



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I746908 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：107142356

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 11 月 28 日

(51)Int. Cl. : A61K38/10 (2006.01)

A61K38/16 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2017/12/07 美國

62/595,725

(71)申請人：美商碩騰服務有限責任公司(美國) ZOETIS SERVICES LLC (US)

美國

(72)發明人：盧克 克里斯多夫 A ZOOK, CHRISTOPHER A. (US)；昆恩 麥克 KUHN, MICHAEL (US)；錫漢 德瑞克 詹姆士 SHEEHAN, DEREK JAMES (US)；百瑪 艾瑞克 BAIMA, ERIC (US)；伊溫 理查 安卓 EWIN, RICHARD ANDREW (US)；菲爾斯 希拉蕊 PHELPS, HILARY (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 104988170A

WO 2016/026354A1

ISOLATION AND CHEMICAL STRUCTURE, "Tachyplesin, a Class of Antimicrobial Peptide from the Hemocytes of the Horseshoe Crab (Tachyplesus tridentatus)" THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY Vol. 263, No. 32, 1988, pp. 16709-16713, 1988

審查人員：顏逸瑜

申請專利範圍項數：項 圖式數： 共頁

(54)名稱

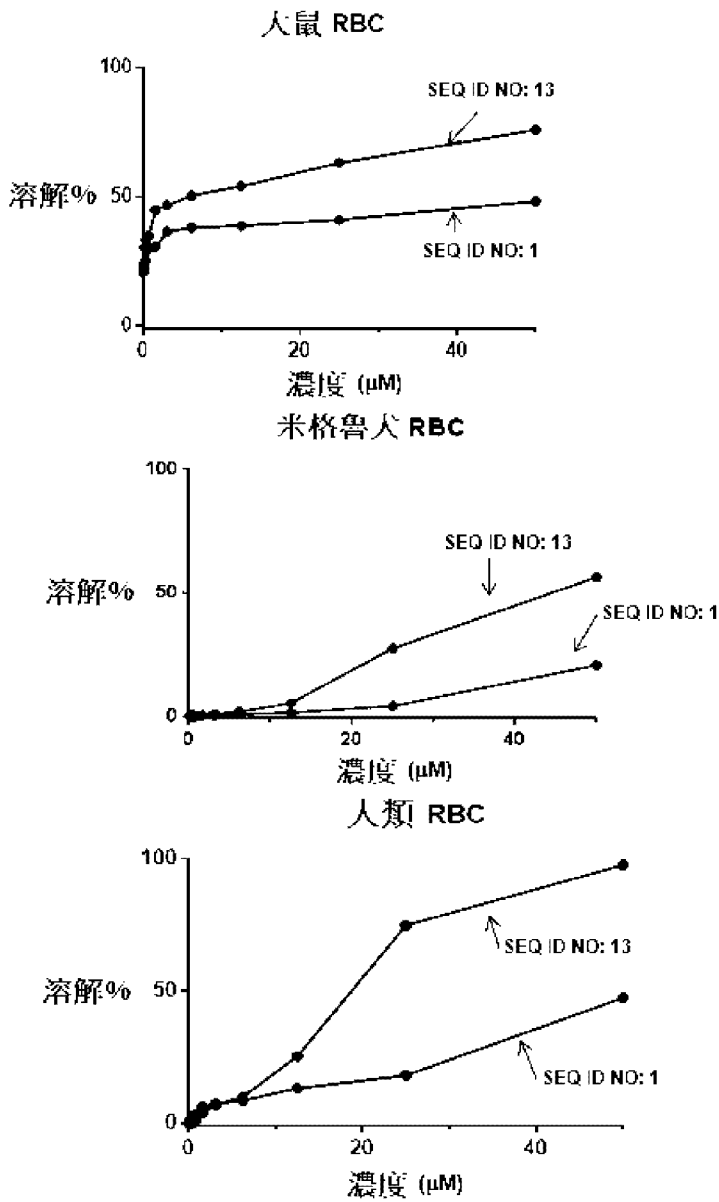
抗微生物肽及其使用方法

(57)摘要

提供通式 $X_0X_1X_2CX_3X_4X_5CX_6X_7X_8X_9CYX_{10}X_{11}CX_{12}X_{13}$ 之抗微生物肽。亦提供含有此等肽之某些調配物及使用此等肽治療有需要之動物之皮膚感染的方法。

Antimicrobial peptides of general formula $X_0X_1X_2CX_3X_4X_5CX_6X_7X_8X_9CYX_{10}X_{11}CX_{12}X_{13}$ are provided. Also provided are certain formulations containing these peptides and methods of using these peptides for treating skin infections in an animal in need thereof.

指定代表圖：



【圖 1】



I746908

【發明摘要】

【中文發明名稱】抗微生物肽及其使用方法

【英文發明名稱】ANTIMICROBIAL PEPTIDES AND METHODS OF USING
SAME

【中文】

提供通式 $X_0X_1X_2C$ $X_3X_4X_5CX_6X_7X_8X_9CYX_{10}X_{11}CX_{12}X_{13}$ 之抗微生物肽。亦提供含有此等肽之某些調配物及使用此等肽治療有需要之動物之皮膚感染的方法。

【英文】

Antimicrobial peptides of general formula $X_0X_1X_2C$ $X_3X_4X_5CX_6X_7X_8X_9CYX_{10}X_{11}CX_{12}X_{13}$ are provided. Also provided are certain formulations containing these peptides and methods of using these peptides for treating skin infections in an animal in need thereof.

【指定代表圖】圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】抗微生物肽及其使用方法

【英文發明名稱】ANTIMICROBIAL PEPTIDES AND METHODS OF USING SAME

【技術領域】

【0001】 本發明屬於抗微生物肽及此類肽用於治療感染之用途的領域。

【先前技術】

【0002】 抗生素係能夠在稀溶液中殺死或抑制微生物生長之化學物質。對宿主足夠無毒之抗生素用作化學治療劑來治療人類、動物及植物之感染性疾病。該術語最初侷限於由微生物產生之物質，但已延伸至包括具有類似化學活性之合成及半合成化合物。

【0003】 抗微生物藥物之大範圍及廣泛使用導致微生物抗性菌株之出現。此等微生物不再對現用之抗微生物藥物敏感。為減弱或預防致命的感染性疾病且維護公共衛生，需要新的抗微生物劑。

【0004】 抗微生物肽(Antimicrobial Peptide, AMP)係自然界中生物體之宿主防禦體系之基本組分，且抵禦侵襲之病原體。其顯示有效的針對革蘭氏陽性(Gram-positive)及革蘭氏陰性(Gram-negative)細菌、真菌、寄生蟲及病毒之抗微生物活性。較小AMP (通常約15-40個胺基酸)主要藉由破壞微生物細胞膜之結構或功能來起作用，其不靶向單個界定之分子結構。因此，與習知抗生素相對比，不管細菌之代謝活性任何，其均有效。諸如抵禦素(defensin)及凱薩林菌素(cathelicidin)(LL-37)之人類AMP存在於白血球中且由皮膚及黏膜表面中之多種上皮細胞分泌。除其抗微生物活性外，AMP係發炎、免疫活化及傷口癒合中之重要效應分子。雖然AMP在序列及次級結構方面相當不同，但共享一些共同性

質。其通常為陽離子、兩性分子型，且藉由損害細菌膜之完整性來發揮其殺微生物作用。AMP與標靶微生物之陰離子膜表面的相互作用引起膜通透、細胞溶解及死亡。

【發明內容】

【0005】 在第一態樣中，本發明提供一種胺基酸序列，其為17-22個胺基酸長 且 在 其N端 處 包 含SEQ ID NO:12 ($X_0X_1X_2CX_3X_4X_5CX_6X_7X_8X_9CYX_{10}X_{11}CX_{12}X_{13}$)，其中 X_0 不存在或為脯胺酸； X_1 為離胺酸、精胺酸、甘胺酸或脯胺酸； X_2 為苯丙胺酸、色胺酸或精胺酸； X_3 為苯丙胺酸、纈胺酸或色胺酸； X_4 為精胺酸、酪胺酸或苯丙胺酸； X_5 為纈胺酸或丙胺酸； X_6 為酪胺酸或精胺酸或離胺酸或色胺酸； X_7 為精胺酸、苯丙胺酸或甘胺酸； X_8 為精胺酸、苯丙胺酸或甘胺酸； X_9 為異白胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸或纈胺酸； X_{10} 為精胺酸或組胺酸； X_{11} 為精胺酸或離胺酸； X_{12} 為精胺酸、離胺酸或天冬醯胺； X_{13} 為0-4個胺基酸長之多肽；限制條件為若 X_0 為脯胺酸，則 X_1 不為脯胺酸；若該胺基酸序列包含SEQ ID NO: 13 (KWCFRVCYRGICYRRCR)或SEQ ID NO: 28 (KWCFRVCYRGICYRKCR)，則 X_{13} 為1-4個胺基酸長；若 X_{13} 為1個胺基酸長或更長，則 X_{13} 中之N端胺基酸為天冬胺酸或麩胺酸；若在與SEQ ID NO: 1之位置1對應之位置處的胺基酸為甘胺酸，則該甘胺酸不經醯基或棕櫚酸修飾；若胺基酸為 X_{11} 離胺酸，則 $X_6X_7X_8X_9$ (SEQ ID NO: 14)不為RRRF (SEQ ID NO: 15)；以及若該胺基酸為GFCWYVCYRGICYRRCN (SEQ ID NO: 16)，則C端天冬醯胺經醯胺化。

【0006】 在某些實施例中， X_0 不存在且 X_6 為精胺酸或離胺酸；及/或 X_7 為精胺酸或離胺酸； $X_6X_7X_8X_9$ (SEQ ID NO: 14)係選自由YRGI (SEQ ID NO: 17)、YRGV (SEQ ID NO: 18)、YRGF (SEQ ID NO: 19)組成之群；及/或 X_{10} 為精胺

