



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103179987 A

(43) 申请公布日 2013.06.26

(21) 申请号 201180038840.1

A61P 31/18(2006.01)

(22) 申请日 2011.07.15

(30) 优先权数据

2010133046 2010.08.06 RU

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013.02.06

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2011/002355 2011.07.15

(87) PCT申请的公布数据

W02012/017322 EN 2012.02.09

(71) 申请人 奥列格·伊里奇·爱泼斯坦

地址 俄罗斯莫斯科

(72) 发明人 奥列格·伊里奇·爱泼斯坦

谢尔盖·亚历山德罗维奇·塔拉索夫

(74) 专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理

有限责任公司 11290

代理人 杨国强 张淑珍

(51) Int. Cl.

A61K 39/42(2006.01)

权利要求书1页 说明书11页

序列表5页

(54) 发明名称

抑制 P24 蛋白产生或促进 P24 蛋白消除的方法和药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及包含活性强化形式的抗 CD4 受体抗体的药物组合物,以及抑制 P24 蛋白产生或促进 P24 蛋白消除的方法。

1. 一种抑制 P24 蛋白产生或促进 P24 蛋白消除的方法,所述方法包含给予活性强化形式的抗 CD4 受体抗体从而抑制 P24 蛋白产生或促进 P24 蛋白消除。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述活性强化形式的抗 CD4 受体抗体针对的是具有 SEQ ID NO:1 的完整 CD4 受体。

3. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述活性强化形式的抗 CD4 受体抗体针对的是具有下述序列的 CD4 受体片段,所述序列选自于由以下序列所组成的组:SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 和 SEQ ID NO:6。

4. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述活性强化形式的抗 CD4 受体抗体通过连续的百倍稀释、且每次稀释时均伴以振荡而制备。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述活性强化形式的抗 CD4 受体抗体处于 C12、C30 及 C50 顺势疗法稀释液的混合物形式,所述混合物浸渍至固态载体上。

6. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述活性强化形式的抗 CD4 受体抗体处于 C12、C30 及 C200 顺势疗法稀释液的混合物形式,所述混合物浸渍至固态载体上。

7. 一种用于抑制 P24 蛋白产生或促进 P24 蛋白消除的药物组合物,所述药物组合物包含活性强化形式的抗 CD4 受体抗体。

8. 如权利要求 7 所述的药物组合物,其中,所述活性强化形式的抗 CD4 受体抗体针对的是具有 SEQ ID NO:1 的完整 CD4 受体。

9. 如权利要求 7 所述的药物组合物,其中,所述活性强化形式的抗 CD4 受体抗体针对的是具有下述序列的 CD4 受体片段,所述序列选自于由以下序列所组成的组:SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 和 SEQ ID NO:6。

10. 如权利要求 7 所述的复合药物组合物,其中,所述活性强化形式的抗 CD4 受体抗体通过连续的百倍稀释、且每次稀释时均伴以振荡而制备。

11. 如权利要求 7 所述的复合药物组合物,其中,所述活性强化形式的抗 CD4 受体抗体处于 C12、C30 及 C50 顺势疗法稀释液的混合物形式,所述混合物浸渍至固态载体上。

12. 如权利要求 7 所述的复合药物组合物,其中,所述活性强化形式的抗 CD4 受体抗体处于 C12、C30 及 C200 顺势疗法稀释液的混合物形式,所述混合物浸渍至固态载体上。

抑制 P24 蛋白产生或促进 P24 蛋白消除的方法和药物组合 物

技术领域

[0001] 本发明涉及抑制 P24 蛋白产生或促进 P24 蛋白消除的方法和药物组合物。

背景技术

[0002] 本发明涉及药物领域,可用于抑制 P24 蛋白产生或促进 P24 蛋白消除。

[0003] 在人体内检出的 P24 蛋白在本领域是已知的(参见 Papadopulos-Eleopoulos E, Turner VF, Papadimitriou JM. Is a positive western blot proof of HIV infection? Biotechnology (NY), 1993 年六月;11(6):696-707)。

[0004] 使用缀合有抗趋化因子受体的抗 CD4 分子抗体来治疗 HIV-1 在本领域是已知的(WO 01/43779A2, A61K 47/48, 2001)。然而,在所述来源中缺少关于这一药物的治疗效力的实验数据。

[0005] Dr. Oleg I. Epshtein 已发现了经顺势疗法技术强化的极度稀释形式(或极低形式)抗体(活性强化形式, activated potentiated form)的治疗效果。例如,美国专利号 7,582,294 公开了通过给予抗前列腺特异性抗原(PSA)的、顺势疗法活性形式的抗体来治疗良性前列腺增生症(Benign Prostatic Hyperplasia)或前列腺炎(prostatitis)的药剂。极低剂量的抗 γ 干扰素抗体已显示出在病毒病因疾病的治疗和预防中 useful。参见美国专利号 7,572,441,以引用的方式将其内容整体并入本文。

[0006] 免疫细胞的 CD4 受体或 CD4(表面抗原分化簇 4, cluster of differentiation 4)为在免疫细胞表面表达的糖蛋白,所述免疫细胞例如白血球、辅助性 T 细胞(T helper cells)、调节 T 细胞(regulatory T cells)、单核细胞、巨噬细胞以及树突状细胞(dendritic cells)。类似于许多细胞表面受体/细胞表面标记物,CD4 为免疫球蛋白超家族(immunoglobulin superfamily)中的一员。CD4 是辅助 T 细胞受体(TCR)与抗原递呈细胞的共受体(co-receptor)。CD4 利用其处于 T 细胞内部的部分通过募集(recruiting)酶放大由 TCR 产生的信号,所述酶已知为淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶,在活化 T 细胞中对多种参与信号级联(signalling cascade)的分子的活化是必不可少的。CD4 还利用其胞外域(extracellular domain)直接与抗原递呈细胞表面的 MHC II 类分子相互作用。HIV-1 利用 CD4 获得进入宿主 T 细胞的入口,并通过将已知为 gp120 的病毒包膜蛋白结合至 CD4 来完成这一过程。与 CD4 的结合使 gp120 的构象产生变化,允许 HIV-1 结合至宿主细胞上表达的共受体。这些共受体为趋化因子受体 CCR5 或 CXCR4,在感染过程中这些共受体中何者得以利用取决于病毒感染的是巨噬细胞还是辅助 T 细胞。在另一病毒蛋白(gp41)结构改变之后,HIV 将融合肽(fusion peptide)插入宿主细胞,允许病毒外膜与细胞膜融合。参见 Miceli MC, Parnes JR(1993),“Role of CD4 and CD8 in T cell activation and differentiation”, Adv. Immunol. 53:59-122。

