PBS, pH = 7,4) und beschallt (200 W, 40 kHz) bei 25 °C für 3 h. Die GO-Lösung wurde durch Zugabe von 6,82 mg EDC (N1-((Ethylimino)methyl-en)-N3,N3-dimethylpropan-1,3-diamin, chinesisches: 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid) aktiviert) und 7,73 mg NHS (NN-Hydroxysuccinimid) bei 25 °C. Überschüssiges EDC/Sulfo-NHS wurde aus der Reaktionslösung durch Ultrafiltration entfernt und der pH-Wert der Lösung wurde dann auf 7,4 eingestellt. Dann 40 mg Carnosin, 1,2 µg CpG, und verschiedene Konzentrationen von rekombinantem RBD-Protein wurden zu der Lösung gegeben und mit aktiviertem GO bei 25 °C für 2 h umgesetzt. Anschließend wurde überschüssiges unkonjugiertes Protein durch Ultrafiltration aus der Reaktionslösung entfernt. Das hergestellte Produkt ist als GO-Car-Carnosin-CpG-RBD-Impfstoff gekennzeichnet. Schließlich wurde die GO-Car-Carnosin-CpG-RBD-Impfstofflösung mit einem sterilen Filter (0,22 µm) in Kontakt gebracht und für nachfolgende Experimente in sterilen Behältern bei 4 °C gelagert.

Die Erfindung schafft eine technische Plattform für die Herstellung von Impfstoffen aus rekombinanten Nanoproteinen, die in der Lage ist, das menschliche Immunsystem schnell zu erregen, und kann schnell eine große Menge an präventiven Impfstoffen produzieren, nachdem infektiöse Viren bestätigt wurden. Die technische Plattform nutzt vollständig die Eigenschaft, dass die Oberfläche von Graphenoxid mit COOH, Hydroxyl- und anderen Gruppen versehen ist, und nutzt die Wechselwirkung zwischen Pi-Pi-Bindungen, um das gescreente rekombinante RBD-Protein, CpG-Moleküle und Carnosin zusammenzubauen, um die Nano-Rekombinante herzustellen Proteinimpfstoff basierend auf Graphenoxid als Gerüst. Der Impfstoff kann einen Organismus dazu anregen, einen RBD-neutralisierenden Antikörper mit hohem Titer zu erzeugen, der gegen SAR-CoV-2 gerichtet ist, und schafft eine technische Grundlage für die Prävention und Behandlung von Coronavirus-Infektionen und zukünftigen großen Ausbrüchen ähnlicher Epidemien.

In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung eine Anwendung des GO-Car-Carnosin-CpG-RBD-Impfstoffs bereit, nämlich eine Anwendung des GO-Car-Carnosin-CpG-RBD-Impfstoffs zur Herstellung eines Medikaments zur Verhinderung eines neuen Coronavirus.

Vorzugsweise kann die Anwendung der Zusammensetzung die Immunität von Organismen gegen das neue Coronavirus verbessern.

Vorzugsweise kann der GO-Car-Carnosin-CpG-RBD-Impfstoff spezifische Antikörper erzeugen, die auf RBD abzielen, und der spezifische Antikörpertiter ist hoch. In der Ausführungsform der Erfindung realisiert der Nano-Neocorona-Impfstoff eine stärkere Immunogenität in einem Maustest und kann Antikörper mit hohem Titer erzeugen.

Die Erfindung hat die vorteilhaften Wirkungen, dass:

Eine brandneue technische Plattform für Impfstoffe wird für ein gerüstbeladenes CpG-Molekül und ein rekombinantes Protein auf Basis eines Graphenoxidmaterials entwickelt und mit dem rekombinanten Protein der RBD-Region des Spike-Proteins von SAR-CoV-2 kombiniert, um ein neuartiges Nano-Coronavirus herzustellen Impfstoff, ein hochtitriger spezifischer Antikörper, der auf die RBD abzielt, kann in einem Mauskörper erzeugt werden, und es wird eine starke Unterstützung für die Prävention und Behandlung des neuartigen Coronavirus bereitgestellt.

Zeichnungen

Um die technischen Lösungen in den Ausführungsformen der vorliegenden Anmeldung klarer darzustellen, werden die in den Ausführungsformen zu verwendenden Zeichnungen nachstehend kurz beschrieben, und es ist offensichtlich, dass die Zeichnungen in der folgenden Beschreibung nur einige Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind Anwendung, und es ist für den Fachmann offensichtlich, andere Zeichnungen ohne kreative Bemühungen zu erhalten.