酸；及/或 $X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 20)為FRV (SEQ ID NO: 21)、WYV (SEQ ID NO: 22)；及/或 X_{13} 為1個胺基酸長或更長，且 X_{13} 中之N端胺基酸為天冬胺酸。

【0007】 在一組特定實施例中，胺基酸序列為17-22個胺基酸長且在其N端處包含SEQ ID NO:12 ($X_0X_1X_2C X_3X_4X_5CX_6X_7X_8X_9CYX_{10}X_{11}CX_{12}X_{13}$)，其中 X_0 不存在； X_1 為離胺酸、精胺酸或甘胺酸； X_2 為苯丙胺酸、色胺酸或精胺酸； X_3 為苯丙胺酸、纈胺酸或色胺酸； X_4 為酪胺酸或苯丙胺酸； X_5 為纈胺酸或丙胺酸； X_6 為酪胺酸或精胺酸； X_7 為精胺酸或甘胺酸； X_8 為精胺酸、苯丙胺酸或甘胺酸； X_9 為丙胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸或纈胺酸； X_{10} 為精胺酸或組胺酸； X_{11} 為精胺酸或離胺酸； X_{12} 為精胺酸、離胺酸或天冬醯胺； X_{13} 為0-4個胺基酸長之多肽。

【0008】 在根據第一態樣之另一組實施例中，胺基酸序列為18-21個胺基酸長且在其N端包含SEQ ID NO: 1 (KWCFRVCYRGICYRRCRD)或與SEQ ID NO: 1之不同之處在於一個、兩個、三個或四個胺基酸的肽，其中與SEQ ID NO: 1之胺基酸不同的該等胺基酸係獨立地選自由以下組成之群：在與SEQ ID NO: 1之位置1對應之位置處的精胺酸或甘胺酸；在與SEQ ID NO: 1之位置2對應之位置處的苯丙胺酸或精胺酸；在與SEQ ID NO: 1之位置4對應之位置處的纈胺酸或色胺酸；在與SEQ ID NO: 1之位置5對應之位置處的酪胺酸；在與SEQ ID NO: 1之位置8對應之位置處的精胺酸；在與SEQ ID NO: 1之位置9對應之位置處的甘胺酸；在與SEQ ID NO: 1之位置10對應之位置處的精胺酸；在與SEQ ID NO: 1之位置11對應之位置處的丙胺酸、苯丙胺酸或纈胺酸；在與SEQ ID NO: 1之位置14對應之位置處的組胺酸；在與SEQ ID NO: 1之位置15對應之位置處的離胺酸；在與SEQ ID NO: 1之位置17對應之位置處的天冬醯胺。

【0009】 更具體而言，胺基酸序列包含：在與SEQ ID NO: 1之位置18對應之

位置處的天冬胺酸；及/或在與SEQ ID NO: 1之位置17對應之位置處的天冬醯胺；及/或在與SEQ ID NO: 1之位置1對應之位置處的甘胺酸；在與SEQ ID NO: 1之位置11對應之位置處的丙胺酸；及/或在與SEQ ID NO: 1之位置14對應之位置、與SEQ ID NO: 1之位置15對應之位置或兩位置處的精胺酸。

【0010】 在一組實施例中，胺基酸序列係選自由在相應N端處包含以下之胺基酸序列組成之群：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 (RWCFRVCYRGICYRRCRD)、SEQ ID NO: 3 (GWCFRVCYRGICYRRCRD)、SEQ ID NO: 4 (KFCFRVCYRGICYRRCRD)；SEQ ID NO: 5 (KWCFYVCYRGICYRRCRD)、SEQ ID NO: 6 (KWCFRVCRRGICYRRCRD)、SEQ ID NO: 7 (KWCFRVCYRGVCYRRCRD)、SEQ ID NO: 8 (KWCFRVCYRGACYRRCRD)、SEQ ID NO: 9 (KWCFRVCYRGFCYRRCRD)、SEQ ID NO: 10 (KWCFRVCYRGICYHRCD)或SEQ ID NO: 11 (KWCFRVCYRGICYRRCND)。

【0011】 在額外實施例中，胺基酸序列係選自由以下組成之群：SEQ ID NO: 97 (KRCFRVCYRGICYRRCRD)；SEQ ID NO: 98 (KWCVRVCYRGICYRRCRD)、SEQ ID NO: 99 (KWCFRVCYRGICYRRCRD)、SEQ ID NO: 100 (KWCFWVCYRGICYRRCRD)、SEQ ID NO: 102 (KWCFRACYRGICYRRCRD)、SEQ ID NO: 104 (KWCFRVCYFGICYRRCRD)、SEQ ID NO: 105 (KWCFRVCYRGICYRRCRN)、SEQ ID NO: 106 (KWCWRVCYRGICYRRCRD)、SEQ ID NO: 107 (KWCFRVCWRGICYRRCRD)、SEQ ID NO: 108 (KWCFRVCYGGICYRRCRD)、SEQ ID NO: 109

(KWCFRVCYRRICYRRCRD)	、	SEQ	ID	NO:	110
(KWCFRVCYRGYCYRRCRD)	、	SEQ	ID	NO:	112
(KWCFRVCYRGICYRRCKD)	、	SEQ	ID	NO:	113
(KWCFRVCYRGICYRRCAD)	、	SEQ	ID	NO:	114
(KWCFRVCYRGICYRRCRR)	、	SEQ	ID	NO:	115
(GWCFRVCYRGICYRRCND)	、	SEQ	ID	NO:	116
(KWCFYVCYRGICYRRCND)	、	SEQ	ID	NO:	117
(GWCFYVCYRGICYRRCRD)	、	SEQ	ID	NO:	32
(GWCFYVCYRGICYRRCND)。					

【0012】 在額外實施例中，胺基酸序列係選自由SEQ ID NO: 28、29、30、31組成之群。

【0013】 在第二態樣中，本發明提供一種多聚體，其包含根據本發明之先前態樣之胺基酸序列的複數個重複單元，其中進一步地，該序列之N端胺基酸為脯胺酸，且該序列之C端胺基酸為天冬胺酸。有利地，胺基酸序列之重複單元彼此直接接合，從而形成D-P鍵。在某些實施例中，該複數個在2個與20個之間。

【0014】 本發明亦提供一種製造適合於製造如本發明之第二態樣中所述之多聚體的胺基酸序列的方法。該方法包括合成該多聚體，且使該多聚體與弱酸(例如甲酸)接觸，從而使D-P鍵斷裂。

【0015】 在第三態樣中，本發明提供一種治療有需要之動物之感染的方法，其包括向該動物投與包含根據本發明之第一態樣之胺基酸序列的調配物。在某些實施例中，感染係皮膚感染。在其他實施例中，感染係乳腺炎、呼吸道感染、耳部感染、泌尿道感染或生殖道感染。

【0016】 在某些實施例中，動物為伴侶動物，例如犬、貓或馬。在一特定實施例中，動物係犬。在某些實施例中，調配物經調配以局部施用。在一些實施例中，調配物係凝膠、乳膏、乳液或噴霧。

【圖式簡單說明】

【0017】 圖1示出SEQ ID NO: 1及13在人類、米格魯犬(beagle)及大鼠紅血球中之毒性。

【實施方式】

定義

【0018】 為更好地理解本發明，提供以下非限制性定義：

【0019】 「約」或「大約」在結合可量測之數值變數使用時係指所指示之變數值及在所指示值之實驗誤差內(例如平均數之95%信賴區間內)或在所指示值之10%內(取較大者)的所有變數值，除非約係在提及以週計之時間間隔時使用，其中「約3週」為17至25天，且約2至約4週為10至40天。

【0020】 「乳液」意謂兩種不混溶液體之組合物，其中一種液體之小液滴懸浮在另一種液體之連續相中。

【0021】 「非經腸投與」係指諸如疫苗之物質經由或藉助於不包括消化道之途徑引入個體體內。非經腸投與包括皮下、肌肉內、經皮、皮內、腹膜內、眼內及靜脈內投與。

【0022】 「與參考序列之某一位置對應之位置[在所關注之序列中]」藉由以下來確定：以使所關注之序列與參考序列之半胱胺酸殘基彼此匹配之方式將參考序列與所關注之序列比對，且接著確定所關注之序列中與參考序列中之所欲位置匹配之位置。

【0023】 「醫藥學上可接受」係指在合理醫學判斷範圍內，適於與個體組織

接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應及其類似副作用，與合理益處風險比相稱且有效用於預期用途的物質。

【0024】 「治療有效量」係指胺基酸序列及/或含有胺基酸序列之調配物將在接受該胺基酸或調配物之個體中誘導足以預防或減少感染徵象或症狀之反應的量。

【0025】 「治療」係指預防此類術語所應用於之病症、病狀或疾病，包括(不限於)感染，或者預防或減少此類病症、病狀或疾病之一或多種症狀。

【0026】 「治療」係指如上定義之「治療」行為。

肽

【0027】 一般而言，本發明提供一種胺基酸序列，其為17-22個胺基酸長且在其N端處包含SEQ ID NO:12 ($X_0X_1X_2CX_3X_4X_5CX_6X_7X_8X_9CYX_{10}X_{11}CX_{12}X_{13}$)，其中

