



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112316108 B

(45) 授权公告日 2024.04.16

(21) 申请号 202010343618.3	CN 103933547 A, 2014.07.23
(22) 申请日 2020.04.27	TW 201625286 A, 2016.07.16
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 112316108 A	US 2017080048 A1, 2017.03.23
(43) 申请公布日 2021.02.05	US 2019091286 A1, 2019.03.28
(30) 优先权数据 16/514,740 2019.07.17 US	TW 201410253 A, 2014.03.16
(73) 专利权人 磨法生物科技股份有限公司 地址 中国台湾新北市深坑区北深路三段 270巷12号8楼之1	US 2007207954 A1, 2007.09.06
(72) 发明人 傅煦媛 郑宇哲	US 5271943 A, 1993.12.21
(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司 专利代理师 沈锦华	CN 107693842 A, 2018.02.16
(51) Int. Cl. A61K 38/08 (2019.01) A61K 38/16 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01) A61P 17/02 (2006.01)	US 6165994 A, 2000.12.26
(56) 对比文件 CN 101628110 A, 2010.01.20	TW 201200149 A, 2012.01.01
	TW 201914599 A, 2019.04.16
	关志宇主编.《药物制剂辅料与包装材料》. 中国医药科技出版社, 2017, 第114-115页.
	Hui Zhou. Effect of recombinant Ganoderma lucidum immunoregulatory protein on cyclophosphamide-induced leukopenia in mice.《Immunopharmacol Immunotoxicol》. 2013, 第35卷 (第3期), 第426- 433页.
	审查员 谢培
	权利要求书1页 说明书5页 序列表2页 附图6页

(54) 发明名称
促进及治疗慢性伤口愈合的组合物和方法

(57) 摘要
本发明提供促进及治疗慢性伤口愈合的组合物及方法, 所述组合物为包含灵芝(Ganoderma)免疫调节蛋白或其重组体及凝胶形成剂的组合物。亦提供治疗慢性伤口、溃疡或疮的方法及使用这些组合物的方法。

(B)



1. 一种组合物,其包含0.1%w/w至2%w/w的量的凝胶形成剂及0.0001%w/w至0.05%w/w的量的免疫调节蛋白,其中所述免疫调节蛋白为由SEQ ID NO:4组成的氨基酸序列,及所述组合物具有在5.5至7范围内的pH。

2. 如权利要求1的组合物,其中所述凝胶形成剂是聚乙二醇二丙烯酸酯、聚乙二醇-丙烯酸酯、聚乙二醇-硫醇、聚乙二醇-迭氮化物、聚乙二醇-炔烃、几丁聚糖、玻尿酸、胶原、纤维蛋白、阿拉伯树胶、海藻酸、纳豆胶、芦荟、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素、乙基纤维素、明胶、弹性蛋白、羟基聚酰胺、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、硅酸镁铝、甲基纤维素、泊洛沙姆、聚乙烯醇、黄蓍胶、黄原胶、羧基乙烯基聚合物、淀粉、水可溶胀水胶体、角叉菜胶、玻璃酸盐、琼脂糖、海藻酸盐、丙烯酸盐或丙烯酰基二甲基牛磺酸铵/VP共聚物或其组合。

3. 如权利要求2的组合物,其中所述海藻酸盐是海藻酸钠。

4. 如权利要求1的组合物,其中所述凝胶形成剂是黄原胶、甲基纤维素、纳豆胶、芦荟或丙烯酰基二甲基牛磺酸铵/VP共聚物。

5. 如权利要求1的组合物,其中所述组合物具有在0.05Pa·s至200Pa·s范围内的黏度。

6. 如权利要求1的组合物,其中所述凝胶形成剂的量在0.5%w/w至1.2%w/w的范围内。

7. 一种如权利要求1的组合物在制备用于治疗、加速或促进慢性伤口、溃疡或疮愈合的药物中的用途,其中所述药物包含有效量的如权利要求1的组合物。

8. 如权利要求7的用途,其中所述慢性伤口、溃疡或疮与减少的血液循环、静脉性下肢溃疡、静脉性足部溃疡、动脉性下肢溃疡、动脉性足部溃疡或褥疮溃疡有关。

9. 如权利要求7的用途,其中所述慢性伤口、溃疡或疮与糖尿病有关。

10. 如权利要求7的用途,其中所述免疫调节蛋白的有效量在1mcg/cm²至100mcg/cm²的范围内。

促进及治疗慢性伤口愈合的组合物和方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用于促进慢性伤口愈合或治疗溃疡的组合物和方法。特别地,本发明提供免疫调节蛋白质组合物和其在增强慢性伤口愈合与治疗溃疡中的应用。