FIG. 1 ist ein schematisches Diagramm und eine zeitschematische Darstellung der GO-Car-Carnosin-CpG-RBD-Vakzine-Maus-Immunisierung;

FIG. 2 zeigt die Veränderung des spezifischen RBD-Antikörpers im Serum 28 Tage nach der Immunisierung der Mäuse und die Veränderung der Zytokinproduktion durch Milzzellen 42 Tage nach der Immunisierung der Mäuse.

detaillierte Beschreibung

Die technischen Lösungen in den Ausführungsformen der vorliegenden Anmeldung werden nachstehend klar und vollständig beschrieben, und es versteht sich, dass die beschriebenen Ausführungsformen nur ein Teil der Ausführungsformen der vorliegenden Anmeldung und nicht alle Ausführungsformen sind. Alle anderen Ausführungsformen, die von einem Fachmann aus den hier angegebenen Ausführungsformen ohne schöpferische Anstrengung abgeleitet werden können, fallen in den Schutzbereich der vorliegenden Anmeldung. Verfahren und Techniken, die nicht spezifisch beschrieben sind, können unter Verwendung von Techniken durchgeführt werden, die herkömmlicherweise in der Technik bekannt sind. Siehe zum Beispiel Molecular Cloning Handbook von Cold Spring Harbor.

Beispiel 1

Herstellungsprozess von Graphenoxid (GO) -Carnosin-CpG-RBD rekombinanter Proteinimpfstoffzubereitung

Auswählen einer TLR9-Rezeptor-Nukleinsäuresequenz CpG ODN M362, die eine Kreuzreaktion mit sowohl Mensch als auch Maus aufweist, wobei die spezifische Sequenz wie folgt ist: 5'-TCGTCGTCGTTTC:GAACGACGTTGAT-3' (25-mer, SEQ ID NO: 1), Kopplung mit GO Carnosin unter Verwendung einer Modifikation der EDC-NHS-Reaktion wurden 26 mg eines lyophilisierten GO-Pulvers zu 5,20 ml Phosphatpuffer (PBS, pH = 7,4) gegeben und 3 h bei 25 °C beschallt (200 W, 40 kHz). Die GO-Lösung wurde durch Zugabe von 6,82 mg EDC (N1-((Ethylimino)methyl-en)-N3,N3-dimethylpropan-1,3-diamin, chinesisches: 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid) aktiviert) und 7,73 mg NHS (NN-Hydroxysuccinimid) bei 25 °C. Überschüssiges EDC/Sulfo-NHS wurde aus der Reaktionslösung durch Ultrafiltration entfernt und der pH-Wert der Lösung wurde dann auf 7,4 eingestellt. Dann 40 mg Carnosin, 1,2 µg CpG, und verschiedene Konzentrationen von rekombinantem RBD-Protein wurden zu der Lösung gegeben und mit aktiviertem GO bei 25 °C für 2 h umgesetzt. Anschließend wurde überschüssiges unkonjugiertes Protein durch Ultrafiltration aus der Reaktionslösung entfernt. Das hergestellte Produkt ist als GO-Car-Carnosin-CpG-RBD-Impfstoff gekennzeichnet. Schließlich wurde die GO-Car-Carnosin-CpG-RBD-Impfstofflösung mit einem sterilen Filter (0,22 µm) in Kontakt gebracht und für nachfolgende Experimente in sterilen Behältern bei 4 °C gelagert.

Beispiel 2

Test von mit Graphenoxid (GO) -Carnosin-CpG-RBD rekombinantem Proteinimpfstoff immunisierten Mäusen

6 Wochen alte weibliche BALB/c-Mäuse wurden durch subkutane Injektion am 0., 14. bzw. 28. Tag für 28 Tage und 42 Tage gemäß dem in Fig. 1 gezeigten Zeitplan immunisiert. 1 wurde Blut durch Blutentnahme bei entnommen, und Serum wurde abgetrennt und auf spezifische Antikörper gegen RBD getestet. Die Mäuse wurden nach 42 Tagen getötet, Splenozyten isoliert und auf spezifische T-Zell-Immunantworten und Zytokinsekretion getestet.

Gruppierung und Dosisbestimmung immunisierter Mäuse:

1. (Graphenoxid + Carnosin) + 1,2 µg cpG + 3 µg RBD

(Graphenoxid + Carnosin) + 1,2 µg cpG + 6 µg RBD

3. Aluminiumhydroxid +6µg RBD (1:1)

4. 6µg RBD

5. Liposom (Lipo) +6 µg RBD-Gruppe

Mausstämme: BALB/c mic (n = 6).

Der Zeitplan für die Immunisierung von Mäusen mit dem GO-Car-Carnosin-CpG-RBD-Impfstoff ist: Blut wurde gesammelt und zuerst als Ausgangspunkt für die Immunisierung von Mäusen immunisiert. Und (5) am 7. Tag zum zweiten Mal Blut abnehmen und ein neues Corona-Virus-Zugabesystem inspizieren, um das Prinzip zu beherrschen. Am 14. Tag wurde zum dritten Mal Blut abgenommen und die Immunität gestärkt. Blutentnahme zum vierten Mal an Tag 28, Verbesserung der Immunität, Nachweis von Antikörpern im Serum und, falls positiv, Vorbereitung der Entnahme von Milzzellen. Die fünfte Blutentnahme am Tag 42, wonach das Blut geopfert und Splenozyten isoliert und Cytokin-Experimenten unterzogen wurden.