X_0 不存在或為脯胺酸；

X_1 為離胺酸、精胺酸、甘胺酸或脯胺酸；

X_2 為苯丙胺酸、色胺酸或精胺酸；

X_3 為苯丙胺酸、纈胺酸或色胺酸；

X_4 為精胺酸、酪胺酸或苯丙胺酸；

X_5 為纈胺酸或丙胺酸；

X_6 為酪胺酸或精胺酸；

X_7 為精胺酸、苯丙胺酸或甘胺酸；

X_8 為精胺酸、苯丙胺酸或甘胺酸；

X_9 為異白胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸或纈胺酸；

X_{10} 為精胺酸或組胺酸；

X_{11} 為精胺酸或離胺酸；

X_{12} 為精胺酸、離胺酸或天冬醯胺；

X_{13} 為0-4個胺基酸長之多肽；

限制條件為若 X_0 為脯胺酸，則 X_1 不為脯胺酸；若該胺基酸序列包含SEQ ID NO: 13 (KWCFRVCYRGICYRRRCR)或SEQ ID NO: 28 (KWCFRVCYRGICYRKCR)，則 X_{13} 為1-4個胺基酸長；若 X_{13} 為1個胺基酸長或更長，則 X_{13} 中之N端胺基酸為天冬胺酸或麩胺酸；若在與SEQ ID NO: 1之位置1對應之位置處的胺基酸為甘胺酸，則該甘胺酸不經醯基或棕櫚酸修飾；若胺基酸為 X_{11} 離胺酸，則 $X_6X_7X_8X_9$ (SEQ ID NO: 14)不為RRRF (SEQ ID NO: 15)；以及若該胺基酸為GFCWYVCYRGICYRRCN (SEQ ID NO: 16)，則C端天冬醯胺經醯胺化。

【0028】 在某些實施例中， X_0 不存在且 X_6 為精胺酸或離胺酸；及/或 X_7 為精胺酸或離胺酸； $X_6X_7X_8X_9$ (SEQ ID NO: 14)係選自由YRGI (SEQ ID NO: 17)、YRGV (SEQ ID NO: 18)、YRGF (SEQ ID NO: 19)組成之群；及/或 X_{10} 為精胺酸；及/或 $X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 20)為FRV (SEQ ID NO: 21)、WYV (SEQ ID NO: 22)；及/或 X_{13} 為1個胺基酸長或更長(例如1、2、3或4個胺基酸長)，且 X_{13} 中之N端胺基酸為天冬胺酸。

【0029】 在根據第一態樣之一組特定實施例中，胺基酸序列為18-21個胺基酸長且在其N端包含SEQ ID NO: 1 (KWCFRVCYRGICYRRCRD)或與SEQ ID NO: 1之不同之處在於一個、兩個、三個或四個胺基酸的肽，其中與SEQ ID NO: 1之胺基酸不同的該等胺基酸係獨立地選自由以下組成之群：在與SEQ ID NO: 1之位置1對應之位置處的精胺酸或甘胺酸；在與SEQ ID NO: 1之位置2對應之位置處的苯丙胺酸或精胺酸；在與SEQ ID NO: 1之位置4對應之位置處的纈胺酸或色胺酸；在與SEQ ID NO: 1之位置5對應之位置處的酪胺酸；在與SEQ ID

NO: 1之位置8對應之位置處的精胺酸；在與SEQ ID NO: 1之位置9對應之位置處的甘胺酸；在與SEQ ID NO: 1之位置10對應之位置處的精胺酸；在與SEQ ID NO: 1之位置11對應之位置處的丙胺酸、苯丙胺酸或纈胺酸；在與SEQ ID NO: 1之位置14對應之位置處的組胺酸；在與SEQ ID NO: 1之位置15對應之位置處的離胺酸；在與SEQ ID NO: 1之位置17對應之位置處的天冬醯胺。

【0030】 在不同實施例中，該胺基酸序列與SEQ ID NO: 1之不同之處在於一個、兩個或三個胺基酸。

【0031】 在某些實施例中，胺基酸序列包含：在與SEQ ID NO: 1之位置18對應之位置處的天冬胺酸；及/或在與SEQ ID NO: 1之位置17對應之位置處的天冬醯胺；及/或在與SEQ ID NO: 1之位置1對應之位置處的甘胺酸；在與SEQ ID NO: 1之位置11對應之位置處的丙胺酸；及/或在與SEQ ID NO: 1之位置14對應之位置、與SEQ ID NO: 1之位置15對應之位置或兩位置處的精胺酸。

【0032】 在一組實施例中，胺基酸序列係選自由在相應N端處包含以下之胺基酸序列組成之群：SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2 (RWCFRVCYRGICYRRCRD)、SEQ ID NO: 3 (GWCFRVCYRGICYRRCRD)、SEQ ID NO: 4 (KFCFRVCYRGICYRRCRD)；SEQ ID NO: 5 (KWCFYVCYRGICYRRCRD)、SEQ ID NO: 6 (KWCFRVCRRGICYRRCRD)、SEQ ID NO: 7 (KWCFRVCYRGVCYRRCRD)、SEQ ID NO: 8 (KWCFRVCYRGACYRRCRD)、SEQ ID NO: 9 (KWCFRVCYRGFCYRRCRD)、SEQ ID NO: 10 (KWCFRVCYRGICYHRCRD)或SEQ ID NO: 11 (KWCFRVCYRGICYRRCND)。

【0033】 額外胺基酸序列可見於以下中：SEQ ID NO: 97 (KRCFRVCYRGICYRRCRD)；SEQ ID NO: 98 (KWCVRVCYRGICYRRCRD)、

SEQ ID NO: 99 (KWCFFVCYRGICYRRCRD) 、 SEQ ID NO: 100
(KWCFWVCYRGICYRRCRD) 、 SEQ ID NO: 101
(KWCFRVYCYRGICYRRCRD) 、 SEQ ID NO: 102
(KWCFRACYRGICYRRCRD) 、 SEQ ID NO: 103
(KWCFRVCKRGICYRRCRD) 、 SEQ ID NO: 104
(KWCFRVCYFGICYRRCRD) 、 SEQ ID NO: 105
(KWCFRVCYRGICYRRCRN) 、 SEQ ID NO: 106
(KWCWRVCYRGICYRRCRD) 、 SEQ ID NO: 107
(KWCFRVCWRGICYRRCRD) 、 SEQ ID NO: 108
(KWCFRVCYGGICYRRCRD) 、 SEQ ID NO: 109
(KWCFRVCYRRICYRRCRD) 、 SEQ ID NO: 110
(KWCFRVCYRGYCYRRCRD) 、 SEQ ID NO: 111
(KWCFRVCYRGICRYRRCRD) 、 SEQ ID NO: 112
(KWCFRVCYRGICYRRCKD) 、 SEQ ID NO: 113
(KWCFRVCYRGICYRRCAD) 、 SEQ ID NO: 114
(KWCFRVCYRGICYRRCCR) 、 SEQ ID NO: 115
(GWCFRVCYRGICYRRCND) 、 SEQ ID NO: 116
(KWCFYVCYRGICYRRCND) 、 SEQ ID NO: 117
(GWCFYVCYRGICYRRCRD) 、 SEQ ID NO: 32
(GWCFYVCYRGICYRRCND)。

【0034】 因此，胺基酸序列可選自由以下組成之群：SEQ ID NO: 97
(KRCFRVCYRGICYRRCRD)；SEQ ID NO: 98 (KWCVRVYCYRGICYRRCRD)、
SEQ ID NO: 99 (KWCFFVCYRGICYRRCRD) 、 SEQ ID NO: 100

(KWCFWVCYRGICYRRCRD)	、	SEQ	ID	NO:	102
(KWCFRACYRGICYRRCRD)	、	SEQ	ID	NO:	104
(KWCFRVCYFGICYRRCRD)	、	SEQ	ID	NO:	105
(KWCFRVCYRGICYRRCRN)	、	SEQ	ID	NO:	106
(KWCWRVCYRGICYRRCRD)	、	SEQ	ID	NO:	107
(KWCFRVCWRGICYRRCRD)	、	SEQ	ID	NO:	108
(KWCFRVCYGGICYRRCRD)	、	SEQ	ID	NO:	109
(KWCFRVCYRRICYRRCRD)	、	SEQ	ID	NO:	110
(KWCFRVCYRGYCYRRCRD)	、	SEQ	ID	NO:	112
(KWCFRVCYRGICYRRCKD)	、	SEQ	ID	NO:	113
(KWCFRVCYRGICYRRCAD)	、	SEQ	ID	NO:	114
(KWCFRVCYRGICYRRCCR)	、	SEQ	ID	NO:	115
(GWCFRVCYRGICYRRCND)	、	SEQ	ID	NO:	116
(KWCFYVCYRGICYRRCND)	、	SEQ	ID	NO:	117
(GWCFYVCYRGICYRRCRD)	、	SEQ	ID	NO:	32
(GWCFYVCYRGICYRRCND)。					

【0035】 根據本發明之肽可藉由本領域中熟知之方法，包括(不限於)固相肽合成來製造。肽亦可在真菌、細菌或真核生物系統中使用生物工程改造技術(例如醱酵)來合成。

【0036】 在某些實施例中，在抗微生物肽之N端胺基酸為脯胺酸且C端胺基酸為天冬胺酸的情況下，製造抗微生物肽之方法可需要合成抗微生物肽之多聚體。在不同實施例中，多聚體中之單體數目可為1至約20，例如約5、約10或約15。抗微生物肽之單體宜經由上游單體之C端天冬胺酸與下游單體之N端脯胺酸

之間的肽鍵(D-P鍵)連接。此D-P鍵宜經由弱酸(例如甲酸或檸檬酸)水解來裂解。因此，諸如(SEQ ID NO: 29)_n或(SEQ ID NO: 31)_n (其中n為1與20之間的整數)之描述所涵蓋之分子可用於本發明之組合物及方法中。

調配物

【0037】 根據以上實施例之肽可經調配以遞送至標靶部位(亦即感染部位，或由於傷口、刺激及其類似情況而有感染危險之部位)。部位包括(不限於)皮膚、眼睛、耳朵、乳腺、生殖道、膀胱、鼻腔及口腔。包含本發明之肽之組合物視所關注之部位而調配。

【0038】 亦提供治療或改善多種細菌感染之組合物，其可藉由將一或多種本文所述之抗微生物肽與醫藥學上可接受之載劑、賦形劑、黏合劑、稀釋劑或其類似物混合來製備。治療有效劑量或量係指一或多種本文所述之化合物足以改善感染症狀之量。本發明之醫藥組合物可藉由本領域中熟知之方法，諸如尤其習知造粒、混合、溶解、囊封、凍乾或乳化製程來製造。組合物可呈例如顆粒、粉劑、錠劑、膠囊糖漿、栓劑、注射液、乳液、酏劑、懸浮液或溶液之形式。本發明之組合物可經調配用於多種投與途徑，例如經口投與、局部投與、經黏膜投與、直腸投與或皮下投與，以及鞘內、靜脈內、乳房內、肌肉內、腹膜內、鼻內、眼內或心室內注射。本發明之化合物亦可以局部方式，諸如呈持續釋放調配物形式注射來投與。以下劑型係舉例給出，且不應視為限制本發明。