背景技术

[0002] 伤口愈合为引起解剖连续性及功能的恢复的复杂动态过程。伤口愈合的典型模型分为三个连续、但重迭的阶段,即:发炎,增殖及最后重塑。

[0003] 对于糖尿病患者而言,诸如轻微伤口、割伤及烧伤等伤害可导致严重健康问题。许多糖尿病患者的伤口愈合缓慢,不能很好地愈合,或者永远无法愈合。有时,可能发生感染。随时间推移,糖尿病引起的高血糖含量可影响神经(神经病变)并导致血液循环不良,此使得皮肤修复所需的血液难以到达受疮或伤口影响的身体部位。若感染在伤口中发展且不进行治疗,其可发展至坏疽阶段。大多数慢性伤口为与缺血、糖尿病、静脉郁滞或压力有关的溃疡。随着人口老龄化及患糖尿病个体的数量增加,预计患病率会增加。慢性溃疡降低患者的生活质量及工作能力,且代表健康照护系统的巨大的经济负担。有时,感染不受控制的人会发生败血症,此是在感染扩散至血液中时发生。败血症可危及生命。

[0004] US 20130172256揭示治疗糖尿病相关的伤口愈合受损的方法,所述方法包括向需要其的患者投与有效量的雌激素替代疗法从而促进伤口愈合的步骤。US9623074B2揭示提供用于促进有需要的个体的伤口愈合或组织损伤治疗的方法,所述方法包含向所述个体投与有效量的一或多种真菌免疫调节蛋白(优选地,灵芝(Ganoderma)免疫调节蛋白)。US 20170014484提供治疗糖尿病患者伤口的方法,其包括向伤口位点投与治疗有效量的趋化介素(C-C基序)配体2(CCL2)。

[0005] 然而,尽管已开发大量药物或组合物用于伤口愈合治疗,但慢性伤口及溃疡的愈合仍然是一项复杂任务。

发明内容

[0006] 本发明惊讶地发现,灵芝免疫调节蛋白或其重组体在治疗、缓和、促进或加速慢性伤口、溃疡或疮愈合方面提供有利效能。因此,本发明提供用以治疗、缓和、促进或加速慢性伤口、溃疡或疮愈合的组合物和方法。

[0007] 在一态样中,本发明提供组合物,其包含约0.1% (w/w) 至约2% (w/w) 的量的凝胶形成剂和约0.0001% (w/w) 至约0.05% (w/w) 的量的免疫调节蛋白,其中所述免疫调节蛋白包含选自自由SEQ ID NO:1至4组成之群的氨基酸序列。

[0008] SEQ ID NO:1至4的序列列示如下。

[0009] LAWNVK (SEQ ID NO:1)

[0010] DLGVRPSYAV (SEQ ID NO:2)

[0011] MSDTALIFTLAWNVKQLAFDYTPNWGRGRPSSFIDTVTFPTVLTDKAYTYRVVVSQKDLGVRPSYAVE SDGSQKINFLEYNSGYGIADTNTIQVYVIDPDTGNNFIVAQWN (SEQ ID NO:3)

[0012] EAEAEFMSDTALIFTLAWNVKQLAFDYTPNWGRGRPSSFIDTVTFPTVLTDKAYTYRVVSGKDLGVR
PSYAVESDGSQKINFLEYSYGIADTNTIQVYVIDPDTGNNFIVAQWNYLEQKLI SEEDLNSAVDHHHHHH (SEQ
ID NO:4)

[0013] 凝胶形成剂的实例包括(但不限于)聚乙二醇(PEG)-二丙烯酸酯、PEG-丙烯酸酯、PEG-硫醇、PEG-迭氮化物、PEG-炔烃、几丁聚糖、玻尿酸、胶原、纤维蛋白、阿拉伯树胶、海藻酸、纳豆胶(natto gum)、芦荟、膨润土、卡波姆(carbomer)、羧甲基纤维素、乙基纤维素、明胶、弹性蛋白、羟基聚酰胺、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、硅酸镁铝、甲基纤维素、泊洛沙姆(poloxamer)、聚乙烯醇、海藻酸钠、黄耆胶、黄原胶、明胶、羧基乙烯基聚合物、淀粉、水可溶胀水胶体、角叉菜胶(carrageenan)、玻璃酸盐、琼脂糖、海藻酸盐、丙烯酸盐和丙烯酰基二甲基牛磺酸铵/VP共聚物。