[0007] 本发明针对抑制 P24 蛋白产生或促进 P24 蛋白消除的方法和药物组合物。

[0008] 对现有问题的解决方案具有用于抑制 P24 蛋白产生或促进 P24 蛋白消除的药物组

合物的形式,所述药物组合物包含活性强化形式的抗 CD4 受体抗体。

发明内容

[0009] 在一个方面,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包含活性强化形式的抗 CD4 受体抗体。在一个实施方式中,所述药物组合物进一步包含固态载体,其中,将所述活性强化形式的抗 CD4 受体抗体浸渍至固态载体上。在一个变型中,药物组合物处于片剂形式。

[0010] 优选地,包含所述活性强化形式的抗 CD4 受体蛋白抗体的药物组合物处于 C12、C30 和 C200 顺势疗法稀释液 (homeopathic dilutions) 的混合物形式。特别在考虑之列的是,将所述 C12、C30 和 C200 顺势疗法稀释液的混合物浸渍至固态载体上。

[0011] 优选地,包含所述活性强化形式的抗 CD4 受体抗体的药物组合物处于 C12、C30 和 C50 顺势疗法稀释液的混合物形式。特别在考虑之列的是,将所述 C12、C30 和 C50 顺势疗法稀释液的混合物浸渍至固态载体上。

[0012] 活性强化形式的抗 CD4 受体抗体可为单克隆抗体、多克隆抗体或天然抗体。特别在考虑之列的是,活性强化形式的抗 CD4 受体抗体为多克隆抗体。本发明提供了针对抗原的活性强化形式的抗体,所述抗原具有说明书中所述和所附的权利要求书中所要求保护的序列。

[0013] 在一个变型中,药物组合物包含通过连续的百倍稀释 (successive centesimal dilutions)、且每次稀释时伴以振荡而制备的活性强化形式的抗 CD4 受体抗体。特别在考虑之列的是垂直振荡 (vertical shaking)。

[0014] 在另一方面,本发明提供了抑制 P24 蛋白产生或促进 P24 蛋白消除的方法,所述方法包括给予活性强化形式的抗 CD4 受体抗体,从而抑制 P24 蛋白产生或促进 P24 蛋白消除。优选地,活性强化形式的抗 CD4 受体抗体以药物组合物的形式给药。

[0015] 在一个实施方式中,药物组合物以固体口服剂型的形式给药,所述固体口服剂型包含药学上可接受的载体和浸渍至所述载体上的所述活性强化形式的抗 CD4 受体抗体。在一个变型中,所述固体口服剂型是片剂。提供了变型和实施方式。

[0016] 根据本发明的方法方面,可将药物组合物以 1-2 单位剂型给药,各剂型每日给药 1-4 次。在一个变型中,药物组合物每日给药 2 次,每次给药由 2 种口服剂型组成。在一个变型中,药物组合物以 1-2 单位剂型给药,各剂型每日给药 2 次。可将关于本发明组合物方面所述的所有变型与实施方式以本发明的方法方面进行使用。

具体实施方式

[0017] 参考所附的权利要求书对本发明进行限定。考虑到权利要求书,下述术语汇编提供了有关定义。

[0018] 本文所使用的术语“抗体”的意味着特异性地结合至另一分子的特定空间和极性结构、并因此被定义为与另一分子的特定空间和极性结构互补的免疫球蛋白。权利要求书中所列举的抗体可包括完全免疫球蛋白或其片段,可为天然抗体、多克隆抗体或单克隆抗体,并可包括多个类及同种型,例如 IgA、IgD、IgE、IgG1、IgG2a、IgG2b 和 IgG3、IgM 等。免疫球蛋白的片段可包括 Fab、Fv 和 $F(ab')_2$ 以及 Fab' 等。单数“抗体 (antibody)”包括复数“抗体 (antibodies)”。

[0019] 相对于本文所列举的抗体,术语“活性强化形式”或“强化形式”分别用于表示任意的抗体初始溶液的顺势疗法强化产物。“顺势疗法强化”表示利用顺势疗法的方法对有关物质的初始溶液赋予顺势疗法效力 (potency)。尽管不限于此,但是“顺势疗法强化”可包括例如结合外部处理、尤其是竖直 (机械) 振荡的重复的连续稀释。换句话说,根据顺势疗法技术,对抗体的初始溶液进行连续的重复稀释并对每次获得的溶液进行多次竖直振荡。抗体处于溶剂 (优选水或水 - 乙醇混合物) 中的初始溶液的优选浓度范围为约 0.5mg/ml 至约 5.0mg/ml。制备各组分 (即抗体溶液) 的优选过程为:使用抗体初级基质溶液 (primary matrix solution) (原始酞剂, mother tincture) 分别被稀释 100^{12} 、 100^{30} 和 100^{200} 倍的 3 种水稀释液或水 - 醇稀释液的混合物,相当于百倍顺势疗法稀释液 (C12、C30 和 C200);或者使用抗体初级基质溶液分别被稀释 100^{12} 、 100^{30} 和 100^{50} 倍的 3 种水稀释液或水 - 醇稀释液的混合物,相当于百倍顺势疗法稀释液 (C12、C30 和 C50)。在美国专利号 7,572,441 和 7,582,294 中描述了顺势疗法强化的实例,以引用的方式将其内容整体并入本文并用于所述目的。同时,术语“活性强化形式”用在权利要求书中,术语“极低剂量”用在实施例中。术语“极低剂量”在通过研究和使用的顺势疗法稀释和强化形式的物质而产生的领域中成为行业术语。术语“极低剂量”意味着完全支持并与权利要求书中的所使用的术语“活性强化”形式基本上同义。