【0039】 對於經口、經頰及舌下投與而言，作為固體劑型，粉劑、懸浮液、顆粒、錠劑、丸劑、膠囊、明膠膠囊及囊片係可接受的。此等可例如藉由將一或多種本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體與諸如澱粉或其他添加劑之至少一種添加劑或賦形劑混合來製備。合適添加劑或賦形劑為蔗

糖、乳糖、纖維素糖、甘露糖醇、麥芽糖醇、葡聚糖、山梨糖醇、澱粉、瓊脂、海藻酸鹽、幾丁質、殼聚糖、果膠、黃蓍膠、阿拉伯樹膠、明膠、膠原蛋白、酪蛋白、白蛋白、合成或半合成聚合物或甘油酯、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素及/或聚乙烯吡咯啉酮。視情況，口服劑型可含有有助於投藥之其他成分，諸如非活性稀釋劑，或潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；或防腐劑，諸如對羥基苯甲酸酯或山梨酸；或抗氧化劑，諸如抗壞血酸、生育酚或半胱胺酸；崩解劑、黏合劑、增稠劑、緩衝劑、甜味劑、調味劑或芳香劑。另外，可添加染料或顏料以供鑑別。錠劑及丸劑可進一步用本領域中已知之合適包衣材料處理。

【0040】 用於經口投與之液體劑型可呈醫藥學上可接受之乳液、糖漿、酏劑、懸浮液、漿液及溶液之形式，其可含有非活性稀釋劑，諸如水。醫藥調配物可使用無菌液體，諸如(但不限於)油、水、醇及此等物質之組合製備為液體懸浮液或溶液。可添加醫藥學上合適之界面活性劑、懸浮劑、乳化劑以供經口或非經腸投與。

【0041】 如上所述，懸浮液可包括油。此類油包括花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄欖油及油混合物。懸浮液製劑亦可含有脂肪酸酯，諸如油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯、脂肪酸甘油酯及乙醯化脂肪酸甘油酯。懸浮液調配物可包括醇類，諸如(但不限於)乙醇、異丙醇、十六醇、丙三醇及丙二醇。諸如(但不限於)聚(乙二醇)之醚、諸如礦物油及軟石蠟之石油烴類及水亦可用於懸浮液調配物中。

【0042】 對於某些投藥途徑而言，醫藥調配物可為噴霧或氣溶膠，其含有適當溶劑及視情況選用之其他化合物，諸如(但不限於)穩定劑、抗微生物劑、抗氧化劑、pH值調節劑、界面活性劑、生體可用率調節劑及此等物質之組合。氣溶膠調配物之推進劑可包括壓縮空氣、氮氣、二氧化碳或基於烴之低沸點溶

劑。本發明之化合物宜呈氣溶膠噴霧呈現形式自噴霧器或其類似物遞送。

【0043】 可注射劑型一般包括水性懸浮液或油性懸浮液，其可使用合適分散劑或潤濕劑及懸浮劑製備。可注射形式可呈溶液相或呈懸浮液形式，其用溶劑或稀釋劑製備。可接受之溶劑或媒劑包括無菌水、林格氏溶液(Ringer's solution)或等滲鹽水水溶液。可替代地，無菌油可用作溶劑或懸浮劑。一般地，油或脂肪酸為非揮發性的，包括天然或合成油、脂肪酸、單酸甘油酯、二酸甘油酯或三酸甘油酯。

【0044】 對於注射而言，醫藥調配物可為適合於用如上所述之適當溶液復原之粉劑。此等粉劑之實例包括凍乾、旋轉乾燥或噴霧乾燥之粉劑、非晶形粉劑、顆粒、沈澱物或微粒。對於注射而言，調配物可視情況含有穩定劑、pH值調節劑、界面活性劑、生體可用率調節劑及此等物質之組合。化合物可經調配以藉由注射，諸如藉由推注或連續輸注進行非經腸投與。用於注射之單位劑型可在安瓿中或在多劑量容器中。

【0045】 對於經直腸投與而言，醫藥調配物可呈栓劑、軟膏、灌腸劑、錠劑或乳膏形式以在腸、乙狀結腸及/或直腸中釋放化合物。直腸栓劑係藉由將一或多種本發明之化合物或化合物之醫藥學上可接受之鹽或互變異構體與可接受之媒劑，例如可可脂或聚乙二醇混合來製備，其在正常儲存溫度下呈固相存在，且在適於藥物在體內，諸如在直腸中釋放之彼等溫度下呈液相存在。油亦可用於製備軟明膠類型之調配物及栓劑。水、鹽水、右旋糖及相關糖水溶液及丙三醇可用於製備懸浮液調配物，該懸浮液調配物亦可含有諸如果膠、卡波姆(carbomer)、甲基纖維素、羥丙基纖維素或羧甲基纖維素之懸浮劑以及緩衝劑及防腐劑。

【0046】 除彼等上述代表性劑型之外，醫藥學上可接受之賦形劑及載劑一般

為本領域之技術人員已知且因此包括在本發明內。此類賦形劑及載劑描述於例如「Remington's Pharmaceutical Sciences」, Mack Pub. Co., New Jersey (1991) 中。

【0047】 本發明之調配物可設計成短效、快速釋放、長效及持續釋放的。因此，醫藥調配物亦可經調配以控制釋放或緩慢釋放。

【0048】 本發明之組合物亦可包含例如膠束或脂質體或一些其他囊封形式，或可呈延長釋放形式投與以提供長期儲存及/或遞送作用。因此，醫藥調配物可壓縮成球粒或圓柱體且呈積存注射液或諸如支架之植入物經肌肉內或皮下植入。此類植入物可採用已知之材料，諸如聚矽氧及可生物降解之聚合物。

【0049】 組合物亦可含有抗瘙癢藥物，包括(不限於)奧拉替尼(oclatinib)及其鹽(例如APOQUEL®及抗IL-31抗體(例如CYTOPOINT™))。

【0050】 組合物亦可包含類固醇或抗真菌藥物。合適類固醇包括(不限於)倍他米松(Betamethasone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、醋丙氫化可體松(hydrocortisone aceponate)、氫化可體松(hydrocortisone)、去炎松(triamcinolone)、乙酸甲潑尼龍(methylprednisolone acetate)及其類似物。合適抗真菌藥物包括(不限於)克黴唑(chlotrimazole)、益康唑(econazole)、伊曲康唑(itraconazole)、酮康唑(ketoconazole)、黴康唑(miconazole)。

【0051】 組合物可含有例如約0.1重量%至約90重量%或更多之抗微生物肽，視投與方法而定。在組合物包含劑量單位之情況下，各單位可含有例如每劑約0.5 mg至約10 mg抗微生物肽。舉例而言，一劑組合物可含有約1 mg、1.5 mg、2 mg、2.5 mg、3 mg、3.5 mg、4 mg、4.5 mg、5 mg、5.5 mg、6 mg、6.5 mg、7mg、7.5 mg、8 mg、8.5 mg、9 mg、9.5 mg。組合物可含有每劑約1至約5 mg抗微生物肽，或每劑約1.5至約5 mg抗微生物肽，或每劑約2.5 mg至約7.5 mg或

每劑約1.5 mg至約2.5 mg，視傷口嚴重程度及動物大小而定。

方法

【0052】 在又一態樣中，本發明亦提供治療或預防個體之細菌感染的方法，其包括向該個體投與有效量之一或多種本文所述之化合物。可治療之合適個體包括犬、貓、馬、牛、綿羊、豬、家禽、靈長類動物(例如恆河猴及食蟹獼猴(亦稱食蟹或長尾猴)、狨猿、羅望子猴(tamarind)、黑猩猩、獼猴)、兔及嚙齒類動物(大鼠、小鼠、豚鼠及其類似動物)。在某些實施例中，個體為犬，且本發明之抗微生物肽經局部、鼻內、眼內或耳內遞送。抗微生物肽可呈滴劑、噴霧、乳膏、凝膠、軟膏及其類似物之形式遞送。

【0053】 可用所述化合物治療之感染包括外耳感染、中耳感染(諸如急性中耳炎)、顱竇感染、眼部感染、口腔感染(諸如牙齒、牙齦及黏膜感染)、上呼吸道感染、下呼吸道感染、生殖泌尿道感染、胃腸道感染、婦科感染、敗血症、骨骼及關節感染、皮膚及皮膚結構感染、燒傷、外科手術之抗細菌預防及免疫抑制個體(諸如接受癌症化學療法之患者或器官移植患者)中之抗細菌預防。此等感染可在醫院或社區背景下經由如本文所述之多種投藥途徑治療。

【0054】 本文所述之化合物或組合物亦可預防性使用。因此，一或多種本發明之化合物或組合物可投與視為處於顯現微生物感染之風險下的個體。在處於顯現微生物感染之風險下的個體包括已暴露於特定微生物、諸如致病性細菌物種之個體；免疫系統受損之個體；或由於天然防禦受損而尤其易感染之個體(例如在皮膚由於燒傷或割傷而受損的情況下)。

【0055】 本文所述之抗微生物肽可用於治療或預防由多種細菌生物體引起之感染性病症，包括致病性細菌物種之感染。細菌感染之非限制性實例包括革蘭氏陽性及革蘭氏陰性好氧菌及厭氧菌，諸如葡萄球菌(*Staphylococci*)，例如金黃