[0014] 在一些实施例中,凝胶形成剂是黄原胶、甲基纤维素或丙烯酰基二甲基牛磺酸铵/VP共聚物。

[0015] 在一个实施例中,组合物具有在约5.5至约7.5范围内的pH。在一些实施例中,pH在约6.0至约7.5、约6.5至约7.5、约5.5至约7.0、约6.0至约7.0、约6.5至约7.0、约5.5至约6.5或约6.0至约6.5的范围内。

[0016] 在一个实施例中,组合物具有在约0.05Pa·s至约200Pa·s范围内的黏度。在一些实施例中,黏度在约0.1Pa·s至约200Pa·s、约0.5Pa·s至约200Pa·s、约1.0Pa·s至约200Pa·s、约5Pa·s至约200Pa·s、约10.0Pa·s至约200Pa·s、约20.0Pa·s至约200Pa·s、约40.0Pa·s至约200Pa·s、约60.0Pa·s至约200Pa·s、约80.0Pa·s至约200Pa·s、约100.0Pa·s至约200Pa·s、约120Pa·s至约200Pa·s、约140Pa·s至约200Pa·s、约160Pa·s至约200Pa·s、约0.05Pa·s至约160Pa·s、0.05Pa·s至约140Pa·s、0.05Pa·s至约120Pa·s、0.05Pa·s至约100Pa·s、0.05Pa·s至约80Pa·s、0.05Pa·s至约60Pa·s、0.05Pa·s至约40Pa·s、0.05Pa·s至约20Pa·s、0.05Pa·s至约10Pa·s、0.05Pa·s至约5.0Pa·s、0.05Pa·s至约3.0Pa·s或0.05Pa·s至约1.0Pa·s的范围内。

[0017] 在一些实施例中,免疫调节蛋白的量在约0.0001% (w/w) 至约0.03% (w/w)、约0.0001% (w/w) 至约0.01% (w/w)、约0.0001% (w/w) 至约0.03% (w/w)、约0.0001% (w/w) 至约0.01% (w/w)、约0.0001% (w/w) 至约0.005% (w/w)、约0.0001% (w/w) 至约0.003% (w/w)、约0.0001% (w/w) 至约0.001% (w/w) 或约0.0001% (w/w) 至约0.0005% (w/w) 的范围内。

[0018] 在一些实施例中,凝胶形成剂的量在约0.5% (w/w) 至约2.0% (w/w)、约0.5 (w/w) 至约1.5% (w/w)、约0.5 (w/w) 至约1.2% (w/w)、约0.5 (w/w) 至约1.0% (w/w)、约0.1 (w/w) 至约1.5% (w/w)、约0.1 (w/w) 至约1.0% (w/w)、约0.1 (w/w) 至约0.5% (w/w)、约1.0% (w/w) 至约2.0% (w/w) 或约1.5% (w/w) 至约2% (w/w) 的范围内。

[0019] 在另一态样中,本发明提供用于治疗、缓和、加速或促进慢性伤口、溃疡或疮愈合的方法,所述方法包含向有需要的个体提供有效量的本文所述医药组合物。

[0020] 在一个实施例中,免疫调节蛋白的有效量是在约1mcg/cm²至约100mcg/cm²、约1mcg/cm²至约80mcg/cm²、约1mcg/cm²至约60mcg/cm²、约1mcg/cm²至约40mcg/cm²、约1mcg/cm²至约20mcg/cm²、约1mcg/cm²至约10mcg/cm²、约1mcg/cm²至约5mcg/cm²、约5mcg/cm²至约100mcg/cm²、约10mcg/cm²至约100mcg/cm²、约20mcg/cm²至约100mcg/cm²、约40mcg/cm²至约100mcg/cm²、约60mcg/cm²至约100mcg/cm²或约80mcg/cm²至约100mcg/cm²的范围内。