Die Testergebnisse zeigen, dass 3-µg- und 6-µg-Gruppen des GO-Car-Carnosin-CpG-RBD-Impfstoffs hochtitrige spezifische Antikörper für RBD erzeugen, nachdem Mäuse immunisiert wurden, und der GO-Car-Carnosin-CpG-RBD-Impfstoff unterscheidet sich signifikant davon die traditionelle Adjuvans-Gruppe, die RBD-Gruppe und die Liposomen-Gruppe (Fig. 2). Die weitere Analyse der spezifischen Immunantwort der aus der Milz abgetrennten T-Zellen zeigt, dass der GO-Car-Carnosin-CpG-RBD-Impfstoff den Organismus dazu anregen kann, spezifische IFN-Gamma-Zytokine zu erzeugen, die Immunität des Organismus zu verbessern und zu widerstehen die epidemische Situation des neuen Coronavirus.

Die obige Beschreibung gilt nur für die spezifischen Ausführungsformen der vorliegenden Anmeldung, aber der Umfang der vorliegenden Anmeldung ist nicht darauf beschränkt, und alle Änderungen oder Ersetzungen, die von Fachleuten innerhalb des technischen Umfangs der vorliegenden Offenbarung leicht erdacht werden können sollten im Rahmen der vorliegenden Anmeldung abgedeckt werden. Daher unterliegt der Schutzzumfang der vorliegenden Anmeldung dem Schutzzumfang der Ansprüche.

SEQUENZLISTE

<110> Shanghai Nanotechnology and Applied National Center for Engineering Research Ltd

<120> rekombinanter Nano-Coronavirus-Impfstoff mit Graphenoxid als Träger

<130> 20200920

<160> 2

<170> Patent In Version 3.5

<210> 1

<211> 25

<212> DNS

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Künstliche Sequenz

<400> 1

tcgtcgtcgt tcgaacgacg ttgat 25

<210> 2

<211> 192

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Künstliche Sequenz

<400> 2

Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr

1 5 10 15

Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys

20 25 30

Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe

35 40 45

Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr

50 55 60

Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln

65 70 75 80

Ile Ala Pro Gly Gln Thr Gly Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu

85 90 95

Pro Asp Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu

100 105 110

Asp Ser Lys Val Gly Gly Asn Tyr Asn Tyr Leu Tyr Arg Leu Phe Arg

115 120 125

Lys Ser Asn Leu Lys Pro Phe Glu Arg Asp Ile Ser Thr Glu Ile Tyr

130 135 140

Gln Ala Gly Ser Thr Pro Cys Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Leu Gln Ser Tyr Gly Phe Gln Pro Thr Asn Gly Val Gly Tyr

165 170 175

Gln Pro Tyr Arg Val Val Val Leu Ser Phe Glu Leu Leu His Ala Pro

Patentzitate (3)

180 185 190

Veröffentlichungsnummer	Prioritätsdatum	Veröffentlichungsdatum	Bevollmächtigter	Titel
CN111150841A *	2019-12-31	2020-05-15	优锐生物医药科技(深圳)有限公司	Aktives Immunregulationspartikel und Herstellungsverfahren und dessen Anwendung
CN111603556A *	2020-04-26	01.09.2020	中山大学	Herstellung und Anwendung des neuartigen Nano-Impfstoffs für Coronavirus-Untereinheiten
CN111671890A *	2020-05-14	2020-09-18	苏州大学	Neuartiger Coronavirus-Impfstoff und dessen Anwendung
Zitate von Familie zu Familie				

* Zitiert vom Prüfer, † Zitiert von Dritten

Nicht-Patent-Zitate (3)

Titel
JINGYUN YANG等: „Ein Impfstoff, der auf die RBD des S-Proteins von SARS-CoV-2 abzielt, induziert eine schützende Immunität“, 《NATURE》 *
MENG, CHUNCHUN等: "Mit Carnosin dekorierte Graphenoxide als Adjuvans zur Modulation des angeborenen Immunsystems und zur Verbesserung der adaptiven Immunität in vivo", 《ACS NANO》 *
曹凤强等: "氧化石墨烯纳米疫苗的免疫应答研究", 《国际生物医学工程杂志》 *

* Zitiert vom Prüfer, † Zitiert von Dritten

Zitiert von (1)

Veröffentlichungsnummer	Prioritätsdatum	Veröffentlichungsdatum	Bevollmächtigter	Titel
WO2022126857A1 *	2020-12-17	2022-06-23	深圳先进技术研究	Verwendung von zweidimensionalem Nanomaterial zur Hemmung des Coronavirus
Zitate von Familie zu Familie				