色葡萄球菌(*S. aureus*)；腸球菌(*Enterococci*)，例如糞腸球菌(*E. faecalis*)；鏈球菌(*Streptococci*)，例如化膿性鏈球菌(*S. pyogenes*)及肺炎鏈球菌(*S. pneumoniae*)；埃希氏桿菌屬(*Escherichia*)物種，例如大腸桿菌(*E. coli*)，包括腸產毒性、致腸病性、腸侵襲性、腸出血性及腸聚集性大腸桿菌菌株；丙酸桿菌屬(*Propionibacterium*)菌株，例如痤瘡丙酸桿菌(*P. acnes*)；嗜血桿菌屬(*Haemophilus*)，例如流感嗜血桿菌(*H. influenza*)；莫拉菌屬(*Moraxella*)，例如卡他莫拉菌(*M. catarrhalis*)。其他實例包括分枝桿菌屬(*Mycobacteria*)，例如結核分枝桿菌(*M. tuberculosis*)、胞內禽分枝桿菌(*M. avian-intracellulare*)、堪薩斯分枝桿菌(*M. kansasii*)、牛分枝桿菌(*M. bovis*)、非洲分枝桿菌(*M. africanum*)、日內瓦分枝桿菌(*M. genavense*)、麻風分枝桿菌(*M. leprae*)、蟾蜍分枝桿菌(*M. xenopi*)、猿分支桿菌(*M. simiae*)、瘰癧分枝桿菌(*M. scrofulaceum*)、莫耳門分枝桿菌(*M. malmoense*)、隱藏分枝桿菌(*M. celatum*)、膿腫分枝桿菌(*M. abscessus*)、龜分支桿菌(*M. chelonae*)、楚爾蓋分枝桿菌(*M. szulgai*)、戈登分枝桿菌(*M. gordonae*)、嗜血分支桿菌(*M. haemophilum*)、偶發分枝桿菌(*M. fortuni*)及海洋分支桿菌(*M. marinum*)；棒狀桿菌(*Corynebacteria*)，例如白喉桿菌(*C. diphtheriae*)；假單胞菌屬物種(*Pseudomonas species*)，例如綠膿桿菌(*P. aeruginosa*)；疏螺旋體屬物種(*Borrelia species*)，例如博氏疏螺旋體(*B. burgdorferi*)；李氏菌屬物種(*Listeria species*)，例如單核細胞增多性李氏菌(*L. monocytogenes*)；芽孢桿菌屬物種(*Bacillus species*)，例如蠟樣芽孢桿菌(*B. cereus*)；博代桿菌屬物種(*Bordetella species*)，例如支氣管敗血性博代桿菌(*B. bronchiseptica*)；克雷白氏桿菌屬物種(*Klebsiella species*)；梭菌屬物種(*Clostridium species*)，例如產氣莢膜梭菌(*C. perfringens*)、破傷風梭菌(*C. tetani*)；衣原體屬物種(*Chlamydia species*)，例如鸚鵡熱衣原體(*C. psittaci*)；立

克次氏體屬物種(*Rickettsia species*)，例如立克次氏立克次氏體(*R. rickettsii*)及普氏立克次氏體(*R. prowazekii*)；沙門桿菌屬物種(*Salmonella species*)，例如鼠傷寒沙門桿菌(*S. typhimurium*)；耶氏桿菌屬物種(*Yersinia species*)，例如結腸炎耶氏桿菌(*Y. enterocolitica*)及假結核耶氏桿菌(*Y. pseudotuberculosis*)；克雷白氏菌屬物種(*Klebsiella species*)，例如肺炎克雷白氏菌(*K. pneumoniae*)；及黴漿菌屬(*Mycoplasma*)，例如肺炎黴漿菌(*M. pneumonia*)；放線桿菌屬物種(*Actinobacillus species*)、豬副嗜血桿菌(*H. parasuis*)；及化膿隱秘桿菌(*Trueperella pyogenes*)。

【0056】 在某些態樣中，細菌係選自葡萄球菌，例如假中間葡萄球菌(*S. pseudintermedius*)、金黃色葡萄球菌、施氏葡萄球菌(*S. schleiferi*)、產色葡萄球菌(*S. chromogenes*)、模仿葡萄球菌(*S. simulans*)、木糖葡萄球菌(*S. xylosus*)。細菌亦可選自鏈球菌，例如乳房鏈球菌(*S. uberis*)、無乳鏈球菌(*S. agalactiae*)、停乳鏈球菌(*S. dysgalactiae*)、豬鏈球菌(*S. suis*)。此外，巴斯德氏菌科(family Pasteurellaceae)細菌適合於用本文所述之組合物治療。合適巴斯德氏菌科細菌包括溶血性曼氏桿菌(*M. haemolytica*)、多殺性巴氏桿菌(*P. multocida*)、睡眠嗜組織菌(*H. somni*)、埃希氏桿菌屬物種(例如大腸桿菌)及克雷白氏菌屬物種。

【0057】 在某些實施例中，細菌為假中間葡萄球菌及/或綠膿桿菌。

【0058】 本文所述之組合物可以不同頻率方案投與。舉例而言，合適方案包括每日4次至每週一次，例如每日三次、每日兩次、每日一次、每兩天一次、每三天一次、每週兩次、每五天一次等等。類似地，本文所述之本發明可以不同持續時間方案投與，例如單次投與歷時兩天、三天、四天、一週、兩週、一個月、六週等等。在確定投與本文中主張之抗微生物組合物的適當劑量-時間-頻率方案時，可綜合考慮持續時間、頻率及每劑抗微生物肽之量以及物種及傷

口狀況及/或感染狀況。

【0059】 以下實例係作為說明性實施例而呈現，但不應視為限制本發明之範疇。本領域之技術人員將顯而易見本發明之許多改變、變化、修改及其他用途及應用。

實例

實例1. 活體外抗微生物活性及安全性

【0060】 根據如表1中所列之SEQ ID NO的肽藉由商業製造商(CS Bio, Menlo Park, California)使用固相合成來製備。抗微生物活性藉由確定針對金黃色葡萄球菌及大腸桿菌之最小抑制濃度(Minimal Inhibitory Concentration，MIC)來評定。簡言之，使用CLSI方法(VET01-S2)執行Microbroth MIC。對於金黃色葡萄球菌及大腸桿菌ATCC菌株，具有5%溶解馬血瓊脂之TSA用於在37°C環境空氣下培養隔夜。用細胞培養物水、0.01%乙酸製成各肽之0.5 mM儲備液，且連續稀釋且在96孔盤中針對分析中50 μM至0.05 μM之劑量滴定濃度點樣(10 μL)。在米勒-辛頓肉湯(Mueller-Hinton Broth，MHB)中1:250稀釋各菌株之0.5 McFarland標準。接著將90 μL培養懸浮液在藥物後添加於96孔盤中，隔夜培育18-20小時。在對應濃度下在視覺上無可見生長之第一孔確定MIC。

【0061】 此等實驗之結果提供於表1中。

表1

SEQ	結構	金黃色葡萄球菌 ATCC 29213 μM	大 腸 桿 菌 ATCC 25922 μM
SEQ ID NO: 23	KFCVYVCYRGICYRRCK	1.6	0.4
SEQ ID NO: 24	KWCFRVCYRGVCYRRCR	1.6	0.4
SEQ ID NO: 1	KWCFRVCYRGICYRRCRD	1.6	0.4
SEQ ID NO: 13	KWCFRVCYRGICYRRCR	3.1	0.8
SEQ ID NO: 91	GFCWYVCYRGFCYRRCN	3.1	0.8
SEQ ID NO: 92	RGGRLCYCRRRFCVCVGR	3.1	3.1
SEQ ID NO: 93	RRWCFRVCYRGFCYRKCR	3.1	1.6
SEQ ID NO: 28	KWCFRVCYRGICYRKCR	3.1	1.6

SEQ ID NO: 94	GFCWYVCRRRFCYRRCN	3.1	0.4
SEQ ID NO: 25	KWCFRVCRRRFCYRRCR	3.1	0.8
SEQ ID NO: 26	GFCWYVCYRGICYRRCN-NH2	3.1	0.8
SEQ ID NO: 27	GFCWYVCYRGFCYRRCN-NH2	3.1	0.8
SEQ ID NO: 95	GFCWYVCRRRFCYRRCN	6.2	0.4
SEQ ID NO: 33	PGFCWYVCRRRFCYRRCN	6.2	0.4
SEQ ID NO: 34	PFCWYVCRRRFCYRRCN	6.2	0.4
SEQ ID NO: 35	GFCWYVCRRRFCHRRCN	6.2	0.4
SEQ ID NO: 36	GVCVYVCRRRFCYRRCN	6.2	0.4
SEQ ID NO: 37	GVCVYVCRRRFCYRRCN	6.2	0.4
SEQ ID NO: 38	GFCWYVCRRRFCYRRCN-NH2	6.2	0.4
SEQ ID NO: 39	PGFCWYVCRRRFCYRRCND	6.2	0.4
SEQ ID NO: 40	GFCWYVCRRRH CYRRCN	6.2	0.8
SEQ ID NO: 41	KFCVYVCRRRFCYRRCK	6.2	0.8
SEQ ID NO: 42	GHCWYVCRRRFCYRRCN	6.2	0.4
SEQ ID NO: 43	GFCWYVCRRRFCYRRCS	6.2	0.4
SEQ ID NO: 44	*GFCWYVCYRGICYRRCN-NH2	6.2	0.4
SEQ ID NO: 45	*GFCWYVCYRGFCYRRCN-NH2	6.2	0.8
SEQ ID NO: 16	GFCWYVCYRGICYRRCN	6.25	0.4
SEQ ID NO: 46	GFCWYVCYRGFCYRRCN	6.25	0.4
SEQ ID NO: 47	KFCWRVCRRRFCRRRCN	12.5	0.8
SEQ ID NO: 48	GFCWYVCRRGFCYRRCN	12.5	0.4
SEQ ID NO: 49	KWCFRVCRRNGVCYRRCR	12.5	0.2
SEQ ID NO: 50	GFCWYTCRRRFCYRRCN	12.5	0.4
SEQ ID NO: 51	GFCWYVCYRGFCHRRCN	25	6.2
SEQ ID NO: 52	GFCWYVCRRRFCHRRCN	25	0.8
SEQ ID NO: 53	**GFCWYVCRRRFCYRRCN	25	50
SEQ ID NO: 54	KFCWNVCRRRFCHRRCK	25	0.4
SEQ ID NO: 55	GFCWYVCRRGICYRRCN	25	0.8
SEQ ID NO: 56	GFCWYVCRRGICYRRCN	25	0.8
SEQ ID NO: 57	GFCWNVCRRRFCRRRCN	25	0.4
SEQ ID NO: 58	KFCVNVCYRGICHRRCK	25	0.2
SEQ ID NO: 59	KFCVNVCRRRFCHRRCK	25	0.8
SEQ ID NO: 60	KFCVNVCRRRFCRRRCK	25	0.4
SEQ ID NO: 61	GFCWYVCYRGFCYQQCN	25	6.2
SEQ ID NO: 62	GFCWYVCYRGFCYDDCN	25	50
SEQ ID NO: 63	GFCWYVCPKGICYRRCN	50	50
SEQ ID NO: 64	GFCWYVCKNGFCYRRCN	50	3.1
SEQ ID NO: 65	RKGCKCKNGFCVCR-NH2	50	6.25
SEQ ID NO: 66	GFCWNVCRRRFCHRRCN	50	3.1
SEQ ID NO: 67	GFCWNVCRRRFCHRRCN	50	1.6
SEQ ID NO: 68	GFCWNVCYRGICHRRCN	50	1.6
SEQ ID NO: 69	KVCNVCKQGICRKRCK	50	50
SEQ ID NO: 70	GCWYVCRNGVCYRRCN	50	25
SEQ ID NO: 71	GFCWYVCRNGVCYRRCN	50	3.1
SEQ ID NO: 72	GFCWNVCYRGFCHRRCN	50	3.1