[0020] 换句话说,当存在三个因素时,抗体处于“活性强化”或“强化”形式。首先,“活性强化”形式的抗体为顺势疗法领域广泛接受的制备方法的产品。其次,“活性强化”形式的抗体必须具备通过现代药理学广泛接受的方法确定的生物活性。第三,“活性强化”形式的抗体所表现出的生物活性不能由顺势疗法方法终产物中的抗体分子形式的存在加以解释。

[0021] 例如,抗体的活性强化形式可通过使处于分子形式的初始独立抗体经受联合外部作用 (如机械振荡) 的连续多重稀释而制备。浓度降低过程中的外部处理还可通过例如暴露至超声、电磁或其它物理因素来完成。V. Schwabe, “Homeopathic medicines”, M., 1967, 美国专利号 7,229,648 和 4,311,897 (以引用的方式将其内容整体并入本文并用于所述目的) 描述了顺势疗法领域中广泛接受的顺势疗法强化方法。这一过程使得初始分子形式抗体的分子浓度的均匀降低。重复这一过程直至获得期望的顺势疗法效力。对于单独的抗体,可通过将中间稀释液在期望的药理学模型中进行生物测试来确定所需的顺势疗法效力。尽管不限于此,但是“顺势疗法强化”可包括例如与外部处理、尤其是竖直 (机械) 振荡相结合的重复的连续稀释。换句话说,根据顺势疗法技术,对抗体的初始溶液进行连续的重复稀释并对每次获得的溶液进行多次竖直振荡。抗体处于溶剂 (优选水或水 - 乙醇混合物) 中的初始溶液的优选浓度范围为约 0.5mg/ml 至约 5.0mg/ml。制备各组分 (即抗体溶液) 的优选过程为:使用抗体初级基质溶液 (原始酞剂) 分别被稀释 100^{12} 、 100^{30} 和 100^{200} 倍的 3 种水稀释液或水 - 醇稀释液的混合物,相当于百倍顺势疗法稀释液 C12、C30 和 C200;或者使用抗体初级基质溶液分别被稀释 100^{12} 、 100^{30} 和 100^{50} 倍的 3 种水稀释液或水 - 醇稀释液的混合物,相当于百倍顺势疗法稀释液 C12、C30 和 C50。例如在美国专利号 7,229,648 和 4,311,897 中,也提供了如何获得期望效力的实例,以引用方式将其并入本文用于所述目的。在下文将更加详细地描述适用于本文所述的“活性强化”形式抗体的过程。

[0022] 关于用顺势疗法对人类受试者进行治疗已有许多争议。虽然本发明依靠已接受的顺势疗法方法来获得“活性强化”形式的抗体,但是其并不仅仅依赖于在人类受试者中进行

顺势疗法来证明其活性。本申请的发明人出乎预料地发现、并在已接受的药理学模型中充分证明,由起始分子形式的抗体进行连续多次稀释而最终得到的溶剂具有明确的活性,且与痕量分子形式抗体在目标稀释液中的存在无关。将本文所提供的“活性强化”形式的抗体在广泛接受的药理学活性模型中测试其生物活性。下文进一步提供的实验提供了在此类模型中的生物活性的证据;其与以下作用相关:更高的抗病毒作用以及可能的免疫趋向作用 (immunotropic action)、CD4 淋巴细胞活性增强以及 CD4 细胞表面上受体数量的富集。

[0023] 同样,所要求保护的“活性强化”形式的抗体仅涵盖溶液或固体制剂,所述溶液或固体制剂的生物活性不能由初始、起始溶液中余留的分子形式抗体的存在进行解释。换句话说,虽然“活性强化”形式的抗体可包含痕量的初始分子形式抗体也在考虑之列,但是由于连续稀释后余留的分子形式抗体的浓度极低,因此本领域技术人员不能以任何程度的合理性将在已接受的药理学模型中观察到的生物活性归因于余留的分子形式抗体。虽然本发明并不受任何具体理论的限制,但是本发明的“活性强化”形式抗体的生物活性并不归因于初始分子为处于液体形式或固体形式的、“活性强化”形式的抗体,其中分子形式抗体的浓度低于阿伏伽德罗常数。在分子形式治疗物质的药理学中,通常制作剂量-响应曲线,在该曲线中,以药理学响应水平对所给予受者或在体外进行测试的活性药物的浓度作图。产生任何可检测的响应的药物最低水平被称为阈剂量 (threshold dose)。特别在考虑之列并优选的是,“活性强化”形式的抗体以低于所给定生物学模型中的分子形式抗体的阈剂量的浓度包含分子抗体 (如果有的话)。

[0024] 本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包含:活性强化形式的抗 CD4 受体抗体,如下文中更加详细的描述,所述抗体根据强化的顺势疗法技术通过重复、持续的稀释和中间产物的外部振荡作用来制备。本发明的药物组合物在抑制 P24 蛋白产生或促进 P24 蛋白消除方面特别有用。如实施例所示,本发明的药物组合物具备预料不到的治疗效果,这显示了药物组合物本身在与 P24 蛋白产生增加相联系的疾病的治疗方面具有特别疗效。