- [0021] 在一个实施例中,慢性伤口、溃疡或疮与糖尿病有关。
- [0022] 在一个实施例中,慢性伤口、溃疡或疮与减少的血液循环、静脉性下肢溃疡、静脉性足部溃疡、动脉性下肢溃疡、动脉性足部溃疡或褥疮溃疡有关。
- [0023] 在一个实施例中,方法进一步包含向个体投与一或多种额外抗生素或抗微生物剂。
- [0024] 图式简单说明
- [0025] 图1显示慢性伤口利用本发明水凝胶的治疗((A)治疗之前;(B)及(C)分别在治疗后一周及两周)。
- [0026] 图2显示糖尿病褥疮利用本发明水凝胶的治疗((A)治疗之前;(B)、(C)及(D)分别在治疗后6、8及14天)。
- [0027] 图3显示糖尿病足利用本发明水凝胶的治疗((A)治疗之前;(B)治疗后82天)。
- [0028] 图4显示慢性褥疮利用本发明水凝胶的治疗((A)治疗之前;及(B)治疗后3天)。
- [0029] 图5显示甲剥离溃疡利用本发明水凝胶的治疗((A)治疗之前;(B)、(C)及(D)治疗后1、4及7天)。

具体实施方式

- [0030] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术及科学术语均具有与熟习本发明所属技术的技术者通常所了解相同的含义。虽然类似于或等效于本文所述的那些的任何方法及材料均可用于本发明的实践或测试,但现在阐述优选方法及材料。本文所提及的所有出版物均以引用方式并入本文中。
- [0031] 在本申请案中,除非另外特定说明,否则单数的使用包括多数,冠词“一(a,an)”意指“至少一个”,且“或”的使用意指“及/或”。
- [0032] 术语“外用”是指通过将化合物施加至身体部位的表面来投与或递送化合物。
- [0033] 术语“伤口愈合”是指组织完整性的部分或完全恢复。
- [0034] 如本文所用,术语“慢性伤口”是指在其他健康个体中愈合的正常时间段内未愈合的伤口。慢性伤口是由于个体的健康而无法愈合的那些;例如,个体循环不良或患有诸如糖尿病的疾病的情形,或个体正服用抑制正常愈合过程的药物的情形。在一些情形中,慢性伤口可保持数周、数月或甚至数年而无法愈合。慢性伤口的实例包括(但不限于)糖尿病溃疡、压疮和热带溃疡。
- [0035] 如本文所用,“促进(promote)”或“增加(increase)”或“促进(promoting)”或“增加(increasing)”在本文中可互换使用。这些术语是指与未经治疗的细胞、组织或个体相比,在经治疗的细胞、组织或个体的量测参数增加。亦可将相同细胞或组织或个体在治疗前和治疗后进行比较。在一些实施例中,与未经治疗的细胞、或组织或个体相比,经治疗的细胞、或组织或个体中的增加是至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、1倍、2倍、3倍、4倍或更多。
- [0036] 如本文所用,“治疗(treatment,treating)”或“改善”在本文中可互换使用。这些术语是指用于获得有益或期望结果(包括但不限于治疗益处及/或预防益处)的途径。
- [0037] 如本文所用,术语“促进伤口愈合”是指与未经治疗的伤口中将观察到的伤口愈合相比,增进伤口愈合。

[0038] 如本文所用,“有效量”意指足以治疗受疾病折磨的个体或减轻与所述疾病相关的症状或并发症的量。

[0039] 如本文所用,“个体”是指人类或非人类动物。

[0040] 如本文所用,术语“外用调配物”(同义,“外用组合物”)在本文中用于指意欲外用或局部施加于需要其的个体的受影响区域的医药制剂。

[0041] 本发明提供包含灵芝免疫调节蛋白或其重组体及凝胶形成剂的组合物。本发明提供用于治疗慢性伤口、溃疡或疮的方法和使用这些组合物的方法。这些组合物意欲以将进一步阐述的各种途径外用施加。

[0042] 灵芝免疫调节蛋白或其重组体包含选自SEQ ID NO:1至4组成的群的氨基酸序列。灵芝免疫调节蛋白或其重组体的制备已阐述于US 7,601,808中。灵芝免疫调节蛋白或其重组体的量是约0.0001% (w/w) 至约0.05% (w/w)。

[0043] 本发明的组合物亦包含凝胶形成剂从而形成黏度在约0.05Pa·s至约200Pa·s范围内的外用凝胶产品。

[0044] 本发明的组合物经调配成5.5至7.5的pH。在一个实施例中,水性介质的pH可通过低浓度的适宜生物相容缓冲成分来调整,这些生物相容缓冲成分的非限制性实例是胺丁三醇、碳酸钠及碳酸氢钠、以及磷酸二氢钠及磷酸氢二钠。