SEQ ID NO: 73	GFCWYVCYRGFCYHHCN	50	3.1
SEQ ID NO: 74	NVCVVRRCRRGFCNRRCK	50	12.5
SEQ ID NO: 75	KCVRVCRRRACRRRCK	50	50
SEQ ID NO: 76	KCVRVCRRGFCNRRCK	50	50
SEQ ID NO: 77	GFCWYVCKNGYCYRRCN	50	3.1
SEQ ID NO: 78	GFCWYVCRNGYCYRRCN	50	3.1
SEQ ID NO: 79	GFCWYVCRNGYCHRRCN	50	6.2
SEQ ID NO: 80	GFCWYVCYRGICHRRCN	50	1.6
SEQ ID NO: 81	KCVRVCRRGFCNRRCK	50	50
SEQ ID NO: 82	GFCRYVCYRGICRRRCN	50	6.2
SEQ ID NO: 83	KFCVNVCRNGICRRRCK	50	1.6
SEQ ID NO: 84	GVCVNVCRRRFCHRRCN	50	3.1
SEQ ID NO: 85	KKVCVNVCKQGICHKRCK	50	50
SEQ ID NO: 86	KKVCVNVCRQGICHRRCK	50	50
SEQ ID NO: 87	GFCRYVCRRGICRRRCN	50	12.5
SEQ ID NO: 88	KFCVNVCYRGICRRRCK	50	0.4
SEQ ID NO: 89	KCRRVCRRGFCYVVCN	50	25
SEQ ID NO: 90	GHCHHVCRRRHCHRRCN	50	50

* 係指N-乙醯化

** 係指N-棕櫚酸修飾

【0062】 選擇SEQ ID NO: 1用於進一步研究。將SEQ ID NO: 1對真核血球之毒性與蠶素(SEQ ID NO: 13)之毒性相比。針對多個物種採用標準之廣泛記載之紅血球溶血分析來測試肽之溶解潛能。製備紅血球(Red blood cell, RBC)且藉由若干個離心及洗滌步驟來分離，以移除血漿部分。在384孔盤中自50 mM儲備液點樣劑量滴定(50 μ M至0.05 μ M)之測試肽及對照肽蜂毒素。將所製備之RBC與肽一起在37°C下培育一小時。藉由405 nm下之光密度且利用1% TritonX100作為百分百作用(HPE)及單獨磷酸鹽緩衝液作為零百分比作用(ZPE)來量測溶血百分比。

【0063】 本發明者意外地發現，SEQ ID NO: 1不僅提高抗微生物活性，且亦降低對紅血球之毒性。圖1中示出使用人類、米格魯犬及大鼠紅血球之實驗的結果。簡言之，SEQ ID NO: 1對人類、米格魯犬或大鼠紅血球之毒性比SEQ ID NO: 13低2-4倍。在小鼠或牛紅血球中，差異可忽略。

第 21 頁(發明說明書)

C217059PBX20200616C.docx

【0064】 SEQ ID NO: 1之其他衍生物已藉由固相合成如上所述合成。抗微生物活性藉由如上所述確定針對金黃色葡萄球菌及大腸桿菌之MIC來評定。此等實驗之結果提供於表2中。

表2

SEQ ID	序列	金黃色葡萄球菌 ATCC 29213 μM	大腸桿菌2 ATCC 5922 μM
SEQ ID NO: 3	GWCFRVCYRGICYRRCRD	6.2	3.1
SEQ ID NO: 4	KFCFRVCYRGICYRRCRD	3.1	1.6
SEQ ID NO: 5	KWCFYVCYRGICYRRCRD	6.2	1.6
SEQ ID NO: 2	RWCFRVCYRGICYRRCRD	12.5	0.8
SEQ ID NO: 6	KWCFRVCRRGICYRRCRD	12.5	3.1
SEQ ID NO: 96	KWCFRVCYGRICYRRCRD	3.1	1.6
SEQ ID NO: 7	KWCFRVCYRGVCYRRCRD	6.2	1.6
SEQ ID NO: 8	KWCFRVCYRGACYRRCRD	3.1	1.6
SEQ ID NO: 9	KWCFRVCYRGFCYRRCRD	6.2	3.1
SEQ ID NO: 10	KWCFRVCYRGICYHRCRD	6.2	1.6
SEQ ID NO: 11	KWCFRVCYRGICYRRCND	6.2	0.8
SEQ ID NO: 1	KWCFRVCYRGICYRRCRD	3.1	0.8

【0065】 進一步評定表2中所列之肽針對MSSP (甲氧西林敏感性假中間葡萄球菌(Methicillin-Susceptible *Staphylococcus pseudintermedius*))及MRSP (甲氧西林抗性假中間葡萄球菌)之不同菌株的抗微生物活性。結果分別在表3及4中。

表3. 針對所選MSSP菌株之MIC

SEQ ID	49051	71990	72036	72191	76986	77378	78032	81923	84250	84658	86000	86001
3	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	0.4	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8
4	1.6	1.6	0.8	0.8	0.8	0.4	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8
5	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
2	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	1.6	3.1	1.6	1.6
6	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	1.6	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
96	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
7	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	3.1	1.6	1.6	1.6	1.6
9	1.6	1.6	0.8	1.6	0.8	0.4	0.8	1.6	1.6	1.6	0.8	0.8
10	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
11	0.8	1.6	0.8	0.8	0.8	0.4	0.8	1.6	0.8	0.8	0.4	0.8
1	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6

表4. 針對所選MRSP菌株之MIC

SEQ ID	71994	72035	72192	76923	79882	80729	81926	86002	87655	88493
3	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
4	1.6	1.6	1.6	0.8	0.8	0.8	0.8	1.6	1.6	1.6
5	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
2	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
6	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
96	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
7	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6
9	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
10	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
11	1.6	1.6	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	1.6
1	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6

【0066】 其他肽如上所述合成。已測定此等肽之抗微生物性質且概述於下文
中。

表5. 所選抗微生物序列對MSSP菌株之作用

SEQ ID	71990	72036	72191	76986	77378	78032	81923	84250	84658	86000	86001
97	3.1	3.1	3.1	1.6	1.6	3.1	3.1	3.1	3.1	1.6	1.6
98	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
99	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	3.1	3.1	1.6
100	1.6	1.6	3.1	1.6	3.1	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
102	1.6	1.6	3.1	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
103	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	6.2	3.1	3.1	3.1
104	1.6	3.1	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	3.1	1.6	3.1	1.6
105	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6
106	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
107	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
108	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
109	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
110	1.6	3.1	3.1	1.6	1.6	1.6	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
112	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
113	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
114	1.6	3.1	3.1	1.6	1.6	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	1.6
115	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
116	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
117	1.6	1.6	1.6	0.8	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
32	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	3.1	1.6	1.6
28	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
29	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	0.8	0.8	0.8	1.6	1.6	1.6
30	0.8	0.8	1.6	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	1.6	1.6	1.6
31	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6

表6

抗微生物肽對不同細菌之作用。MR = MRSP，SA =金黃色葡萄球菌，EC =大腸桿菌

SP = 假中間葡萄球菌

SEQ ID	MR 71994	MR 72035	MR 72192	MR 76923	MR 79882	MR 80279	MR 81926	MR 86002	MR 87665	MR 88493	SA 29213	EC 25922	SP 49051
97	1.6	3.1	3.1	1.6	1.6	3.1	1.6	3.1	3.1	3.1	6.2	3.1	3.1
98	1.6	3.1	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6
99	1.6	3.1	3.1	1.6	1.6	1.6	3.1	3.1	1.6	1.6	6.2	1.6	3.1
100	1.6	3.1	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	6.2	0.8	1.6
102	3.1	3.1	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	6.2	1.6	1.6
103	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	25	6.2	3.1
104	3.1	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	3.1	6.2	3.1	1.6
105	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	6.2	3.1	1.6
106	1.6	3.1	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	3.1	3.1	1.6
107	1.6	3.1	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	3.1	1.6
108	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	12.5	0.8	3.1
109	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6
110	3.1	3.1	3.1	3.1	1.6	1.6	3.1	3.1	3.1	3.1	6.2	1.6	3.1
112	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6
113	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	6.2	1.6	1.6
114	3.1	3.1	3.1	3.1	1.6	1.6	3.1	3.1	3.1	3.1	6.2	1.6	3.1
115	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	0.8	1.6
116	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6	6.2	0.8	1.6
117	1.6	1.6	0.8	1.6	0.8	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	6.2	0.8	1.6
32	3.1	3.1	1.6	3.1	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6	1.6	12.5	1.6	3.1
28	1.6	3.1	3.1	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	6.2	0.8	1.6
29	1.6	1.6	0.8	1.6	0.8	0.8	0.8	1.6	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6
30	1.6	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6
31	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6