[0025] 本发明的药物组合物扩展了可用于抑制 P24 蛋白产生或促进 P24 蛋白消除的制剂库。

[0026] 根据本发明的这一方面的药物组合物可处于液态或固态形式。药物组合物中所含的活性强化形式抗体由初始分子形式的抗体通过顺势疗法领域所接受的方法制备。起始抗体可为根据已知方法制备的单克隆抗体或多克隆抗体,所述已知方法例如 Immunotechniques, G. Frimel, M., “Meditryna”, 1987, 第 9-33 页; “Hum. Antibodies. Monoclonal and recombinant antibodies, 30 years after”, Laffly E., Sodoyer R. 著, 2005, Vol. 14., N1-2., 第 33-55 页中所述,以引用的方式将其内容并入本文。

[0027] 单克隆抗体可通过如杂交瘤技术获得。所述方法的初始步骤包括基于已在多克隆抗血清制备过程中开发出的原则进行免疫。工作的进一步步骤包括制备出产生具有相同特异性的抗体克隆的杂交细胞。其各自的分离使用与多克隆抗血清制备情况中相同的方法进行。

[0028] 多克隆抗体可通过动物的主动免疫获得。为了这一目的,例如使合适的动物 (如兔) 接受适当抗原 (CD4 受体) 的一系列注射。动物的免疫系统产生相应的抗体,以已知方法从动物中进行收集。这一过程使得能够制备富含单特异性抗体的血清。

[0029] 如果需要的话,包含抗体的血清例如可通过使用亲和色谱、盐沉淀分级分离或离

子交换色谱进行纯化。可将所得到的经纯化的、富含抗体的血清用作制备活性强化形式抗体的起始材料。所得到的处于溶剂（优选水或水-乙醇混合物）中的初始抗体溶液的优选浓度范围为约 0.5mg/ml 至约 5.0mg/ml。

[0030] 制备本发明所述复合药物的各组分的优选过程为：使用抗体初级基质溶液分别被稀释 100^{12} 、 100^{30} 和 100^{50} 倍的 3 种水-醇稀释液的混合物，相当于百倍顺势疗法稀释液 C12、C30 和 C50；或者使用抗体初级基质溶液分别被稀释 100^{12} 、 100^{30} 和 100^{200} 倍的 3 种水-醇稀释液的混合物，相当于百倍顺势疗法稀释液 C12、C30 和 C200。为制备固体剂型，将固态载体通过顺势疗法方法用所获得的期望稀释液进行处理。为获得本发明复合物的固体单位剂型，用各稀释液对载体物质进行浸渍。为制备期望的复合剂型，两种浸渍顺序都是适合的。

[0031] 在优选的实施方式中，用于制备包含本发明所述药物组合物的活性强化形式的起始材料是针对相应抗原的动物产多克隆抗体，即，CD4 受体。为获得活性强化形式的抗 CD4 受体多克隆抗体，可将期望的抗原作为免疫原注射入实验动物、优选兔中。抗 CD4 受体多克隆抗体可使用以下序列的人 CD4 受体的整个分子获得：

[0032] SEQ ID NO :1

[0033] Met Asn Arg Gly Val Pro Phe Arg His Leu Leu Leu Val Leu Gln

[0034] 1 5 10 15

[0035] Leu Ala Leu Leu Pro Ala Ala Thr Gln Gly Lys Lys Val Val Leu

[0036] 16 20 25 30

[0037] Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gln

[0038] 31 35 40 45

[0039] Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn Gln Ile Lys

[0040] 46 50 55 60

[0041] Ile Leu Gly Asn Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro Ser Lys

[0042] 61 65 70 75

[0043] Leu Asn Asp Arg Ala Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln Gly

[0044] 76 80 85 90

[0045] Asn Phe Pro Leu Ile Ile Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser Asp

[0046] 91 95 100 105

[0047] Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu

[0048] 106 110 115 120

[0049] Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn Ser Asp Thr His Leu Leu Gln

[0050] 121 125 130 135

[0051] Gly Gln Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu Ser Pro Pro Gly Ser Ser

[0052] 136 140 145 150

[0053] Pro Ser Val Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly Lys Asn Ile Gln Gly

[0054] 151 155 160 165

[0055] Gly Lys Thr Leu Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu Gln Asp Ser Gly

[0056] 166 170 175 180

[0057] Thr Trp Thr Cys Thr Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys Val Glu Phe

[0058]	181	185	190	195
[0059]	Lys Ile Asp Ile Val Val Leu Ala Phe Gln Lys Ala Ser Ser Ile			
[0060]	196	200	205	210
[0061]	Val Tyr Lys Lys Glu Gly Glu Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro Leu			
[0062]	211	215	220	225
[0063]	Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu Thr Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp			
[0064]	226	230	235	240
[0065]	Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser Lys Ser Trp Ile Thr Phe Asp			
[0066]	241	245	250	255
[0067]	Leu Lys Asn Lys Glu Val Ser Val Lys Arg Val Thr Gln Asp Pro			
[0068]	256	260	265	270
[0069]	Lys Leu Gln Met Gly Lys Lys Leu Pro Leu His Leu Thr Leu Pro			
[0070]	271	275	280	285
[0071]	Gln Ala Leu Pro Gln Tyr Ala Gly Ser Gly Asn Leu Thr Leu Ala			
[0072]	286	290	295	300
[0073]	Leu Glu Ala Lys Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val Asn Leu Val			
[0074]	301	305	310	315
[0075]	Val Met Arg Ala Thr Gln Leu Gln Lys Asn Leu Thr Cys Glu Val			
[0076]	316	320	325	330
[0077]	Trp Gly Pro Thr Ser Pro Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu Glu			
[0078]	331	335	340	345
[0079]	Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val			
[0080]	346	350	355	360
[0081]	Leu Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser			
[0082]	361	365	370	375
[0083]	Gly Gln Val Leu Leu Glu Ser Asn Ile Lys Val Leu Pro Thr Trp			
[0084]	376	380	385	390
[0085]	Ser Thr Pro Val Gln Pro Met Ala Leu Ile Val Leu Gly Gly Val			
[0086]	391	395	400	405
[0087]	Ala Gly Leu Leu Leu Phe Ile Gly Leu Gly Ile Phe Phe Cys Val			
[0088]	406	410	415	420
[0089]	Arg Cys Arg His Arg Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met Ser Gln Ile			
[0090]	421	425	430	435
[0091]	Lys Arg Leu Leu Ser Glu Lys Lys Thr Cys Gln Cys Pro His Arg			
[0092]	436	440	445	450
[0093]	Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro Ile			
[0094]	451	445	458	
[0095]	抗 CD4 受体多克隆抗体可使用选自于例如以下氨基酸序列的 CD4 受体的多肽片段获得：			