* Zitiert vom Prüfer, † Zitiert von Dritten, ‡ Zitat von Familie zu Familie

Ähnliche Dokumente

Veröffentlichung	Veröffentlichungsdatum	Titel
Scheerlinck et al.	2006	Systemische Immunantworten bei Schafen, induziert durch ein neuartiges Nanoperlen-Adjuvans
EP0812209B1	2004-05-06	Cochleat-Liefervehikel für biologisch relevante Moleküle
Sokolova et al.	2015	Das Potenzial von Nanopartikeln zur Immunisierung gegen Virusinfektionen
JP2001501640A	2001-02-06	Impfung
JP2002508333A	2002-03-19	Impfung
WO2004052395A1	2004-06-24	L2-Peptid des humanen Papillomavirus assoziiert mit virusähnlichen Partikeln
WO2007113633A2	2007-10-11	Immunogene Zusammensetzungen umfassend Katzenallergen fel dI
JP2019522020A	08.08.2019	Peptide mit der Fähigkeit, Zellmembranen zu durchdringen
JP2017520556A	2017-07-27	Zusammensetzungen, Verfahren und Therapien zur Verabreichung von antigenen Peptiden
JP2003523401A	2003-08-05	Eine neuartige nicht-antigene Schleimhaut-Adjuvansformulierung, die die Wirkung von Substanzen, einschließlich Impfstoffantigenen, durch Kontakt mit der Schleimhautkörperoberfläche moduliert
CN112220919A	2021-01-15	Rekombinanter Nano-Coronavirus-Impfstoff mit Graphenoxid als Träger
TW202142555A	2021-11-16	Formulierungen von Coronavirus-Impfstoffen
CA2521038C	04.10.2011	Polypeptid, umfassend Zelladhäsionsmotiv, T-Zell-Epitop und B-Zell-Epitop zum Induzieren der Antikörperproduktion
KR101751376B1	2017-07-11	Schleimhautimpfstoff
AU2011239941B2	2015-07-16	Methode der Impfung
CN101717433A	2010-06-02	Polypeptid-Immunogen, Herstellungsverfahren und dessen Anwendung
TW575427B	2004-02-11	Pharmazeutische Zusammensetzung zur Vorbeugung oder Linderung von Varicella oder Zoster
Khawaja et al.	2012	Verbessertes Ausmaß und Breite der neutralisierenden humoralen Reaktion auf einen DNA-Impfstoff, der auf das DHBV-Hüllprotein abzielt, das durch In-vivo-Elektroporation zugeführt wird
CA3121843A1	2020-06-25	Durch Fusion modifizierte virusähnliche cmv-Partikel
US9060984B2	2015-06-23	Rekombinante HIV-1-Hüllproteine, die stabilisierende Zwei-Cystein-Minidomänen in gp41 umfassen
JP5960064B2	2016-08-02	Immunogene Zusammensetzungen gegen menschliche Progastrinpeptide
WO2012125567A2	2012-09-20	Impfstoffformulierung aus mit Mannose beschichteten Peptidpartikeln
JP2001505763A	08.05.2001	HIV-P-17-Peptidfragment, dieses enthaltende Zusammensetzung und Verfahren zur Herstellung und Verwendung desselben
KR102301961B1	2021-09-14	Amyloid-Konjugate und Verwendungen und Verfahren dafür
CN102757500B	2014-06-25	Pegylierungsmodifikator von langwirksamem Thymosin alpha1

Priorität und verwandte Anwendungen

Prioritätsanträge (1) ▲

Anwendung	Prioritätsdatum	Abgabedatum	Titel
CN202011031367.1A	2020-09-27	2020-09-27	Rekombinanter Nano-Coronavirus-Impfstoff mit Graphenoxid als Träger

Anwendungen, die Priorität beanspruchen (1) ▲

Anwendung	Abgabedatum	Titel
CN202011031367.1A	2020-09-27	Rekombinanter Nano-Coronavirus-Impfstoff mit Graphenoxid als Träger


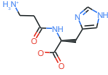
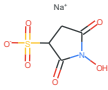
Rechtliche Ereignisse ▲

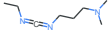
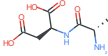
Datum	Code	Titel	Beschreibung
2021-01-15	PB01	Veröffentlichung	
2021-01-15	PB01	Veröffentlichung	
2021-02-02	SE01	Inkrafttreten des Antrags auf Sachprüfung	
2021-02-02	SE01	Inkrafttreten des Antrags auf Sachprüfung	

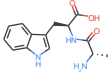
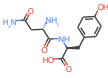
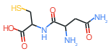
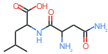
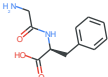
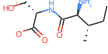
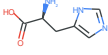
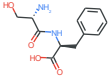
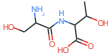
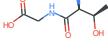
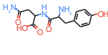
Konzepte


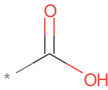
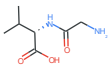

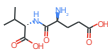
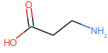
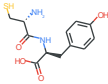
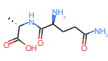
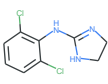
maschinell extrahiert