【0067】藉由量測細胞活力來確定表2中所列之肽的安全性。繁殖犬科衍生上皮角化細胞(Canine-derived epithelial keratinocyte，CPEK)以測定在肽存在下之細胞活力。使細胞在T75燒瓶在中在CnT-09-5 (具有補充物)之預溫熱培養基中自冷凍儲備液生長，且在37℃、5% CO₂下培育隔夜。將細胞用磷酸鹽緩衝液洗滌且補充預溫熱之CnT-05-9培養基且重複若干天，直至細胞達到6.6×10⁴個細胞/毫升之密度。接著將細胞轉移至384孔盤，靜置，且給與肽及蜂毒素對照肽(50

μM至0.05 μM)，且在37°C、5% CO₂下培育隔夜。將0.1% TritonX100 (HPE)及單獨磷酸鹽緩衝液(ZPE)添加至盤以計算在分析用10 μL CELLTITER-GLO®分析試劑終止以得到發光讀出數據時的作用百分比。結果提供於表7中。

表7

SEQ ID NO:	CPEK (50 μM)	cRBC (50 μM)
3	42.1	67.1
4	16.6	67.1
5	28.6	3.1
2	-1.7	64.0
6	4.1	1.1
96	51.9	101.4
7	11.3	84.1
8	24.6	30.2
9	52.3	101.3
10	31.5	101.1
11	22.0	57.8
1	21.5	20.5

【0068】 藉由如上所述量測細胞活力來確定表6中所列之肽的安全性。結果提供於表8中。

表8

SEQ ID	cRBC (50 μM)	CPEK (50 μM)
97	31.2	12.9
98	35.0	9.3
99	100.0	19.9
100	100.0	29.5
102	23.9	-2.1
103	7.9	-0.5
104	100.6	6.0
105	97.9	8.6
106	101.5	25.2
107	101.8	26.3
108	27.7	9.6
109	99.8	19.2
110	46.3	10.7
112	61.0	14.2
113	86.3	15.7
114	97.9	11.9
115	94.6	5.1
116	87.0	16.0

117	97.8	14.7
32	98.3	9.1
28	94.4	19.4
29	68.2	17.5
30	63.5	17.0
31	43.5	11.0

【0069】 此等資料證明本發明之抗微生物肽不僅有效地針對所測試之細菌菌株，且尤其對於非全身性、例如局部投與而言亦為安全的。

【0070】 說明書中引用之所有公開案，專利公開案與非專利公開案均指示本發明所屬之領域之技術人員的技能水準。所有此等公開案均以引用的方式完整併入本文中，其引用程度如同指示各個別公開案特定且個別地以引用的方式併入一般。

【0071】 雖然本文中之本發明已參考特定實施例描述，但應瞭解此等實施例僅僅說明本發明之原理及應用。因此，應瞭解可對說明性實施例進行大量修改，且可在不脫離如以下申請專利範圍所界定之本發明之精神及範疇下作出其他安排。

【補充序列表】

<110> 美商碩騰服務有限責任公司(ZOETIS SERVICES LLC)

<120> 抗微生物肽及其使用方法

<140> 107142356

<141> 2018-11-28

<150> 62/595,725

<151> 2017-12-07

<160> 117

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗微生物肽

<400> 1

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 2

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 2

Arg Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 3
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 3

Gly Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 4
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 4

Lys Phe Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 5
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 5

Lys Trp Cys Phe Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1	5	10	15
Arg Asp			
<210> 6			
<211> 18			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工抗微生物肽			
<400> 6			
Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Arg Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys			
1 5 10 15			
Arg Asp			
<210> 7			
<211> 18			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工抗微生物肽			
<400> 7			
Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Val Cys Tyr Arg Arg Cys			
1 5 10 15			
Arg Asp			
<210> 8			
<211> 18			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工抗微生物肽			

<400> 8

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ala Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 9
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 9

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 10
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 10

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr His Arg Cys
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 11
<211> 18
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 11

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn Asp

<210> 12

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 無或脯胺酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> 離胺酸、精胺酸、甘胺酸或脯胺酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> 苯丙胺酸、色胺酸或精胺酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> 苯丙胺酸、纈胺酸或色胺酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> 精胺酸、酪胺酸或苯丙胺酸

<220>

<221>	misc_feature
<222>	(7)..(7)
<223>	纈胺酸或丙胺酸
<220>	
<221>	misc_feature
<222>	(9)..(9)
<223>	酪胺酸、精胺酸、離胺酸或色胺酸
<220>	
<221>	misc_feature
<222>	(10)..(10)
<223>	精胺酸、苯丙胺酸或甘胺酸
<220>	
<221>	misc_feature
<222>	(11)..(11)
<223>	精胺酸或甘胺酸
<220>	
<221>	misc_feature
<222>	(12)..(12)
<223>	異白胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸或纈胺酸
<220>	
<221>	misc_feature
<222>	(15)..(15)
<223>	精胺酸或組胺酸
<220>	
<221>	misc_feature
<222>	(16)..(16)
<223>	精胺酸或離胺酸
<220>	
<221>	misc_feature
<222>	(18)..(18)
<223>	精胺酸、離胺酸、丙胺酸或天冬醯胺
<220>	
<221>	misc_feature
<222>	(19)..(19)
<223>	任何胺基酸，可為0-4個胺基酸長
<400>	12
Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Tyr Xaa Xaa	
1	51015

Cys Xaa Xaa

<210> 13
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 13

Lys	Trp	Cys	Phe	Arg	Val	Cys	Tyr	Arg	Gly	Ile	Cys	Tyr	Arg	Arg	Cys
1				5					10					15	

Arg

<210> 14
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<220>
<221> 肽
<222> (1)..(4)
<223> 非爲Arg Arg Arg Phe

<400> 14

Xaa Xaa Xaa Xaa
1

<210> 15
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 15

Arg Arg Arg Phe
1

<210> 16
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 16

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 17
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 17

Tyr Arg Gly Ile
1

<210> 18
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽片段

<400> 18

Tyr Arg Gly Val
1

<210> 19
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽片段

<400> 19

Tyr Arg Gly Phe
1

<210> 20
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽片段

<220>
<221> 肽
<222> (1)..(3)
<223> Phe Arg Val or Trp Tyr Val

<400> 20

Xaa Xaa Xaa
1

<210> 21
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽片段

<400> 21

Phe Arg Val
1

<210> 22
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽片段

<400> 22

Trp Tyr Val
1

<210> 23
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 23

Lys Phe Cys Val Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 24
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 24

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Val Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg

<210> 25
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 25

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg

<210> 26
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<220>
<221> Mod_res
<222> (17)..(17)
<223> 醯胺化

<400> 26

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 27
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 醯胺化

<400> 27

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 28
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 28

Pro Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg
1 5 10 15

Cys Arg

<210> 29
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 29

Pro Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg
1 5 10 15

Cys Arg Asp

<210> 30
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 30

Pro Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg

<210> 31
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 31

Pro Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 32
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 32

Gly Trp Cys Phe Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn Asp

- <210> 33
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 人工抗微生物肽
- <400> 33

Pro Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg
1 5 10 15

Cys Asn

- <210> 34
- <211> 17
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 人工抗微生物肽
- <400> 34

Pro Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

- <210> 35
- <211> 17
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 人工抗微生物肽

<400> 35

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys His Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 36

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 36

Gly Val Cys Val Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 37

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 37

Gly Val Cys Val Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 38

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 醯胺化

<400> 38

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 39
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 39

Pro Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg
1 5 10 15

Cys Asn Asp

<210> 40
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 40

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg His Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 41
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 41

Lys Phe Cys Val Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 42
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 42

Gly His Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 43
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 43

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Ser

<210> 44

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-乙醯化

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> 醯胺化

<400> 44

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 45

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<220>

<221> Mod-res

<222> (1)..(1)
<223> N-乙醯化

<220>
<221> Mod-res
<222> (17)..(17)
<223> 醯胺化

<400> 45

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 46
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 46

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 47
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 47

Lys Phe Cys Trp Arg Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Arg Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 48
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 48

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Gly Phe Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 49
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 49

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Arg Asn Gly Val Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg

<210> 50
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 50

Gly Phe Cys Trp Tyr Thr Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 51
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 51

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys His Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 52
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 52

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys His Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 53
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<220>

<221> mod-res

<222> (1)..(1)

<223> N-棕櫚酸酯化

<400> 53

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 54

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 54

Lys Phe Cys Trp Asn Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys His Arg Arg Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 55

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 55

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 56
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 56

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 57
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 57

Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Arg Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 58
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 58

Lys Phe Cys Val Asn Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys His Arg Arg Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 59
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 59

Lys Phe Cys Val Asn Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys His Arg Arg Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 60
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 60

Lys Phe Cys Val Asn Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Arg Arg Arg Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 61
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 61

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys Tyr Gln Gln Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 62

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 62

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys Tyr Asp Asp Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 63

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 63

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Pro Lys Gly Tyr Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 64

<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 64

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Lys Asn Gly Phe Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 65
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<220>
<221> mod_res
<222> (14)..(14)
<223> 醯胺化

<400> 65

Arg Lys Gly Cys Lys Cys Lys Asn Gly Phe Cys Val Cys Arg
1 5 10

<210> 66
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 66

Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys His Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 67
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 67

Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys His Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 68
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 68

Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys His Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 69
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 69

Lys Val Cys Val Asn Val Cys Lys Gln Gly Ile Cys Arg Lys Arg Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 70
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 70