[0096] SEQ ID NO :2
 [0097] Gly Lys Lys Val Val Leu
 [0098] 26 30
 [0099] Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gln
 [0100] 31 35 40 45
 [0101] Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn Gln Ile Lys
 [0102] 46 50 55 60
 [0103] Ile Leu Gly Asn Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro Ser Lys
 [0104] 61 65 70 75
 [0105] Leu Asn Asp Arg Ala Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln Gly
 [0106] 76 80 85 90
 [0107] Asn Phe Pro Leu Ile Ile Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser Asp
 [0108] 91 95 100 105
 [0109] Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu
 [0110] 106 110 115 120
 [0111] Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn Ser Asp Thr His Leu Leu Gln
 [0112] 121 125 130 135
 [0113] Gly Gln Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu Ser Pro Pro Gly Ser Ser
 [0114] 136 140 145 150
 [0115] Pro Ser Val Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly Lys Asn Ile Gln Gly
 [0116] 151 155 160 165
 [0117] Gly Lys Thr Leu Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu Gln Asp Ser Gly
 [0118] 166 170 175 180
 [0119] Thr Trp Thr Cys Thr Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys Val Glu Phe
 [0120] 181 185 190 195
 [0121] Lys Ile Asp Ile Val Val Leu Ala Phe Gln Lys Ala Ser Ser Ile
 [0122] 196 200 205 210
 [0123] Val Tyr Lys Lys Glu Gly Glu Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro Leu
 [0124] 211 215 220 225
 [0125] Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu Thr Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp
 [0126] 226 230 235 240
 [0127] Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser Lys Ser Trp Ile Thr Phe Asp
 [0128] 241 245 250 255
 [0129] Leu Lys Asn Lys Glu Val Ser Val Lys Arg Val Thr Gln Asp Pro
 [0130] 256 260 265 270
 [0131] Lys Leu Gln Met Gly Lys Lys Leu Pro Leu His Leu Thr Leu Pro
 [0132] 271 275 280 285
 [0133] Gln Ala Leu Pro Gln Tyr Ala Gly Ser Gly Asn Leu Thr Leu Ala
 [0134] 286 290 295 300

[0135]	Leu Glu Ala Lys Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val Asn Leu Val			
[0136]	301	305	310	315
[0137]	Val Met Arg Ala Thr Gln Leu Gln Lys Asn Leu Thr Cys Glu Val			
[0138]	316	320	325	330
[0139]	Trp Gly Pro Thr Ser Pro Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu Glu			
[0140]	331	335	340	345
[0141]	Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val			
[0142]	346	350	355	360
[0143]	Leu Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser			
[0144]	361	365	370	375
[0145]	Gly Gln Val Leu Leu Glu Ser Asn Ile Lys Val Leu Pro Thr Trp			
[0146]	376	380	385	390
[0147]	Ser Thr Pro Val Gln Pro Met Ala Leu Ile Val Leu Gly Gly Val			
[0148]	391	395	400	405
[0149]	Ala Gly Leu Leu Leu Phe Ile Gly Leu Gly Ile Phe Phe Cys Val			
[0150]	406	410	415	420
[0151]	Arg Cys Arg His Arg Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met Ser Gln Ile			
[0152]	421	425	430	435
[0153]	Lys Arg Leu Leu Ser Glu Lys Lys Thr Cys Gln Cys Pro His Arg			
[0154]	436	440	445	450
[0155]	Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro Ile			
[0156]	451	445	458	
[0157]	SEQ ID NO :3			
[0158]		Ile Gly Leu Gly Ile Phe Phe Cys Val		
[0159]		412	415	420
[0160]	Arg Cys Arg His Arg Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met Ser Gln Ile			
[0161]	421	425	430	435
[0162]	Lys Arg Leu Leu Ser Glu Lys Lys Thr Cys Gln Cys Pro His Arg			
[0163]	436	440	445	450
[0164]	Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro Ile			
[0165]	451	445	458	
[0166]	SEQ ID NO :4			
[0167]		Gly Lys Lys Val Val Leu		
[0168]		26		30
[0169]	Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gln			
[0170]	31	35	40	45
[0171]	Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn Gln Ile Lys			
[0172]	46	50	55	60
[0173]	SEQ ID NO :5			

[0174]				Asp
[0175]	91	95	100	105
[0176]	Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln			
[0177]	106	110	115	119
[0178]	SEQ ID NO :6			
[0179]			Lys Glu Glu Val Gln Leu	
[0180]			115	120
[0181]	Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn Ser Asp Thr His Leu Leu Gln			
[0182]	121	125	130	135
[0183]	Gly Gln Ser Leu			
[0184]	136	139		

[0185] 制备起始抗 CD4 受体多克隆抗体的示例性过程可描述如下。在采血前 7-9 天,将期望抗原经 1-3 次静脉注射至兔,以增高兔血流中的多克隆抗体水平。一旦免疫后,采集血样以测试抗体水平。通常,可溶性抗原免疫反应在抗原第一次注射后 40-60 天内达到最高水平。第一个免疫周期结束后,兔具有 30 天的康复期,之后经另外的 1-3 次静脉注射进行再次免疫。