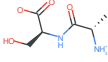
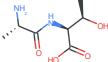
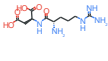
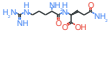
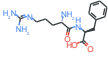
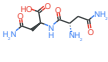
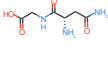
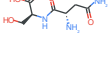
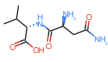
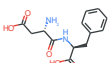
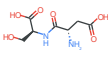
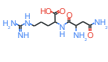
[Download](#) [Tabelle filtern](#)

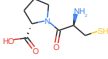
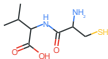
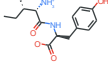
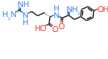
Name	Bild	Abschnitte	Zählen	Suchanfragenübereinstimmung
Impfungen		Titel, Ansprüche, Zusammenfassung, Beschreibung	67	0,000
Coronaviridae		Titel, Ansprüche, Zusammenfassung, Beschreibung	35	0,000
Kohlenstoff		Titel, Ansprüche, Zusammenfassung, Beschreibung	35	0,000
				
Graphen		Titel, Ansprüche, Zusammenfassung, Beschreibung	31	0,000
Träger		Titel Beschreibung	4	0,000
Carnosin Zwitterion		Ansprüche, Zusammenfassung, Beschreibung	24	0,000
Carnosin		Ansprüche, Zusammenfassung, Beschreibung	23	0,000
Carnosin		Ansprüche, Zusammenfassung, Beschreibung	23	0,000
Antikörper		Ansprüche, Zusammenfassung, Beschreibung	11	0,000
Antikörper		Ansprüche, Zusammenfassung, Beschreibung	11	0,000
Rezeptoren		Ansprüche, Zusammenfassung, Beschreibung	8	0,000
Rezeptoren		Ansprüche, Zusammenfassung, Beschreibung	8	0,000
Vorbereitungsmethode		Ansprüche, Zusammenfassung, Beschreibung	7	0,000
Codierungsregion		Ansprüche, Zusammenfassung, Beschreibung	4	0,000
Verhütung		Ansprüche, Zusammenfassung, Beschreibung	4	0,000
Lösung		Ansprüche, Beschreibung	25	0,000
Rekombinante Proteine		Ansprüche, Beschreibung	16	0,000
Rekombinante Proteine		Ansprüche, Beschreibung	16	0,000
chemische Reaktion		Ansprüche, Beschreibung	16	0,000
Proteine und Gene		Ansprüche, Beschreibung	8	0,000
Proteine und Gene		Ansprüche, Beschreibung	8	0,000
Ultrafiltration		Ansprüche, Beschreibung	8	0,000
Natrium;1-Hydroxy-2,5-dioxypyrolidin-3-sulfonat		Ansprüche, Beschreibung	6	0,000
Arzneimittel		Ansprüche, Beschreibung	5	0,000
Methode		Ansprüche, Beschreibung	4	0,000
Phosphatpuffer		Ansprüche, Beschreibung	4	0,000
CDSN		Ansprüche, Beschreibung	3	0,000
CDSN		Ansprüche, Beschreibung	3	0,000
HI_0216		Ansprüche, Beschreibung	3	0,000
MPN_201		Ansprüche, Beschreibung	3	0,000
MPN_285		Ansprüche, Beschreibung	3	0,000
MPN_289		Ansprüche, Beschreibung	3	0,000
MPN_290		Ansprüche, Beschreibung	3	0,000
MPN_343		Ansprüche, Beschreibung	3	0,000

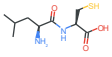
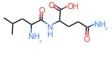
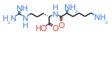
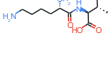
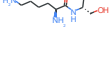
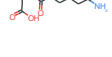
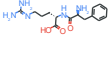
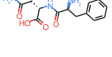
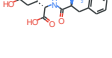
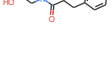
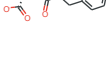
MPN_365	Ansprüche, Beschreibung	3	0,000
MPN_615	Ansprüche, Beschreibung	3	0,000
MPN_638	Ansprüche, Beschreibung	3	0,000
Neutralisation	Ansprüche, Beschreibung	3	0,000
Pulver	Ansprüche, Beschreibung	3	0,000
prkB	Ansprüche, Beschreibung	3	0,000
CpG	Ansprüche, Beschreibung	2	0,000
Phosphatpufferlösung	Ansprüche, Beschreibung	2	0,000
Therapie durch Ultraschall	Ansprüche, Beschreibung	2	0,000
Coronavirus-Rezeptor	Ansprüche	4	0,000
Beschallung	Ansprüche	1	0,000
experimentelle Methode	Zusammenfassung, Beschreibung	5	0,000
COVID-19 Virus	Zusammenfassung, Beschreibung	4	0,000
Nanomaterial	Zusammenfassung, Beschreibung	3	0,000
Hilfsstoff	Bezeichnung	10	0,000
Hilfsstoff	Bezeichnung	10	0,000
Blut	Bezeichnung	8	0,000
Blut	Bezeichnung	8	0,000
Auswirkungen	Bezeichnung	8	0,000
Homo sapiens	Bezeichnung	6	0,000
verbessern	Bezeichnung	6	0,000
Zellen	Bezeichnung	5	0,000
Krankheiten durch Infektionserreger	Bezeichnung	5	0,000
Immunreaktion	Bezeichnung	5	0,000
Material	Bezeichnung	5	0,000
1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid	Bezeichnung	4	0,000
			