Gly Cys Trp Tyr Val Cys Arg Asn Gly Val Cys Tyr Arg Arg Cys Asn
1 5 10 15

<210> 71
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 71

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Asn Gly Val Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 72
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 72

Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys His Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 73
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 73

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys Tyr His His Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 74
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 74

Asn Val Cys Val Val Arg Cys Arg Arg Gly Phe Cys Asn Arg Arg Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 75
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 75

Lys Cys Val Arg Val Cys Arg Arg Arg Ala Cys Arg Arg Arg Cys Lys
1 5 10 15

<210> 76

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 76

Lys Cys Val Arg Val Cys Arg Arg Gly Phe Cys Asn Arg Arg Cys Lys
1 5 10 15

<210> 77

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 77

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Lys Asn Gly Tyr Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 78

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 78

Gly	Phe	Cys	Trp	Tyr	Val	Cys	Arg	Asn	Gly	Tyr	Cys	Tyr	Arg	Arg	Cys
1				5					10					15	

Asn

<210> 79
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 79

Gly	Phe	Cys	Trp	Tyr	Val	Cys	Arg	Asn	Gly	Tyr	Cys	His	Arg	Arg	Cys
1				5					10					15	

Asn

<210> 80
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 80

Gly	Phe	Cys	Trp	Tyr	Val	Cys	Tyr	Arg	Gly	Ile	Cys	His	Arg	Arg	Cys
1				5					10					15	

Asn

<210> 81
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 81

Lys Cys Val Arg Val Cys Arg Arg Gly Phe Cys Asn Arg Arg Cys Lys
1 5 10 15

<210> 82

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 82

Gly Phe Cys Arg Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Arg Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 83

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 83

Lys Phe Cys Val Asn Val Cys Arg Asn Gly Ile Cys Arg Arg Arg Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 84

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 84

Gly Val Cys Val Asn Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys His Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 85

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 85

Lys Lys Val Cys Val Asn Val Cys Lys Gln Gly Ile Cys His Lys Arg
1 5 10 15

Cys Lys

<210> 86

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 86

Lys Lys Val Cys Val Asn Val Cys Arg Gln Gly Ile Cys His Arg Arg
1 5 10 15

Cys Lys

<210> 87

<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 87

Gly Phe Cys Arg Tyr Val Cys Arg Arg Gly Ile Cys Arg Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 88
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 88

Lys Phe Cys Val Asn Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Arg Arg Arg Cys
1 5 10 15

Lys

<210> 89
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 89

Lys Cys Arg Arg Val Cys Arg Arg Gly Phe Cys Tyr Val Val Cys Asn
1 5 10 15

<210> 90
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 90

Gly His Cys His His Val Cys Arg Arg Arg His Cys His Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 91
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 91

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 92
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 92

Arg Gly Gly Arg Leu Cys Tyr Cys Arg Arg Arg Phe Cys Val Cys Val
1 5 10 15

Gly Arg

<210> 93
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 93

Arg Arg Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys Tyr Arg Lys
1 5 10 15

Cys Arg

<210> 94
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 94

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 95
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 95

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn

<210> 96
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 96

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Gly Arg Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 97
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 97

Lys Arg Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 98
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 98

Lys Trp Cys Val Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 99

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 99

Lys Trp Cys Phe Phe Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 100

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 100

Lys Trp Cys Phe Trp Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 101

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 101

Lys Trp Cys Phe Arg Val Tyr Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg
1 5 10 15

Cys Arg Asp

<210> 102
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 102

Lys Trp Cys Phe Arg Ala Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 103
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 103

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Lys Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 104
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 104

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Phe Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 105
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 105

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg Asn

<210> 106
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 106

Lys Trp Cys Trp Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 107
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 107

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Trp Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 108
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 108

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Gly Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 109
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 109

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Arg Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 110
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 110

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Tyr Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg Asp

<210> 111
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 111

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Arg Tyr Arg Arg
1 5 10 15

Cys Arg Asp

<210> 112
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 112

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Lys Asp

<210> 113

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 113

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Ala Asp

<210> 114

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工抗微生物肽

<400> 114

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg Arg

<210> 115

<211> 18

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 115

Gly Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn Asp

<210> 116
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 116

Lys Trp Cys Phe Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Asn Asp

<210> 117
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工抗微生物肽

<400> 117

Gly Trp Cys Phe Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15

Arg Asp

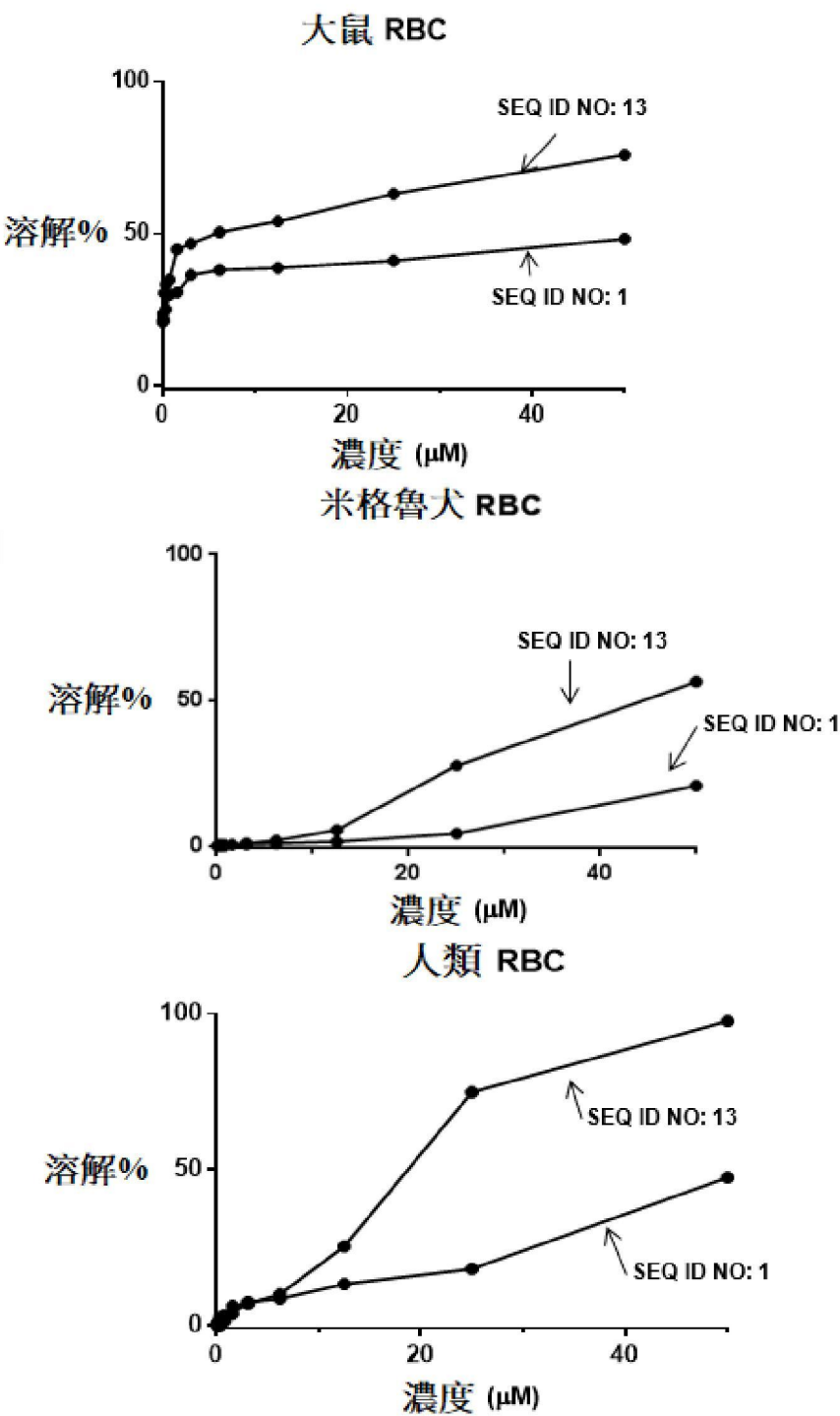
【發明申請專利範圍】

- 【請求項1】一種胺基酸序列，其為18-21個胺基酸長且在其N端包含SEQ ID NO: 1 (KWCFRVCYRGICYRRCRD)或SEQ ID NO: 29 (PKWCFRVCYRGICYRRCRD)。
- 【請求項2】一種包含如請求項1之胺基酸序列之調配物的用途，其用於製造用於治療有需要之動物之皮膚感染的藥劑。
- 【請求項3】如請求項2之用途，其中該調配物係局部投與。
- 【請求項4】如請求項2或3之用途，其中該動物係犬。
- 【請求項5】一種包含如請求項1之胺基酸序列之調配物的用途，用於製造用於治療有需要之動物之乳腺炎的藥劑。
- 【請求項6】如請求項5之用途，其中該調配物投與該動物之乳腺。
- 【請求項7】如請求項5或6之用途，其中該動物為雌性牛科動物、綿羊、豬科動物或山羊。
- 【請求項8】一種包含如請求項1之胺基酸序列之調配物的用途，用於製備用於治療有需要之動物之呼吸道感染的藥劑。
- 【請求項9】如請求項8之用途，其中該動物為牛科動物、綿羊、豬科動物、山羊、馬科動物、貓科動物或犬科動物。
- 【請求項10】一種獸醫用調配物，其包含如請求項1之胺基酸序列。
- 【請求項11】如請求項10之獸醫用調配物，其中該調配物為乳膏、軟膏、噴霧或乳液。
- 【請求項12】一種多聚體，其包含SEQ ID NO: 29之複數個重複單元。
- 【請求項13】如請求項12之多聚體，其中該等重複單元彼此直接接合。
- 【請求項14】如請求項12或13之多聚體，其中該複數個在2個與20個之間。

【請求項15】一種製造SEQ ID NO: 29之胺基酸序列之方法，其包括：

- a) 合成如請求項12至14中任一項之多聚體；以及
- b) 使該多聚體與弱酸接觸，從而使D-P鍵斷裂。

【發明圖式】



【圖 1】