[0186] 为获得包含期望抗体的抗血清,从兔中收集免疫后的兔血液并置于 50ml 离心管中。用木质药匙将试管壁上所形成的产物凝块移除,将搅拌棒置于试管中心的凝块中。然后将血液放置于冷却器中于 40°C 的温度下过夜。第二天,将药匙上的血块移除,将剩余液体在 13000 转 / 分下离心 10min。上清液体为目标抗血清。所获得的抗血清通常为黄色。向抗血清加入 20wt% 的 NaN_3 至最终浓度为 0.02% 并在 -20°C 的温度下于冷冻状态贮存至使用,或者不加入 NaN_3 而在 -70°C 的温度下贮存至使用。为了从抗血清中分离目标抗 γ 干扰素抗体,下述固相吸附顺序很适合:

[0187] 将 10ml 兔抗血清用 0.15M 的 NaCl 稀释 2 倍,之后加入 6.26g Na_2SO_4 ,混合并在 4°C 下孵育 12-16 小时。将沉淀物经离心移除,在 10ml 磷酸盐缓冲液中稀释并使用相同的缓冲液在环境温度下透析过夜。移除沉淀物后,将溶液加样至用磷酸盐缓冲液平衡后的 DEAE-纤维素柱。通过在 280nm 处对洗脱液的光密度进行测量来确定抗体馏分。

[0188] 使用亲和色谱法,通过将所获得的抗 CD4 抗原抗体附至色谱介质的不溶性基质上、并随后用浓的盐溶液洗脱,对所分离出的粗抗体进行纯化。

[0189] 将所得的缓冲溶液用作顺势疗法稀释方法的起始溶液,所述顺势疗法稀释方法用来制备活性强化形式的抗体。抗原纯化的抗 CD4 受体多克隆兔抗体的初始基质溶液的优选浓度为 0.5-5.0mg/ml,优选 2.0-3.0mg/ml。

[0190] 活性强化形式的抗 CD4 受体抗体可由初始溶液经顺势疗法强化来制备,优选使用通过连续稀释来成比例降低浓度的如下方法:将 1 份的各在先溶液 (preceding solution) (由初始溶液开始) 连续稀释于 9 份 (十倍稀释)、或连续稀释于 99 份 (百倍稀释)、或连续稀释于 999 份 (千倍稀释) 的中性溶剂中,用浓度范围为约 0.5mg/ml 至约 5.0mg/ml 的处于溶剂 (优选水或水-乙醇混合物) 中的初始抗体溶液结合外部作用来起始。所述外部作用优选包括每次稀释时的多次竖直振荡 (稀释增效法, dynamization)。优选将单独的容器用于后续各次稀释,直至所需效力水平或稀释系数。这一方法在顺势疗法领域中被广泛

接受。参见例如 V. Schwabe, "Homeopathic medicines", M., 1967, 第 14-29 页, 以引用的方式将其并入本文用于所述目的。

[0191] 例如, 为了制备第 12 百倍稀释液 (表示为 C12), 将 1 份浓度为 3.0mg/ml 的抗 CD4 受体抗体的初始基质溶液稀释于 99 份中性水溶剂或水-醇溶剂 (优选 15% 乙醇) 中, 并随后进行多次 (10 次以上) 竖直振荡以制成第 1 百倍稀释液 (表示为 C1)。第 2 百倍稀释液 (C2) 由第 1 百倍稀释液 C1 制备。将这一过程重复 11 次, 从而制得第 12 百倍稀释液 C12。因此, 第 12 百倍稀释液 C12 表示通过将 1 份浓度为 3.0mg/ml 的抗 γ 干扰素抗体的初始基质溶液在处于不同容器内的 99 份中性溶剂中连续稀释 12 次所获得的溶液, 相当于百倍顺势疗法稀释液 C12。以相应的稀释系数进行类似过程, 获得 C30、C50 和 C200 稀释液。可将中间稀释液在期望的生物模型中进行测试以检测活性。用于本发明组合物的优选活性强化形式为 C12、C30 和 C50 稀释液混合物或 C12、C30 和 C200 稀释液混合物。当将活性物质的多种顺势疗法稀释液 (主要为百倍稀释液) 的混合物用作生物活性液体组分时, 组合物的各组分 (如, C12、C30、C50、C200) 分别根据上述过程制备, 直至获得倒数第二份稀释液 (例如, 分别直至 C11、C29 和 C199), 然后根据混合物组成将 1 份的各组分加入一个容器中, 并与所需量的溶剂 (如, 用 97 份以进行百倍稀释) 进行混合。

[0192] 可将活性物质作为多种顺势疗法稀释液、例如十倍和 / 或百倍稀释液 (D20、C30、C100 或 C12、C30、C50 或 C12、C30、C200 等) 的混合物来使用, 其效力通过在合适的生物模型、例如本文实施例所述的模型中对稀释液进行测试, 从而以实验的方式确定。

[0193] 在强化和浓度降低的过程中, 可将竖直振荡替代为外部暴露至超声、电磁场、或顺势疗法领域中接受的任何类似的外部作用过程。

[0194] 本发明的药物组合物优选可处于液体或固体单位剂型的形式。优选的液态载体为水或水-乙醇混合物。

[0195] 可通过用活性强化形式的活性组分水溶液或水-醇溶液的混合物对药学上可接受的固态载体进行浸渍, 来制备本发明药物组合物的固体单位剂型。或者, 可用各所需稀释液对载体进行连续浸渍。两种浸渍顺序都可接受。

[0196] 优选处于固体单位剂型的药物组合物由药学上可接受的载体的颗粒制备, 所述颗粒预先用活性强化形式抗 CD4 受体抗体的水稀释液或水-醇稀释液饱和。固体剂型可为药学领域中已知的任何剂型, 包括片剂、胶囊、锭剂及其它。作为非活性药物成分, 可使用葡萄糖、蔗糖、麦芽糖、淀粉、异麦芽糖、异麦芽酮糖醇及制药中使用的其它单糖、寡糖和多糖, 还可使用上述非活性药物成分与其它药学上可接受的赋形剂的工艺混合物, 所述赋形剂如异麦芽酮糖醇、交联聚维酮、甜蜜素 (sodium cyclamate)、糖精钠、无水柠檬酸等, 包括润滑剂、崩解剂、粘结剂和着色剂。优选的载体为乳糖和异麦芽酮糖醇。药物剂型可进一步包含标准的药物赋形剂, 例如微晶纤维素、硬脂酸镁和柠檬酸。