Coronavirus im Zusammenhang mit dem Atemwegssyndrom im Nahen Osten	Bezeichnung	4	0,000
SARS-Coronavirus	Bezeichnung	4	0,000
Viren	Bezeichnung	4	0,000
Immunität	Bezeichnung	4	0,000
Middle East Respiratory Syndrome	Bezeichnung	4	0,000
schweres akutes respiratorisches Syndrom	Bezeichnung	4	0,000
Serum	Bezeichnung	3	0,000
Milz	Bezeichnung	3	0,000
Glycylvalin	Bezeichnung	3	0,000
Immunisierung	Bezeichnung	3	0,000
Immunisierung	Bezeichnung	3	0,000
Immunogen	Bezeichnung	3	0,000
Ala-Asp	Bezeichnung	2	0,000
			

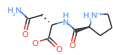
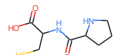
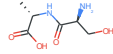
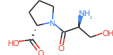
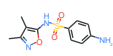
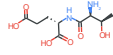
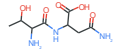
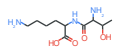
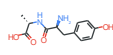
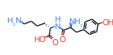
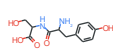
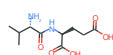
Ala-Trp		Bezeichnung	2	0,00
Asn-Tyr		Bezeichnung	2	0,00
Asparaginy-Cystein		Bezeichnung	2	0,00
Asparaginy-Leucin		Bezeichnung	2	0,00
Coronavirus Infektion		Bezeichnung	2	0,00
Gly-Phe		Bezeichnung	2	0,00
Ile-Ser		Bezeichnung	2	0,00
Immunsystem		Bezeichnung	2	0,00
L-Histidin		Bezeichnung	2	0,00
Leptailurus serval		Bezeichnung	2	0,00
S6		Bezeichnung	2	0,00
Ser-Phe		Bezeichnung	2	0,00
Seriny-Threonin		Bezeichnung	2	0,00
Thr-Gly		Bezeichnung	2	0,00
Toll-Like-Rezeptor 9		Bezeichnung	2	0,00
Toll-Like-Rezeptor 9		Bezeichnung	2	0,00
Tyrosyl-Asparagin		Bezeichnung	2	0,00
Aktivierung		Bezeichnung	2	0,00
Alanylasparaginsäure		Bezeichnung	2	0,00
Benzol		Bezeichnung	2	0,00

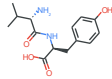
				
Carboxygruppe		Bezeichnung	2	0,00
Cysteinyltyrosin		Bezeichnung	2	0,00
Erkrankung		Bezeichnung	2	0,00
Drogen		Bezeichnung	2	0,00
gly-val		Bezeichnung	2	0,00
Glycylphenylalanin		Bezeichnung	2	0,00
die Gesundheit		Bezeichnung	2	0,00
Hydroxygruppe		Bezeichnung	2	0,00
Liposom		Bezeichnung	2	0,00
Belastung		Bezeichnung	2	0,00
Langzeitgedächtnis		Bezeichnung	2	0,00
gefriergetrocknetes Pulver		Bezeichnung	2	0,00
Änderung		Bezeichnung	2	0,00
Modifikationsreaktion		Bezeichnung	2	0,00
Oxidationsreaktion		Bezeichnung	2	0,00
reaktiver Sauerstoffmetabolit		Bezeichnung	2	0,00
Threonyl-Glycin		Bezeichnung	2	0,00
Valyltyrosin		Bezeichnung	2	0,00
α-Glu-Val		Bezeichnung	2	0,00
β-Alanin		Bezeichnung	2	0,00
(2S)-2-[[[(2R)-2-Amino-3-sulfanylpropanoyl]amino]-3-(4-hydroxyphenyl)propansäure		Bezeichnung	1	0,00
(2S)-2-[[[(2S)-2,5-Diamino-5-oxopentanoyl]amino]propansäure		Bezeichnung	1	0,00
2-((2,6-Dichlorphenyl)imino)imidazolidin		Bezeichnung	1	0,00
Ala-Ser		Bezeichnung	1	0,00

				
Ala-Thr		Bezeichnung	1	0,00
				
Aluminiumhydroxid		Bezeichnung	1	0,00
	HO ⁻ HO ⁻ HO ⁻ Al ³⁺			
Aminosäuren		Bezeichnung	1	0,00
Antifibrinolytische Aminosäuren		Bezeichnung	1	0,00
Arg-Asp		Bezeichnung	1	0,00
				