[0045] 本发明的组合物亦可含有一或多种额外抗微生物剂从而增强其对重要病原体(例如,金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)或绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*))的杀菌作用、防止在长期治疗期间产生耐药性的任何菌株的过度生长,或扩大抗菌谱从而包括非细菌性病原体,包括(但不限于)真菌。

[0046] 根据本发明适宜使用的免疫调节蛋白、其重组体或组合物的剂量可由熟习此项技术者基于本文揭示内容来确定。药剂将含有有效剂量的(取决于活性剂的投与途径及药物动力学)适于调配物的外用投与途径的适宜医药载剂及赋形剂。

[0047] 在一个实施例中,给药方案重复例如一次、两次、三次或更多;例如,在有需要个体的剩余生命周期中重复。在另一实施例中,患者是利用本发明的医药组合物以14天治疗的给药方案进行治疗。

[0048] 本发明提供用于治疗可能为慢性的身体的皮肤及黏膜或结缔组织的慢性伤口、溃疡或疮医药组合物及方法。慢性伤口、溃疡或疮可由宽范围事件造成及/或可与其他疾病相关。当伤口未能遵循适当的及时愈合过程从而达成愈合组织的正常的持续且稳定的解剖及功能完整性时,出现慢性伤口(现在通常称为“不可愈合伤口”)或损伤、伤口或溃疡。在三个月的时期内未能在愈合方面取得实质性进展或在部分愈合状态下稳定三个月以上的皮肤损伤可归类为慢性或“不可愈合”伤口。由于患者的年龄和体能以及其他因素(例如,患者所遭受的疾病或病症(例如,循环系统病症))可显著延长正常愈合过程。在这些情况中,六个月后仍未愈合的皮肤损伤可归类为“不可愈合”伤口。“不可愈合”伤口或慢性皮肤损伤在涉及局部损失的表皮及至少部分真皮的局部损失时是溃疡。慢性溃疡性皮肤损伤除正常愈合过程失败以外通常伴有其他症状。典型伴随体征及症状包括以下中之一或多者:疼痛、渗液、臭味、表皮脱落、伤口蔓延、组织坏死、刺激性思维和角化过度。

[0049] 在一些实施例中,欲治疗的慢性伤口、溃疡或疮包括与减少的血液循环有关的那些(例如与静脉功能不全或动脉功能不全有关的下肢溃疡及足部溃疡、褥疮性溃疡、压疮或

褥疮)和与糖尿病有关的损伤。

[0050] 提供以下实例用以说明,但不限制所主张的本发明。

[0051] 实例

[0052] 实例1本发明水凝胶的制备

[0053] 水凝胶调配物的实施列列示于下表中。

编号	凝胶形成剂	免疫调节蛋白	超纯水	pH
A	0.8% (w/w) 丙烯酰基二甲基牛磺酸铵 /VP共聚物	0.005% (w/w)	剩余部分	约6.5
B	2% (w/w) 芦荟	0.05% (w/w)	剩余部分	约6
C	0.1% (w/w) 甲基纤维素	0.0001% (w/w)	剩余部分	约6.5
D	0.5% (w/w) 黄原胶	0.001% (w/w)	剩余部分	约7
E	1% (w/w) 海藻酸钠	0.01% (w/w)	剩余部分	约5.5

[0055] 将具有SEQ ID NO:4的免疫调节蛋白添加至超纯水并然后充分混合。随后,通过连续搅拌将凝胶形成剂添加至所得混合物,直至形成凝胶为止。将所得凝胶在冰箱中于4°C下培养至少16小时。将所得凝胶置于适当容器中储存。

[0056] 实例2慢性伤口的治疗

[0057] 患者的指尖遭受慢性伤口达两年以上且损伤无法痊愈。将实例1的水凝胶C施加至伤口一或两周后,慢性伤口愈合(图1(A)至(C))。

[0058] 实例3与糖尿病有关的伤口、溃疡或疮的治疗

[0059] 在第一病例报告中,患者遭受与糖尿病(DM)有关的褥疮达一个月且损伤无法愈合。将实例1的水凝胶B施加至疮达6天、8天及两周后,疮减小且损伤愈合(图2(A)至(D))。

[0060] 在第二病例报告中,89岁女性DM患者遭受糖尿病足且因此经受截断术。外科手术的后,伤口无法愈合且因此遭受感染。将实例1的水凝胶A施加至伤口达82天的后,伤口愈合(图3(A)及(B))。