[0197] 为制备固体口服剂型, 将乳糖的 100-300 μ m 颗粒用活性强化形式的抗 CD4 受体抗体的水溶液或水-醇溶液、以 1kg 抗体溶液对 5kg 或 10kg 乳糖 (1 : 5 至 1 : 10) 的比例进行浸渍。为了实现浸渍效果, 使乳糖颗粒在沸腾床设备 (如, Hüttlin GmbH 的 "Hüttlin Pilotlab") 中的流化床中接受饱和灌洗 (saturation irrigation), 随后经由加热的空气流在低于 40°C 的温度下进行干燥。将用活性强化形式抗体饱和的估计量的干燥颗粒 (10-34 重量份) 置于混合器内, 并与 25-45 重量份的 "非饱和" 纯乳糖 (用于在不降低治疗

功效的情况下,降低成本、简化和加速工艺方法的目的)、以及 0.1-1 重量份的硬脂酸镁和 3-10 重量份的微晶纤维素一起进行混合。将所获得的片状物质进行均匀混合,并通过直接干压成型(如,在 Korsch-XL400 压片机中)进行压片,从而形成 150-500mg、优选 300mg 的圆丸。压片后,获得 300mg 的丸剂,所述丸剂用活性强化形式抗 CD4 受体抗体的水-醇溶液饱和(3.0-6.0mg/丸),所述活性强化形式抗体处于百倍顺势疗法稀释液 C12、C30 和 C50 或百倍顺势疗法稀释液 C12、C30 和 C200 的混合物的形式。

[0198] 尽管本发明并不受任何具体理论限制,但是认为,本文所述的活性强化形式抗体并不包含足够具有归因于此类分子形式的生物活性的量的分子形式抗体。本发明复合药物(药物组合物)的生物活性在所附的实施例中得以充分说明。

[0199] 本发明复合物优选每日给药 1-4 次,优选每日给药 2 次,每次给药包括 1-2 单位复合剂型。

[0200] 参考所附的非限制性实施例对本发明进行进一步的说明。

[0201] 实施例

[0202] 实施例 1

[0203] 对通过极低剂量的抗 CD4 受体兔多克隆抗体(C12+C30+C50 顺势疗法稀释液的混合物)(ULD Ab CD4)抑制 P24 蛋白产生或促进 P24 蛋白消除的效力的评价,通过使用感染有 HIV-1LAI 株的人外周血单核细胞在体外进行。

[0204] 以 Ficoll-Hypaque 密度梯度经离心作用,从血清反应阴性(seronegative)的健康供体的血液中分离人外周血单核细胞。所述细胞以 $1 \mu\text{g/mL}$ 的植物血细胞凝集素 P(phytohemagglutinin P)和 5IU/mL 的重组人白细胞介素-2(interleukin-2)激发 3 天。

[0205] 为了评价抑制 P24 蛋白产生或促进 P24 蛋白消除的效力,在细胞感染前 24 小时或细胞感染后 15min 时将产品置于含有 $100 \mu\text{L}$ 活化的单核细胞的孔中,所述感染通过剂量为 100TCID₅₀ 的 HIV-1-LAI (HIV-1-LAI 株的接种液 $50 \mu\text{L}$)进行。在加入孔前,将 ULD Ab CD4($12.5 \mu\text{L}$)与 RPMI1640 培养基(DIFCO)混合,从而获得 $50 \mu\text{L}$ 的最终探测体积(final probe volume)。

[0206] 细胞感染 7 日后收集上清液。使用 Retrotek Elisa 试剂盒,通过抑制源于人外周血单核细胞的上清液中的核心核衣壳蛋白 P24 蛋白的水平来测量产品的活性。

[0207] 表明 ULD Ab CD4 在以 HIV-1LAI 株感染细胞前 24h 加入孔时,抑制了 $86 \pm 10\%$ 的 P24 蛋白;在感染后 15min 加入孔时,抑制了 $51 \pm 3\%$ 的 P24 蛋白。因此,这一实验模型证明了极低剂量的抗 CD4 兔多克隆抗体(C12+C30+C50 顺势疗法稀释液混合物)在抑制 P24 蛋白产生或促进 P24 蛋白消除方面的活性。

[0001]

序列表

<110> Epshtein, Oleg Iliich
 <120> 抑制P24蛋白产生或促进P24蛋白消除的方法和药物组合物
 <130> 841-042-PCT
 <140> PCT/IB2011/002355
 <141> 2011-07-15
 <150> RU2010133046
 <151> 2010-08-06
 <160> 6
 <170> BiSSAP 1.0
 <210> 1
 <211> 458
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <221> 来源
 <222> 1..458
 <223> /mol_type="蛋白"
 /生物="智人"
 <400> 1
 Met Asn Arg Gly Val Pro Phe Arg His Leu Leu Leu Val Leu Gln Leu
 1 5 10 15
 Ala Leu Leu Pro Ala Ala Thr Gln Gly Lys Lys Val Val Leu Gly Lys
 20 25 30
 Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser
 35 40 45
 Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn
 50 55 60
 Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro Ser Lys Leu Asn Asp Arg Ala
 65 70 75 80
 Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln Gly Asn Phe Pro Leu Ile Ile
 85 90 95
 Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser Asp Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu
 100 105 110
 Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn
 115 120 125
 Ser Asp Thr His Leu Leu Gln Gly Gln Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu
 130 135 140
 Ser Pro Pro Gly Ser Ser Pro Ser Val Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly
 145 150 155 160
 Lys Asn Ile Gln Gly Gly Lys Thr Leu Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu
 165 170 175
 Gln Asp Ser Gly Thr Trp Thr Cys Thr Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys
 180 185 190
 Val Glu Phe Lys Ile Asp Ile Val Val Leu Ala Phe Gln Lys Ala Ser