Arg-Gln		Bezeichnung	1	0,00
				
Arg-Phe		Bezeichnung	1	0,00
				
Asn-Asn		Bezeichnung	1	0,00
				
Asn-Gly		Bezeichnung	1	0,00
				
Asn-Ser		Bezeichnung	1	0,00
				
Asn-Val		Bezeichnung	1	0,00
				
Asp-Phe		Bezeichnung	1	0,00
				
Asp-Ser		Bezeichnung	1	0,00
				
Asparaginy-Arginin		Bezeichnung	1	0,00
				
Zellmembran		Bezeichnung	1	0,00
CoV		Bezeichnung	1	0,00

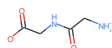
■ Cys-Pro		Bezeichnung	1	0,00
■ Cysteinyl-Valin		Bezeichnung	1	0,00
■ Zytokine		Bezeichnung	1	0,00
■ Zytokine		Bezeichnung	1	0,00
■ DC2		Bezeichnung	1	0,00
■ Dipeptide		Bezeichnung	1	0,00
■ Diphtherie		Bezeichnung	1	0,00
■ EXÖ		Bezeichnung	1	0,00
■ EXRN		Bezeichnung	1	0,00
■ Gly-Gln		Bezeichnung	1	0,00
■ Gly-Tyr		Bezeichnung	1	0,00
■ Hepatitis B		Bezeichnung	1	0,00
■ Histidin		Bezeichnung	1	0,00
■ IV-Lösung Zusatz Aminosäuren		Bezeichnung	1	0,00
■ IFNG		Bezeichnung	1	0,00
■ IFNG		Bezeichnung	1	0,00
■ Ile-Arg		Bezeichnung	1	0,00
■ Ile-Tyr		Bezeichnung	1	0,00
■ Isoleucyl-Threonin		Bezeichnung	1	0,00
■ L-Lysin		Bezeichnung	1	0,00
■ L-Tyrosyl-L-Arginin		Bezeichnung	1	0,00
■ Leu-Asn		Bezeichnung	1	0,00
■ Leu-Cys		Bezeichnung	1	0,00


				
■ Leucyl-Glutamin		Bezeichnung	1	0,000
				
■ Lys-Arg		Bezeichnung	1	0,000
				
■ Lys-Ile		Bezeichnung	1	0,000
				
■ Lys-Ser		Bezeichnung	1	0,000
				
■ Lys-Val		Bezeichnung	1	0,000
				
■ Makromolekül		Bezeichnung	1	0,000
■ Metazoen		Bezeichnung	1	0,000
■ N-Glycylglutaminsäure		Bezeichnung	1	0,000
■ Neubildung		Bezeichnung	1	0,000
■ Neutralisierende Antikörper		Bezeichnung	1	0,000
■ Nukleinsäuresequenz		Bezeichnung	1	0,000
■ Oxidativen Stress		Bezeichnung	1	0,000
■ Phe-Arg		Bezeichnung	1	0,000
				
■ Phe-Asn		Bezeichnung	1	0,000
				
■ Phe-Glu		Bezeichnung	1	0,000
				
■ Phe-Gly		Bezeichnung	1	0,000
				
■ Phe-Pro		Bezeichnung	1	0,000
				
■ Phe-Thr		Bezeichnung	1	0,000

■ Poliomyelitis	Bezeichnung	1	0,00
■ Pro-Asn	Bezeichnung	1	0,00
			
■ Prolyl-Cystein	Bezeichnung	1	0,00
			
■ Retikulum	Bezeichnung	1	0,00
■ SARS-CoV-2-Rezeptorbindungsdomäne	Bezeichnung	1	0,00
■ Ser-Ala	Bezeichnung	1	0,00
			
■ Ser-Pro	Bezeichnung	1	0,00
			
■ Sulfizol	Bezeichnung	1	0,00
			
■ T-Zell-vermittelte Immunität	Bezeichnung	1	0,00
■ T-Lymphozyten	Bezeichnung	1	0,00
■ Tetanus neonatorum	Bezeichnung	1	0,00
■ Thr-Glu	Bezeichnung	1	0,00
			