[0061] 在第三案例报告中,DM患者遭受足底慢性溃疡达三个月。将实例1的水凝胶E施加至溃疡达17天之后,溃疡减少且损伤愈合(图4(A)及(B))。

[0062] 实例4静脉性溃疡的治疗

[0063] 在一病例报告中,全身性红斑狼疮患者遭受郁滞性溃疡。将实例1的水凝胶D施加至溃疡达14天之后,溃疡减少且损伤愈合(图5(A)及(B))。

- [0001] 【序列表】
- [0002] <110> 磨法生物科技股份有限公司(MYCOMAGIC BIOTECHNOLOGY CO., LTD)
- [0003] 傅煦媛(FU, HSU-YUAN)
- [0004] 郑宇哲(CHENG, YU-CHE)
- [0005] <120> 促进及治疗慢性伤口愈合之组合物及方法
- [0006] <130> M52295/US8780
- [0007] <150> US 14/514,740
- [0008] <151> 2019-07-17
- [0009] <160> 4
- [0010] <170> PatentIn version 3.5
- [0011] <210> 1
- [0012] <211> 6
- [0013] <212> PRT
- [0014] <213> 小孢子灵芝
- [0015] <400> 1
- [0016] Leu Ala Trp Asn Val Lys
- [0017] 1 5
- [0018] <210> 2
- [0019] <211> 10
- [0020] <212> PRT
- [0021] <213> 小孢子灵芝
- [0022] <400> 2
- [0023] Asp Leu Gly Val Arg Pro Ser Tyr Ala Val
- [0024] 1 5 10
- [0025] <210> 3
- [0026] <211> 111
- [0027] <212> PRT
- [0028] <213> 小孢子灵芝
- [0029] <400> 3
- [0030] Met Ser Asp Thr Ala Leu Ile Phe Thr Leu Ala Trp Asn Val Lys Gln
- [0031] 1 5 10 15
- [0032] Leu Ala Phe Asp Tyr Thr Pro Asn Trp Gly Arg Gly Arg Pro Ser Ser
- [0033] 20 25 30
- [0034] Phe Ile Asp Thr Val Thr Phe Pro Thr Val Leu Thr Asp Lys Ala Tyr
- [0035] 35 40 45
- [0036] Thr Tyr Arg Val Val Val Ser Gly Lys Asp Leu Gly Val Arg Pro Ser
- [0037] 50 55 60
- [0038] Tyr Ala Val Glu Ser Asp Gly Ser Gln Lys Ile Asn Phe Leu Glu Tyr

[0039]	65	70	75	80
[0040]	Asn Ser Gly Tyr Gly Ile Ala Asp Thr Asn Thr Ile Gln Val Tyr Val			
[0041]		85	90	95
[0042]	Ile Asp Pro Asp Thr Gly Asn Asn Phe Ile Val Ala Gln Trp Asn			
[0043]		100	105	110
[0044]	<210> 4			
[0045]	<211> 140			
[0046]	<212> PRT			
[0047]	<213> 小孢子灵芝			
[0048]	<400> 4			
[0049]	Glu Ala Glu Ala Glu Phe Met Ser Asp Thr Ala Leu Ile Phe Thr Leu			
[0050]	1	5	10	15
[0051]	Ala Trp Asn Val Lys Gln Leu Ala Phe Asp Tyr Thr Pro Asn Trp Gly			
[0052]		20	25	30
[0053]	Arg Gly Arg Pro Ser Ser Phe Ile Asp Thr Val Thr Phe Pro Thr Val			
[0054]		35	40	45
[0055]	Leu Thr Asp Lys Ala Tyr Thr Tyr Arg Val Val Val Ser Gly Lys Asp			
[0056]		50	55	60
[0057]	Leu Gly Val Arg Pro Ser Tyr Ala Val Glu Ser Asp Gly Ser Gln Lys			
[0058]	65	70	75	80
[0059]	Ile Asn Phe Leu Glu Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Ile Ala Asp Thr Asn			
[0060]		85	90	95
[0061]	Thr Ile Gln Val Tyr Val Ile Asp Pro Asp Thr Gly Asn Asn Phe Ile			
[0062]		100	105	110
[0063]	Val Ala Gln Trp Asn Tyr Leu Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp			
[0064]		115	120	125
[0065]	Leu Asn Ser Ala Val Asp His His His His His His			
[0066]		130	135	140

(A)



(B)



(C)



图1



图2

(A)



图3A

(B)



图3B

(A)



(B)



图4

(A)



(B)



(C)



(D)



图5