[0002]

```

          195                200                205
Ser Ile Val Tyr Lys Lys Glu Gly Glu Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro
  210                215                220
Leu Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu Thr Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp
  225                230                235                240
Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser Lys Ser Trp Ile Thr Phe Asp Leu
          245                250                255
Lys Asn Lys Glu Val Ser Val Lys Arg Val Thr Gln Asp Pro Lys Leu
          260                265                270
Gln Met Gly Lys Lys Leu Pro Leu His Leu Thr Leu Pro Gln Ala Leu
          275                280                285
Pro Gln Tyr Ala Gly Ser Gly Asn Leu Thr Leu Ala Leu Glu Ala Lys
          290                295                300
Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val Asn Leu Val Val Met Arg Ala Thr
  305                310                315                320
Gln Leu Gln Lys Asn Leu Thr Cys Glu Val Trp Gly Pro Thr Ser Pro
          325                330                335
Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu Glu Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser
          340                345                350
Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val Leu Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp
          355                360                365
Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser Gly Gln Val Leu Leu Glu Ser Asn Ile
  370                375                380
Lys Val Leu Pro Thr Trp Ser Thr Pro Val Gln Pro Met Ala Leu Ile
  385                390                395                400
Val Leu Gly Gly Val Ala Gly Leu Leu Leu Phe Ile Gly Leu Gly Ile
          405                410                415
Phe Phe Cys Val Arg Cys Arg His Arg Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met
          420                425                430
Ser Gln Ile Lys Arg Leu Leu Ser Glu Lys Lys Thr Cys Gln Cys Pro
          435                440                445
His Arg Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro Ile
          450                455

```

<210> 2

<211> 434

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 来源

<222> 1. 434

<223> /mol_type="蛋白"
/生物="智人"

<400> 2

```

Gly Lys Lys Val Val Leu Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr
  1                5                10                15
Cys Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser
          20                25                30
Asn Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly
          35                40                45
Pro Ser Lys Leu Asn Asp Arg Ala Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp
          50                55                60
Gln Gly Asn Phe Pro Leu Ile Ile Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser
  65                70                75                80

```

[0003]

```

Asp Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu
      85                      90                      95
Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn Ser Asp Thr His Leu Leu Gln Gly
      100                      105                      110
Gln Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu Ser Pro Pro Gly Ser Ser Pro Ser
      115                      120                      125
Val Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly Lys Asn Ile Gln Gly Gly Lys Thr
      130                      135                      140
Leu Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu Gln Asp Ser Gly Thr Trp Thr Cys
      145                      150                      155                      160
Thr Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys Val Glu Phe Lys Ile Asp Ile Val
      165                      170                      175
Val Leu Ala Phe Gln Lys Ala Ser Ser Ile Val Tyr Lys Lys Glu Gly
      180                      185                      190
Glu Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro Leu Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu
      195                      200                      205
Thr Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser
      210                      215                      220
Lys Ser Trp Ile Thr Phe Asp Leu Lys Asn Lys Glu Val Ser Val Lys
      225                      230                      235                      240
Arg Val Thr Gln Asp Pro Lys Leu Gln Met Gly Lys Lys Leu Pro Leu
      245                      250                      255
His Leu Thr Leu Pro Gln Ala Leu Pro Gln Tyr Ala Gly Ser Gly Asn
      260                      265                      270
Leu Thr Leu Ala Leu Glu Ala Lys Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val
      275                      280                      285
Asn Leu Val Val Met Arg Ala Thr Gln Leu Gln Lys Asn Leu Thr Cys
      290                      295                      300
Glu Val Trp Gly Pro Thr Ser Pro Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu
      305                      310                      315                      320
Glu Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val
      325                      330                      335
Leu Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser Gly
      340                      345                      350
Gln Val Leu Leu Glu Ser Asn Ile Lys Val Leu Pro Thr Trp Ser Thr
      355                      360                      365
Pro Val Gln Pro Met Ala Leu Ile Val Leu Gly Gly Val Ala Gly Leu
      370                      375                      380
Leu Leu Phe Ile Gly Leu Gly Ile Phe Phe Cys Val Arg Cys Arg His
      385                      390                      395                      400
Arg Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met Ser Gln Ile Lys Arg Leu Leu Ser
      405                      410                      415
Glu Lys Lys Thr Cys Gln Cys Pro His Arg Phe Gln Lys Thr Cys Ser
      420                      425                      430
Pro Ile

```

<210> 3

<211> 47

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 来源

<222> 1..47

<223> /mol_type="蛋白"
/生物="智人"

[0004]

<400> 3

```
Ile Gly Leu Gly Ile Phe Phe Cys Val Arg Cys Arg His Arg Arg Arg
1          5          10          15
Gln Ala Glu Arg Met Ser Gln Ile Lys Arg Leu Leu Ser Glu Lys Lys
20          25          30
Thr Cys Gln Cys Pro His Arg Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro Ile
35          40          45
```

<210> 4

<211> 36

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 来源

<222> l..36

<223> /mol_type="蛋白"
/生物="智人"

<400> 4

```
Gly Lys Lys Val Val Leu Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr
1          5          10          15
Cys Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser
20          25          30
Asn Gln Ile Lys
35
```

<210> 5

<211> 15

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 来源

<222> l..15

<223> /mol_type="蛋白"
/生物="智人"

<400> 5

```
Asp Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln
1          5          10          15
```

<210> 6

<211> 25

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 来源

<222> l..25

<223> /mol_type="蛋白"
/生物="智人"

[0005]

<400> 6

Lys Glu Glu Val Gln Leu Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn Ser Asp
1 5 10 15
Thr His Leu Leu Gln Gly Gln Ser Leu
20 25