■ Threoninyl-Asparagin	Bezeichnung	1	0,00
			
■ Threoninyl-Lysin	Bezeichnung	1	0,00
			
■ Tyr-Ala	Bezeichnung	1	0,00
			
■ Tyr-Lys	Bezeichnung	1	0,00
			
■ Tyrosyl-Serin	Bezeichnung	1	0,00
			
■ Val-Glu	Bezeichnung	1	0,00
			
■ Val-Tyr	Bezeichnung	1	0,00



■ Variola-Virus	Bezeichnung	1	0,00
■ aktivieren	Bezeichnung	1	0,00
■ adaptive Immunantwort	Bezeichnung	1	0,00
■ Alanyl-Glycyl-Serin	Bezeichnung	1	0,00
■ Alanyl-Prolyl-Glycin	Bezeichnung	1	0,00
■ Aldehyde	Bezeichnung	1	0,00
■ Aminosäuren	Bezeichnung	1	0,00
■ Antigen	Bezeichnung	1	0,00
■ Antigene	Bezeichnung	1	0,00
■ Antigene	Bezeichnung	1	0,00
■ Antioxidans	Bezeichnung	1	0,00
■ Antioxidans	Bezeichnung	1	0,00
■ Arginyl-Glutamin	Bezeichnung	1	0,00
■ Arginyl-Glycyl-Asparaginsäure	Bezeichnung	1	0,00
■ Arginyllysin	Bezeichnung	1	0,00
■ Aspartyl-Asparaginsäure	Bezeichnung	1	0,00
■ Beta alanin	Bezeichnung	1	0,00
■ Kohlenstoff	Bezeichnung	1	0,00
■ Kohlenstoffatome	Bezeichnung	1	0,00
	* ———		
■ Carbonylgruppe	Bezeichnung	1	0,00
■ Kupplung	Bezeichnung	1	0,00
■ Kopplungsprozess	Bezeichnung	1	0,00
■ Kopplungsreaktion	Bezeichnung	1	0,00
■ Cysteinylprolin	Bezeichnung	1	0,00
■ Zytokin-Produktion	Bezeichnung	1	0,00
■ Desoxyribonukleinsäure	Bezeichnung	1	0,00
■ Nachweisverfahren	Bezeichnung	1	0,00
■ Diagramm	Bezeichnung	1	0,00
■ Nahrungsfettsäuren	Bezeichnung	1	0,00
■ Epoxidgruppe	Bezeichnung	1	0,00
■ ausrottend	Bezeichnung	1	0,00
■ Fettsäure	Bezeichnung	1	0,00
■ Fettsäuren	Bezeichnung	1	0,00
■ funktionelle Gruppe	Bezeichnung	1	0,00
■ Glycylglycin-Zwitterion	Bezeichnung	1	0,00



■ Glycyltyrosin	Bezeichnung	1	0,000
■ humorale Immunantwort	Bezeichnung	1	0,000
■ Hybridisierung	Bezeichnung	1	0,000
■ bildgebendes Verfahren	Bezeichnung	1	0,000
■ Immunzelle	Bezeichnung	1	0,000
■ Immunwirkung	Bezeichnung	1	0,000
■ in-vitro	Bezeichnung	1	0,000
■ ansteckend	Bezeichnung	1	0,000
■ Interaktion	Bezeichnung	1	0,000
■ Isolation	Bezeichnung	1	0,000
■ Isoleucyl-Tyrosin	Bezeichnung	1	0,000
■ Kyotorphin	Bezeichnung	1	0,000
■ dauerhaft	Bezeichnung	1	0,000
■ Leucyl-Lysyl-Prolin	Bezeichnung	1	0,000
■ Lysylvalin	Bezeichnung	1	0,000
■ Masern	Bezeichnung	1	0,000
■ Erinnerung	Bezeichnung	1	0,000
■ Memory B-Lymphozyten	Bezeichnung	1	0,000
■ Mischung	Bezeichnung	1	0,000
■ Molekulares Klonen	Bezeichnung	1	0,000
■ Immunantwort der Schleimhaut	Bezeichnung	1	0,000
■ Nukleinsäuren	Bezeichnung	1	0,000
■ organisches Material	Bezeichnung	1	0,000
■ Oxidation	Bezeichnung	1	0,000
■ oxidativen Stress	Bezeichnung	1	0,000
■ Sauerstoff	Bezeichnung	1	0,000
■ Sauerstoff	Bezeichnung	1	0,000
			
■ Sauerstoff	Bezeichnung	1	0,000
■ Weg	Bezeichnung	1	0,000
■ Phenylalanyl-Valin	Bezeichnung	1	0,000
■ Phenylalanylarginin	Bezeichnung	1	0,000
■ Phenylalanylglutamat	Bezeichnung	1	0,000
■ Phenylalanylserin	Bezeichnung	1	0,000
■ vorbeugend	Bezeichnung	1	0,000
■ Prolyleucin	Bezeichnung	1	0,000
■ Sekretion	Bezeichnung	1	0,000
■ Seryl-Prolin	Bezeichnung	1	0,000
■ Nebeneffekt	Bezeichnung	1	0,000
■ fest	Bezeichnung	1	0,000
■ Stimulation	Bezeichnung	1	0,000
■ subkutane Injektion	Bezeichnung	1	0,000

■ subkutane Injektion	Bezeichnung	1	0,000
■ Substitutionsreaktion	Bezeichnung	1	0,000
■ therapeutisch	Bezeichnung	1	0,000
■ therapeutisches Vorgehen	Bezeichnung	1	0,000
■ Tyrosyl-Lysin	Bezeichnung	1	0,000
■ Tyrosyleucin	Bezeichnung	1	0,000
■ Ultraschall	Bezeichnung	1	0,000
■ Impfung	Bezeichnung	1	0,000
■ virologisch	Bezeichnung	1	0,000
■ γ -Glutamyl-Prolin	Bezeichnung	1	0,000

NC(=O)CC[C@@H](NC(=O)C1CCNC1)C(=O)O